

## PROTOCOLLO

## STUDI INTERVENTISTICI FARMACOLOGICI

---

**Titolo dello Studio:** *Descrive il disegno dello studio, la popolazione, gli interventi, e se applicabile, riporta l'acronimo del trial.*

**Codice dello Studio:**

**Numero Eudract:**

**Versione del Protocollo:**

**Data:**

---

**Finanziamenti:** *Indicare la tipologia di supporto ed il ruolo dei finanziatori nello studio*

---

**Promotore:** *Indicare nome e indirizzo*

**Centro Coordinatore:**

**Sperimentatore Principale:** *Indicare nome, affiliazione, contatti*

**Altri Sperimentatori del Centro Coordinatore:** *Indicare nomi, affiliazioni, contatti*

---

## Lista Centri Partecipanti [se applicabile]

---

**Nome Centro** *Indicare nome, contatti degli sperimentatori afferenti al centro*

---

**Nome Centro** *Indicare nome, contatti degli sperimentatori afferenti al centro*

---

**Nome Centro** *Indicare nome, contatti degli sperimentatori afferenti al centro*

---

## Informazioni di Contatto

---

**Nome Contatto Promotore** *Indicare nome e contatti*

---

**Nome Contatto per la Farmacovigilanza** *Indicare nome e contatti*

---

**APPROVAZIONE DEL PROTOCOLLO**

Gli Sperimentatori:

- approvano il presente Protocollo;
- dichiarano che lo studio verrà condotto in conformità a quanto riportato nel presente protocollo.

\_\_\_\_\_  
Dott.....

\_\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Dott.....

\_\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Dott.....

\_\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Dott.....

\_\_\_\_\_  
Data

**Indice**

Background e rationale .....	5
Obiettivi dello studio .....	5
Obiettivo primario .....	5
Obiettivo secondario .....	5
Disegno dello studio .....	5
Popolazione in studio .....	5
Criteri di eleggibilità .....	5
Criteri di inclusione .....	5
Criteri di esclusione .....	5
Interventi .....	6
Intervento A (es. prodotto sperimentale) .....	6
Prodotto sperimentale .....	6
Schema di intervento .....	6
Gestione del prodotto sperimentale .....	6
Intervento B (es. confronto) .....	6
Aderenza all'intervento .....	6
Terapie concomitanti e di supporto .....	6
Terapie proibite .....	6
Valutazione del rapporto beneficio/rischio potenziale per la popolazione .....	6
Ritiro dei soggetti e modifiche dell'intervento .....	6
Conclusione anticipata o sospensione dello studio .....	6
Definizione di conclusione dello studio .....	7
Endpoint dello studio .....	7
Endpoint primario .....	7
Endpoint secondario .....	7
Progettazione dello studio .....	7
Timeline dello studio .....	7
Dimensione del campione .....	7
Fase di screening .....	7
Procedura di arruolamento .....	7
Assegnazione dell'intervento .....	7
Mascheramento (cecità) .....	8
Altre procedure dello studio .....	8
Gestione dei dati .....	8
Raccolta dei dati .....	8
Gestione dei dati .....	8
Conservazione dei dati .....	8
Deviazioni dal protocollo .....	8
Piano statistico .....	8
Analisi aggiuntive .....	8
Gestione della sicurezza .....	9
Definizioni .....	9

## CARTA INTESTATA DEL RICHIEDENTE

Registrazione eventi .....	9
Nesso di causalità .....	9
Segnalazione eventi .....	9
Anomalie nei parametri di laboratorio .....	9
Aspetti amministrativi .....	9
Finanziamenti dello studio .....	9
Copertura assicurativa.....	9
Comitato Indipendente di Monitoraggio dei Dati (IDMC) .....	9
Revisione .....	9
Emendamenti al protocollo.....	9
Considerazioni etiche .....	9
Acquisizione del consenso informato .....	9
Confidenzialità.....	10
Conflitto di interessi .....	10
Responsabilità e politiche di pubblicazione .....	10
Ruolo dello sponsor e degli sperimentatori.....	10
Proprietà dei dati .....	10
Politiche di pubblicazione .....	10
Bibliografia .....	10

## **Background e razionale**

*Descrivere lo stato dell'arte dell'argomento oggetto dello studio, riportando il riassunto degli studi clinici rilevanti (pubblicati e non pubblicati) e la valutazione dei benefici e dei rischi per ogni intervento.*

*Descrivere il razionale per la conduzione dello studio stesso, dal quale emerga con chiarezza il quesito di ricerca. Sottolineare ciò che è già noto sull'argomento e la novità che introdurrebbe lo studio.*

*E' spiegata la scelta dei confronti (se applicabile).*

## **Obiettivi dello studio**

*Gli obiettivi devono essere formulati utilizzando parole neutre (ad esempio, "confrontare l'effetto del trattamento A rispetto al trattamento B sull'esito X") piuttosto che termini indicanti una particolare direzione dell'effetto. Per trial con diversi bracci di trattamento, gli obiettivi devono chiarire il modo in cui vengono comparati tutti i gruppi di trattamento (es. A verso B, A verso C).*

### **Obiettivo primario**

### **Obiettivo secondario**

## **Disegno dello studio**

*Descrivere la fase, per studi sperimentali, l'organizzazione mono/multicentrico, prospettico/retrospettivo, controllato/non controllato, se si tratta di un disegno di superiorità/equivalenza/non inferiorità, se la finalità dell'indagine è commerciale (profit) o non commerciale (no-profit).*

*Se applicabile, giustificare e discutere la scelta del controllo.*

*Indicare la durata dell'arruolamento, dello studio e la data presunta di inizio.*

*Inserire un diagramma di flusso che evidenzi i nodi decisionali essenziali dello studio.*

## **Popolazione in studio**

*Descrivere il setting (ospedale, territorio etc.) e la numerosità campionaria. Se studio multicentrico, indicare la lista dei centri dove verrà effettuato lo studio ed i ruoli dei singoli centri.*

## **Criteri di eleggibilità**

*Definire chiaramente i criteri di inclusione ed esclusione della popolazione partecipante allo studio. Se applicabile, indicare i criteri di eleggibilità per i centri partecipanti allo studio e gli individui che eseguiranno gli interventi (es. chirurghi, psicoterapeutici). Questi criteri possono essere relativi a: informazioni demografiche, tipo o severità di malattia, comorbidità, trattamento precedente o concomitante, procedure diagnostiche, gravidanza o altre condizioni rilevanti.*

### **Criteri di inclusione**

### **Criteri di esclusione**

## **Interventi**

### **Intervento A (es. prodotto sperimentale)**

*Riportare le informazioni necessarie a garantire la riproducibilità dello studio, includendo tempi e modalità di somministrazione degli interventi.*

### **Prodotto sperimentale**

*identificazione e descrizione dettagliata del prodotto sperimentale, indicazioni d'uso approvate e sperimentali. Fare riferimento all'IB o altri documenti accessori per i dati preclinici, clinici, modalità di allestimento del prodotto, etichette in italiano.*

### **Schema di intervento**

*se studio farmacologico indicare dosaggio, durata del trattamento, timeline della somministrazione. Indicazione della dose giornaliera o dose massima.*

### **Gestione del prodotto sperimentale**

*modalità di gestione e dispensazione del farmaco sperimentale, citare l'eventuale coinvolgimento della farmacia ospedaliera.*

### **Intervento B (es. confronto)**

*Stessi requisiti del prodotto sperimentale*

### **Aderenza all'intervento**

*Strategie per migliorare l'aderenza all'intervento compresa l'eventuale procedura per monitorare l'aderenza, se pertinente.*

### **Terapie concomitanti e di supporto**

*Per le specifiche vedi sezione del prodotto sperimentale.*

### **Terapie proibite**

*Specificare la lista dei trattamenti proibiti durante lo studio.*

### **Valutazione del rapporto beneficio/rischio potenziale per la popolazione**

*Descrivere quali sono i rischi per la popolazione derivanti dalla partecipazione allo studio (es. rischi legati alla procedura, al prelievo di campioni, alla somministrazione di farmaci etc) ed i potenziali benefici.*

*Nel caso in cui non siano previsti rischi per la popolazione, dichiararlo.*

*Nel caso in cui non siano previsti benefici diretti, legati alla partecipazione allo studio, ma benefici indiretti (es. nuove conoscenze etc.), dichiararlo.*

### **Ritiro dei soggetti e modifiche dell'intervento**

*Definire i criteri per sospendere o modificare l'allocazione degli interventi per un singolo soggetto (es. motivi di sicurezza come l'insorgenza di un danno in risposta ad un farmaco, e/o di efficacia del farmaco e/o dello stato di malattia come un miglioramento/peggioramento, e ritiro del consenso da parte del partecipante).*

### **Conclusione anticipata o sospensione dello studio**

## CARTA INTESTATA DEL RICHIEDENTE

*Ad es. il promotore potrà interrompere in qualsiasi momento lo studio e avvisare tempestivamente gli sperimentatori e i comitati etici. I pazienti saranno visitati il prima possibile e continueranno ad essere seguiti secondo la normale pratica clinica.*

### **Definizione di conclusione dello studio**

*Indicare quando lo studio sarà concluso per singolo paziente (ad es. fine del trattamento e del follow-up) e in generale (es. arruolamento ultimo paziente), incluso chi avrà accesso a questi risultati intermedi e chi prenderà la decisione definitiva di terminare lo studio.*

### **Endpoint dello studio**

*Indicare le variabili misurate (es. pressione sanguigna sistolica), le modalità di analisi (es. cambiamento rispetto al basale, valore finale, tempo dell'evento), i metodi di aggregazione (es. mediana, proporzione) e il tempo in cui viene misurato ciascun esito.*

### **Endpoint primario**

### **Endpoint secondario**

## **Progettazione dello studio**

### **Timeline dello studio**

*Inserire uno schema che riassume tutte le varie fasi dello studio, comprese la fase di screening, arruolamento, interventi, valutazioni, visite di follow-up etc.*

### **Dimensione del campione**

*Indicare la numerosità campionaria in accordo agli obiettivi dello studio e le modalità con cui è stata calcolata*

### **Fase di screening**

*Indicare le valutazioni pre-arruolamento, in accordo a quanto definito nella timeline dello studio.*

### **Procedura di arruolamento**

*Indicare le strategie per promuovere l'arruolamento di un adeguato numero di partecipanti per raggiungere il target previsto nella dimensione del campione.*

### **Assegnazione dell'intervento**

*E' descritto il metodo utilizzato per generare la sequenza di allocazione (es. numeri random generati dal computer), il rapporto di allocazione (1:1, 2:1, etc.) e la lista di qualsiasi fattore per la stratificazione (es. randomizzazione stratificata per età)*

*Descrivere l'eventuale meccanismo di occultamento dell'allocazione e tutti gli step seguiti per mantenere nascosta la sequenza di allocazione sino all'assegnazione degli interventi.*

*Specificare il personale dello studio responsabile della generazione della sequenza di allocazione, dell'arruolamento dei partecipanti e della loro assegnazione a ciascun gruppo di intervento.*

## CARTA INTESTATA DEL RICHIEDENTE

### **Mascheramento (cecità)**

*Descrivere il/i soggetto/i che saranno in cieco dopo l'assegnazione all'intervento (es. i partecipanti al trial, i professionisti sanitari, i valutatori degli esiti, gli analisti dei dati) e la modalità di ottenimento della cecità. Se lo studio è in cieco, descrivere le circostanze in cui è permessa l'apertura del cieco e le procedure per rivelare l'intervento a cui è stato sottoposto il partecipante durante il trial.*

### **Altre procedure dello studio**

*Descrivere le procedure correlate allo studio clinico a cui sono sottoposti i soggetti (es. visite, prelievi, esami diagnostici etc.).*

## **Gestione dei dati**

### **Raccolta dei dati**

*Descrivere quali dati si devono raccogliere, in accordo a quanto riportato nella CRF, le tempistiche (basale, altri tempi stabiliti) e i metodi per la valutazione degli esiti, compresi gli strumenti utilizzati.*

*Descrivere altri strumenti di studio (ad esempio, questionari, test di laboratorio) con il loro relativo grado di affidabilità e validità, se noto. Se appropriato, fare riferimento ad altri documenti diversi dal protocollo in cui sono disponibili queste informazioni.*

*Descrivere inoltre i dati raccolti al follow-up e i dati di esito che dovrebbero essere raccolti per i partecipanti che interrompono o deviano dal protocollo di intervento.*

*Se sono presenti campioni biologici indicare le modalità di raccolta e lo stoccaggio.*

### **Gestione dei dati**

*Indicare i metodi di immissione dei dati, dei processi di codifica, le misure di sicurezza adottate.*

### **Conservazione dei dati**

*Indicare il responsabile dei dati, delle misure di anonimizzazione e dei codici di apertura dell'anonimizzazione. Se sono presenti campioni biologici indicare il responsabile della conservazione, i tempi di conservazione, il grado di anonimizzazione del campione, l'eventuale utilizzo futuro/distruzione.*

### **Deviazioni dal protocollo**

*Indicarne i criteri e le modalità*

## **Piano statistico**

*Indicare i metodi per l'analisi degli esiti primari e secondari.*

*Definire l'analisi della popolazione (es. analisi Intention-To-Treat, modified Intention To Treat, o per protocol) e qualsiasi metodo statistico per trattare i dati mancanti (es. valutazioni multiple oggetto di successive analisi di sensitività).*

### **Analisi aggiuntive**

*Indicare i metodi utilizzati per le analisi statistiche aggiuntive (es. analisi per sottogruppi e aggiustate, analisi ad interim etc.)*

## **Gestione della sicurezza**

### **Definizioni**

### **Registrazione eventi**

### **Nesso di causalità**

### **Segnalazione eventi**

### **Anomalie nei parametri di laboratorio**

*Fare riferimento alla sezione dell'IB o RCP dove si definiscono le IRS.*

## **Aspetti amministrativi**

### **Finanziamenti dello studio**

*Indicare il ruolo del finanziatore nello studio, specificando in quali fasi interviene*

### **Copertura assicurativa**

### **Comitato Indipendente di Monitoraggio dei Dati (IDMC)**

*Indicare se il trial prevede il controllo degli esiti durante lo studio da parte di IDMC. In caso, indicare la composizione, i ruoli e i rapporti con la struttura, una dichiarazione di indipendenza dallo sponsor e di conflitto di interesse, ed eventuali riferimenti documentali dove possono essere trovati altri dettagli, se non presente nel protocollo. In alternativa, se il trial non prevede un IDMC è riportata una spiegazione per il quale non è necessario.*

### **Revisione**

*Descrivere le frequenze e le procedure periodiche di revisione dei processi e dei documenti presso i centri partecipanti al trial e se il processo è indipendente dagli sperimentatori e dallo sponsor.*

### **Emendamenti al protocollo**

*Dichiarare che le modifiche sostanziali al protocollo (es. cambiamento dei criteri di eleggibilità, analisi, outcome) saranno comunicate alle parti coinvolte (promotore, partecipanti ai trial, comitato etico, etc).*

## **Considerazioni etiche**

*Dichiarazione di conformità ai principi etici riconosciuti per la sperimentazione clinica, ai principi di buona pratica clinica.*

*Dichiarare che il protocollo è stato sottoposto all'approvazione del comitato etico e/o dell'autorità competente.*

### **Acquisizione del consenso informato**

*Descrivere la procedura di acquisizione del consenso informato su minori, soggetti incapaci o in casi di emergenza, se applicabile. Indicare la presenza di un consenso informato aggiuntivo per materiale biologico.*

## CARTA INTESTATA DEL RICHIEDENTE

### **Confidenzialità**

*Riportare la dichiarazione di confidenzialità in riferimento alle modalità e gli strumenti con cui il personale dello studio raccoglierà, condividerà e manterrà riservate le informazioni sui dati personali dei soggetti eleggibili, prima, durante e dopo il trial.*

### **Conflitto di interessi**

*Indicare gli interessi finanziari degli sperimentatori per ciascun sito di studio.*

## **Responsabilità e politiche di pubblicazione**

### **Ruolo dello sponsor e degli sperimentatori**

*Indicare il ruolo dello sponsor e degli sperimentatori nello studio (disegno dello studio, raccolta, gestione, analisi e interpretazione dei dati, scrittura dei report, autorship). Se presente, del comitato di valutazione degli end-point, del team di gestione dei dati e di altri individui o gruppi che supervisionano il trial. Indicare la procedura di sottomissione dello studio all’Autorità Competente e al comitato etico (se applicabile).*

### **Proprietà dei dati**

*Indicare che la proprietà dei dati è del promotore.*

*Indicare che il personale avrà accesso ai dati finali dello studio o la presenza di un eventuale accordo contrattuale che limiterà l’accesso ai dati da parte degli sperimentatori.*

### **Politiche di pubblicazione**

*Indicare le modalità e le tempistiche con cui vengono resi disponibili i dati dello studio al pubblico (es. convegni, pubblicazioni etc.) ed alle autorità competenti.*

*Pianificare, se possibile, l’accesso pubblico del protocollo, il dataset comprendente i dati dei partecipanti anonimizzati e i codici statistici per la generazione dei risultati.*

## **Bibliografia**