

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 evidenzia 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