



**S.C. RICERCA, INNOVAZIONE CLINICO ASSISTENZIALE,  
QUALITA', ACCREDITAMENTO E RISCHIO CLINICO**

# **Ammissione e partecipazione ai programmi di ricerca clinica ed epidemiologica**

## **MANUALE DELLE PROCEDURE**

<b>Revisione</b>	<b>Data</b>	<b>Causale</b>	<b>Redazione</b>	<b>Verifica</b>	<b>Approvazione</b>
00	14.12.2018	1a emissione	<b>SC RICAQARC</b> Roberta DITTURA Annamaria SANTI Giuseppe ROMANO	<b>Direttore</b> <b>SC RICAQARC</b> Sandro CENTONZE	<b>Direttore</b> <b>SC RICAQARC</b> Sandro CENTONZE

## INDICE

SCOPO DEL MANUALE	3
STRUTTURA DEL MANUALE	3
<b>PARTE GENERALE</b>	4
GLOSSARIO	5
ACRONIMI	6
CLASSIFICAZIONE DEGLI STUDI CLINICI	7
OBBLIGHI E RESPONSABILITA' DEL RICERCATORE	11
NORME E ATTI LEGISLATIVI CHE REGOLANO L'APPROVAZIONE E LA CONDUZIONE DEGLI STUDI CLINICI ED EPIDEMIOLOGICI NEGLI ENTI PUBBLICI.	13
<b>PARTE SPECIALE</b>	15
<b>PROCEDURA 1.</b> Studio clinico spontaneo monocentrico/multicentrico (promotore ASUITs)	16
<b>PROCEDURA 2.</b> Studio clinico non spontaneo monocentrico/multicentrico (promotore esterno)	20
<b>PROCEDURA 3.</b> Inoltro di richieste di emendamenti a ricerche e studi clinici	24
<b>PROCEDURA 4.</b> Gestione dei progetti di ricerca	30

## SCOPO DEL MANUALE

Il **Manuale** vuole essere una guida pratica per il ricercatore che intende sottoporre al parere autorizzativo del CEUR uno studio clinico o una ricerca da svolgere all'interno delle strutture ospedaliere e territoriali dell'ASUITS.

Il **Manuale** contiene le informazioni documentate (procedure e registrazioni) richieste da ASUITS e dalla Regione FVG per la conduzione delle diverse tipologie di ricerca e studio clinico.

A questo fine, ci si avvale di **diagrammi di flusso** (flowchart) che illustrano la sequenza di attività che i diversi soggetti (ricercatore in primis, ma anche ASUITS e Regione FVG) sono chiamati a compiere per un rapido **avvio** di una ricerca o studio clinico, per una corretta **conduzione** sotto il profilo formale, clinico ed etico e, infine, per una completa **conclusione** delle attività.

## STRUTTURA DEL DOCUMENTO

Il **Manuale** è diviso in due Parti.

La **Parte Generale** contiene gli elementi utili a definire l'ambito in cui si svolgono le attività di ricerca e di studio clinico.

Pertanto, in essa è riportato un **glossario** relativo alle varie tipologie di studi clinici, gli **acronimi** utilizzati nel Documento (in particolare nelle procedure e nei documenti di supporto), i **riferimenti normativi** che a vario livello regolano le attività di richiesta, governo e coordinamento delle ricerche e studio.

La **Parte Speciale** entra nel dettaglio delle attività e contiene le **procedure specifiche** che devono essere seguite per l'avvio, la conduzione e la conclusione delle ricerche e degli studi.

# **PARTE GENERALE**

## GLOSSARIO

**Consenso informato:** la decisione scritta, datata e firmata, di partecipare ad una sperimentazione clinica presa spontaneamente, dopo essere stata debitamente informata della natura, dell'importanza, della portata e dei rischi della sperimentazione ed aver ricevuto una documentazione appropriata, da una persona capace di dare il proprio consenso ovvero, qualora si tratti di una persona che non è in grado di farlo, dal suo rappresentante legale o da un'autorità, persona o organismo previsti dalla legge. Se il soggetto non è in grado di scrivere, può in via eccezionale fornire un consenso orale alla presenza di almeno un testimone, secondo quanto disposto dalla normativa vigente.

**Evento avverso:** qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un paziente o in un soggetto della sperimentazione clinica cui è stato somministrato un medicinale, e che non ha necessariamente un rapporto causale con questo trattamento.

**Evento avverso serio o reazione avversa seria:** qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose, ha esito letale, mette a repentaglio la vita del soggetto, impone un ricovero ospedaliero oppure prolunga il ricovero in corso, o che comporta un'invalidità o un'incapacità grave o prolungata, un'anomalia o una malformazione congenite o un difetto alla nascita.

**Good Clinical Practice (Buona Pratica Clinica):** è uno standard a cui fare riferimento per la progettazione, la conduzione, l'esecuzione, il monitoraggio, la verifica, la registrazione, le analisi ed i rapporti relativi agli studi clinici; garantisce che i dati ed i risultati riportati siano attendibili ed accurati, e che siano salvaguardati i diritti, l'integrità e la riservatezza dei soggetti partecipanti allo studio.

**Promotore della sperimentazione (commerciale o no profit):** una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica.

**Protocollo:** il documento in cui vengono descritti l'obiettivo o gli obiettivi, la progettazione, la metodologia, gli aspetti statistici e l'organizzazione della sperimentazione. Il protocollo solitamente fornisce anche le informazioni di base e il rationale di uno studio clinico, che possono essere anche contenuti in altri documenti a cui fa riferimento il protocollo.

**Reazione avversa:** qualsiasi reazione dannosa e indesiderata a un medicinale in fase di sperimentazione, a prescindere dalla dose somministrata.

**Soggetto:** la persona che partecipa a una sperimentazione clinica, sia come destinataria del medicinale in sperimentazione sia come controllo.

**Sperimentatore:** il medico o la persona che esercita una professione riconosciuta nello Stato membro ai fini della ricerca a causa delle conoscenze scientifiche e dell'esperienza in materia di trattamento dei pazienti che richiede. Lo sperimentatore è responsabile dell'esecuzione della sperimentazione clinica in un dato sito. Se la sperimentazione è svolta da un gruppo di persone nello stesso sito, lo sperimentatore è il responsabile del gruppo e può essere pertanto definito sperimentatore o ricercatore principale (principal investigator).

**Sperimentazione clinica:** qualsiasi indagine effettuata su soggetti umani volta a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o gli altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali in fase di sperimentazione e/o a individuare qualsiasi tipo di reazione avversa nei confronti di uno o più medicinali in fase di sperimentazione, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione al fine di accertarne l'innocuità e/o l'efficacia.

**Sponsor:** la persona, società, istituzione oppure organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica.

## ACRONIMI

<b>AC</b>	Autorità Competente
<b>AIFA</b>	Agenzia Italiana del farmaco
<b>CRO</b>	Contract Research Organization (Organizzazione di Ricerca a Contratto)
<b>CTA form</b>	Clinical Trial Application modulo (di domanda per l'autorizzazione di una sperimentazione clinica)
<b>EMA</b>	European Medicines Agency (Agenzia Europea dei Medicinali)
<b>ES</b>	Emendamento Sostanziale
<b>IMP</b>	Investigational Medicinal Product (Prodotto Medicinale Sperimentale)
<b>ISS</b>	Istituto Superiore di Sanità
<b>NRC</b>	Nucleo di Ricerca Clinica
<b>OsSC</b>	Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali
<b>PI</b>	Principal Investigator
<b>SCRICAQARC</b>	Struttura Complessa Ricerca, Innovazione Clinico-Assistenziale, Qualità, Accredimento e Rischio Clinico

## CLASSIFICAZIONE DEGLI STUDI CLINICI

Il termine di **studio clinico** viene utilizzato in diversi contesti e talvolta con diversi significati.

Nell'accezione più generale si intende uno studio *epidemiologico* con cui si cerca di aumentare la conoscenza sulla incidenza, eziologia, diagnosi e terapia di uno stato morboso o dello stato di salute. Ad esempio, quando si cerca di dimostrare un'associazione statistica fra una malattia ed un ipotizzato agente causale, oppure un'associazione tra una terapia per una malattia e un beneficio.

Per studio clinico (**o trial clinico**) si intende anche un tipo di ricerca condotta per raccogliere dati sulla sicurezza e sull'efficacia di nuovi farmaci o di dispositivi.

Il disegno dello studio o della ricerca individua la tipologia della ricerca stessa, ossia la sua **natura sperimentale** oppure **osservazionale**.

Si forniscono di seguito le definizioni principali desunte sia da Circolari ministeriali che da fonti bibliografiche dedicate al disegno e alla conduzione degli studi.

Si distinguono gli studi **spontanei**, proposti da ricercatori delle SS.CC. dell'Azienda, dagli studi **non spontanei**, proposti da promotori esterni.

### A) STUDIO SPERIMENTALE

E' lo studio che offre al ricercatore la possibilità di intervenire direttamente sui predittori (attraverso un farmaco, un intervento chirurgico, un particolare device o una "manovra" anche di tipo organizzativo) che influenzano un end-point o "outcome", sia nel caso di soggetti ammalati che sani.

La variante più importante di studio sperimentale è lo **studio randomizzato controllato (RCT)**.

Il National Institutes of Health (NIH) ha proposto 6 tipi differenti di trial clinici in base al loro principale scopo<sup>1</sup>.

- **Trial preventivi**: individuare il miglior modo per prevenire la malattia in persone che non hanno mai avuto questa malattia (*prevenzione primaria*). Questo approccio può includere farmaci, vaccini, vitamine, minerali o cambiamenti dello stile di vita.
- **Trial di screening**: studiano le metodiche di *prevenzione secondaria*, ossia diagnosi precoce di una malattia in soggetti a rischio che non manifestano sintomi.
- **Trial diagnostici**: trovare migliori test o procedure per diagnosticare una particolare malattia o condizione.
- **Trial terapeutici**: testano trattamenti sperimentali, nuove combinazioni di farmaci e nuovi approcci di terapia chirurgica o radiante.
- **Trial sulla qualità della vita** (o *Supportive Care Trials*): esplorano il modo di migliorare il comfort e la qualità della vita per individui affetti da una malattia cronica.
- **Trial ad uso compassionevole**: forniscono terapie sperimentali, prima che abbiano raggiunto l'approvazione finale dell'FDA. Sono diretti a pazienti per i quali altre terapie sono risultate fallimentari. Normalmente deve essere concessa l'approvazione dell'FDA, caso per caso. In Italia l'*uso compassionevole* è regolamentato da un decreto ministeriale<sup>2</sup>.

Due Circolari del Ministero della Sanità (2000 e 2002) hanno fornito le definizioni correntemente utilizzate per individuare la diversa tipologia di studi clinici (sperimentali o osservazionali).

---

<sup>1</sup> Glossary of Clinical Trial Terms, NIH Clinicaltrials.gov (in <https://www.nih.gov/health-information/nih-clinical-research-trials-you/basics>; <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn#ClinicalTrials> e <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/glossary>. Ultimo accesso 16.09.2018).

<sup>2</sup> Uso compassionevole: "Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica". (G.U. n. 173, 28 luglio 2003, Serie Generale) <http://www.agenziafarmaco.gov.it/frontend/cortesia.html>.

**Studio clinico** (Circolare ministeriale n.15 del 5 ottobre 2000)

Per studio clinico su medicinale/i si intende *“ogni studio sistematico sull'uomo, sia paziente che volontario non-paziente, al fine di scoprire o verificare gli effetti e/o di identificare ogni reazione avversa al/i prodotto/i in esame, e/o di studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione al fine di accertarne l'efficacia e la sicurezza.”*

Gli studi clinici vengono generalmente classificati in fasi dalla I alla IV, in base alle finalità relative allo sviluppo clinico dei prodotti medicinali non esistendo una univoca metodologia di classificazione:

**a) Studi di Fase I**

Primi studi su un nuovo principio attivo condotti nell'uomo spesso su volontari sani. Lo scopo è quello di fornire una valutazione preliminare sulla sicurezza ed un primo profilo della farmacocinetica e della farmacodinamica del principio attivo nell'uomo.

**b) Studi di Fase II**

Studi terapeutici pilota. Lo scopo è quello di dimostrare l'attività e di valutare la sicurezza a breve termine di un principio attivo in pazienti affetti da una malattia o da una condizione clinica per la quale il principio attivo è proposto.

Gli studi vengono condotti su un numero limitato di soggetti e spesso, in uno stadio più avanzato, secondo uno schema comparativo (es. controllato con placebo).

Questa fase ha anche lo scopo di determinare un appropriato intervallo di dosi e/o schemi terapeutici e (se possibile) di identificare il rapporto dose/risposta, al fine di fornire le migliori premesse per pianificare studi terapeutici più estesi.

**c) Studi di Fase III**

Studi su gruppi di pazienti più numerosi (e possibilmente diversificati) al fine di determinare il rapporto sicurezza/efficacia a breve e lungo termine delle formulazioni del principio attivo, come pure di valutarne il valore terapeutico assoluto e relativo.

L'andamento e le caratteristiche delle più frequenti reazioni avverse devono essere indagati e si devono esaminare le specifiche caratteristiche del prodotto (es. interazioni clinicamente rilevanti tra farmaci, fattori che inducono differenti risposte, quali l'età, ecc.).

Il programma sperimentale dovrebbe essere preferibilmente a doppio cieco randomizzato, ma altri disegni possono essere accettabili, come, ad esempio, nel caso di studi a lungo termine sulla sicurezza.

Generalmente le condizioni degli studi dovrebbero essere il più possibile vicine alle normali condizioni d'uso.

**d) Studi di Fase IV**

Studi condotti dopo la commercializzazione del/i prodotto/i medicinale/i.

Gli studi di fase IV sono condotti sulla base delle informazioni contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio (per esempio, farmacovigilanza o valutazione del valore terapeutico).

Dopo che un prodotto è stato posto sul mercato, gli studi clinici miranti ad indagare, ad esempio, nuove indicazioni, nuove vie di somministrazione o nuove associazioni, vanno considerati come studi su nuovi prodotti medicinali.

## **B) STUDIO OSSERVAZIONALE**

Il Ministero della Salute ha definito la caratteristica di questa tipologia di ricerca, con particolare attenzione all'utilizzo di farmaci o dispositivi medici.

**Studio clinico non interventistico “osservazionale”** (Circolare ministeriale n. 6 del 2 settembre 2002).

Si intende lo *“studio centrato su problemi e patologie nel cui ambito i medicinali sono prescritti nel modo consueto conformemente alle condizioni fissate nell'autorizzazione all'immissione in commercio.*

*L'inclusione del paziente in una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo dal protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio.”*

In sintesi, attraverso uno studio osservazionale è possibile valutare il profilo di sicurezza dei farmaci **nelle normali condizioni di uso e su grandi numeri di pazienti**, l'efficacia nella pratica clinica, l'appropriatezza prescrittiva e di tipo farmaco-economico.



Per le loro caratteristiche, gli studi osservazionali **non comportano** rischi aggiuntivi per i pazienti ai quali sono offerte le migliori condizioni di assistenza clinica. Di conseguenza richiedono procedure differenziate rispetto a quanto previsto negli studi clinici sperimentali.

Sempre in riferimento all'utilizzo di farmaci, ovvero alla loro assenza in una ricerca clinica, L'AIFA, nel mese di marzo 2008 ha descritto la tipologia degli studi osservazionali (**Determinazione AIFA 20 marzo 2008 (GU nr. 76 del 31 marzo 2008)** "Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci"), suddividendoli in:

1. studi di coorte prospettici
2. altri studi osservazionali:
  - a) studi di coorte retrospettivi
  - b) studi caso-controllo
  - c) studi solo su casi ("case cross-over" e "case series")
  - d) studi trasversali
  - e) studi di appropriatezza.

In ambito epidemiologico gli studi osservazionali hanno diversi tipi di disegno in base alle finalità (descrittivi o analitici) ed in funzione della relazione temporale esistente tra i fattori studiati e la patologia oggetto di ricerca (direzione dello studio).

Gli studi "**analitici o eziologici**" analizzano associazioni tra fattori di rischio, determinanti, fattori protettivi e la patologia in studio.

Gli studi "**descrittivi**" descrivono le caratteristiche di una popolazione e non ipotizzano nessuna associazione tra un fattore di rischio e la patologia o lo stato di malattia esaminata.

Gli studi "analitici" si suddividono in:

- a) studi longitudinali (Studi di coorte, prospettici o retrospettivi);
- b) studi caso-controllo (solo retrospettivi) e Studi caso controllo nidificati all'interno di uno studio di coorte (o "*nested case-control studies*");
- c) studi trasversali;
- d) studi di correlazione geografica o temporale.

I primi tre casi dipendono dal rapporto temporale che il ricercatore individua tra "esposizione" e malattia; invece l'ultimo - studio di correlazione - si realizza utilizzando dati aggregati.

In uno studio di coorte, l'esposizione precede l'occorrenza di una condizione patologica (l'end-point o "outcome").

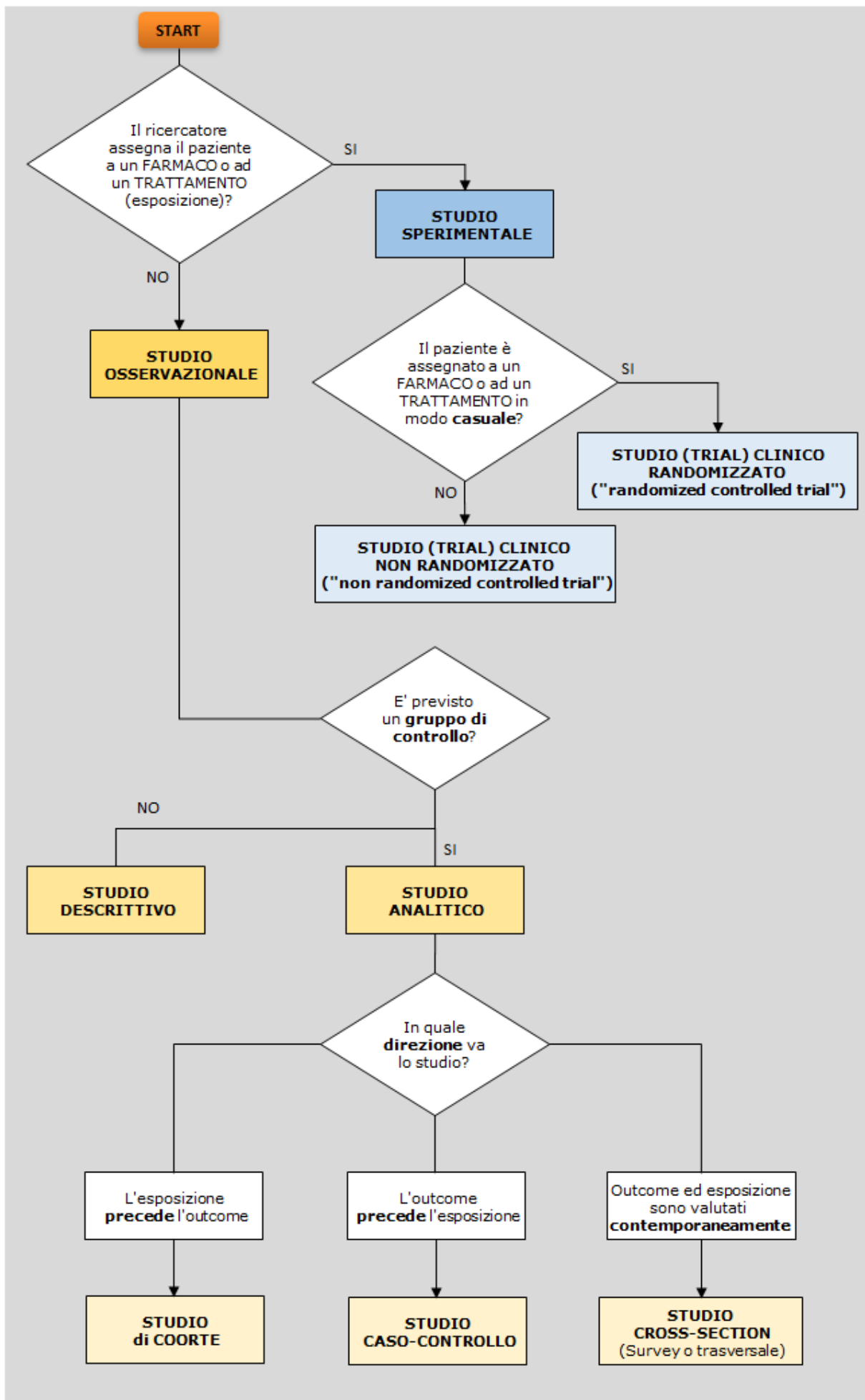
In uno studio caso controllo, la malattia viene individuata prima di misurare l'esposizione esistente prima dell'occorrenza della condizione patologica.

In uno studio trasversale, infine, sia l'esposizione che la patologia vengono misurati "contemporaneamente".

Gli studi "descrittivi" si suddividono in:

- a) serie di casi (descrizione di uno o più casi di una determinata malattia [case report], effettuata in particolare per le sue peculiarità o per la novità);
- b) studi ecologici (descrizione delle caratteristiche di tutta la popolazione rispetto ad una determinata qualità o malattia, a partire dai registri di popolazione esistenti).

Il **diagramma** della pagina seguente schematizza la classificazione degli studi clinici.



## OBBLIGHI E RESPONSABILITA' DEL RICERCATORE

Lo studio/sperimentazione si svolge sotto la diretta responsabilità del **Ricercatore**, il quale:

- **si impegna** a condurre lo studio come descritto nel protocollo secondo le **Good Clinical Practice** e nel pieno rispetto dei cittadini e dei pazienti con cui viene in contatto (garantendo anonimato e tutela della sua privacy) e rispettando le condizioni previste negli eventuali contratti che ha stipulato con soggetti esterni;
- **informa** preventivamente ASUITs ed il CEUR della **data di inizio dello studio** (“**apertura del Centro**”); informa altresì:
  - ✓ la S.C. Assistenza farmaceutica (in caso di sperimentazione farmacologica);
  - ✓ la S.C. Approvvigionamenti e Gestione Servizi (in caso di sperimentazione con dispositivo medico);
  - ✓ le SS.CC. di Ingegneria clinica e Informatica e Telefonia (in caso di comodato d’uso di beni medicali e/o strumenti / servizi IT);
  - ✓ le altre strutture amministrative (SC Economico finanziaria, SC Gestione del personale) preposte alle fasi di rendicontazione economica dello studio e di controllo;
- **informa** ASUITs dell’andamento annuale della ricerca (arruolamento di pazienti, stato dell’arte, ecc.) e della sua conclusione;
- **informa** l’Ufficio Studi e la Segreteria del CEUR di eventuali **eventi avversi** occorsi durante lo svolgimento della sperimentazione e di tutti gli emendamenti (modifiche) che vengono apportate allo studio durante il suo svolgimento;
- **pubblica** i risultati ottenuti (nella pubblicazione deve comparire come autore: è necessario avere il riferimento bibliografico e relativi indici);
- **informa** la Struttura se il/i promotore/i esterni hanno pubblicato lavori relativi ai dati e alle informazioni raccolte durante la ricerca.

Il **PI** deve porre massima attenzione sulle informazioni di *safety* dei medicinali in sperimentazione, dando immediata comunicazione al **CEUR**, alla Direzione Sanitaria e alla SC Assistenza farmaceutica (per le funzioni di farmacovigilanza) di eventuali **eventi o reazioni avverse (SAE, SAR o SUAR)** che dovesse osservare, in osservanza della normativa vigente. La comunicazione di SAE, SAR o SUAR avviene su modulistica resa disponibile dall’Ufficio Studi clinici ed epidemiologici dell’Azienda.

Il sanitario deve interrompere in qualsiasi momento la sperimentazione a fronte di rischi e/o situazioni impreviste che non consentano la prosecuzione e/o su richiesta del paziente.

Durante lo svolgimento dello studio, il **PI** e/o il Promotore sono tenuti a sottoporre al parere del **CEUR** ogni **emendamento** al Protocollo approvato, e non potranno modificare il Protocollo stesso senza il preventivo parere favorevole. Il **PI** dichiara, su apposita modulistica predisposta dal **CEUR**, la sussistenza o la non sussistenza di impatto dell’emendamento sulla fattibilità e l’organizzazione locale. Nel caso in cui l’emendamento risulti “impattante”, è sottoposto a verifica di fattibilità a cura del **NRC** aziendale (vedi **Procedura “Inoltro di richieste di emendamenti sostanziali a ricerche e studi clinici”** - Parte Speciale del Manuale).

Qualora debbano essere modificati i termini economici della convenzione già sottoscritta, il **PI** o il Promotore devono darne tempestiva comunicazione all’Azienda per le conseguenti valutazioni e i successivi adempimenti.

Durante la conduzione dello studio, la SC Assistenza farmaceutica e le altre strutture e servizi di supporto (Radiologia, Laboratorio analisi, Approvvigionamento ed Economato, ecc.) provvedono a supportare il **PI** nella fornitura e registrazione di farmaci, dispositivi, esami strumentali, ecc., come previsto dal protocollo di studio.

Nel caso di studi/sperimentazioni di durata pluriennale, il **PI** redige una **relazione annuale** sullo stato di avanzamento al 31 dicembre di ogni anno, utilizzando l'apposita modulistica di monitoraggio.

La relazione annuale viene trasmessa dal **PI** al **CEUR** e all'Ufficio Studi clinici ed epidemiologici entro il successivo mese di febbraio.

Al termine della sperimentazione o dello studio epidemiologico, il **PI** per gli studi spontanei o il Promotore per gli studi profit, comunicano al **CEUR** e al Direttore Generale di ASUITs la fine dell'arruolamento dei pazienti previsti da protocollo e dell'eventuale contratto ("**chiusura del Centro**").

Il **PI** ha l'obbligo di informare della conclusione della ricerca tutte le Strutture notiziate all'avvio della stessa.

Tutta la documentazione inerente lo studio dovrà essere conservata, anche dopo conclusione dello studio stesso, presso la Struttura dove si è svolta la ricerca in archivio separato e custodito, **per almeno sette anni** dal completamento della medesima, o per gli anni indicati nel contratto da parte del Promotore.

Il **PI**, inoltre, ha l'obbligo di archiviare i documenti essenziali e di registrare e conservare i dati originali, nel rispetto di quanto disposto dall'art. 18 del D.Lgs. 6 novembre 2007, n. 200 e dalla normativa sulla tutela della privacy del paziente (GDPR n. 679/2016, D.Lgs. n. 196/2003 e D.Lgs. n. 101/2018).

Tutte le eventuali pubblicazioni vengono comunicate al **Coordinatore Scientifico** di ASUITs e alla **SC RICAQARC**.



## **NORME E ATTI LEGISLATIVI CHE REGOLANO L'APPROVAZIONE E LA CONDUZIONE DEGLI STUDI CLINICI ED EPIDEMIOLOGICI NEGLI ENTI PUBBLICI**

Dichiarazioni e Atti che definiscono la salvaguardia dei diritti e del benessere dei soggetti coinvolti nella ricerca:

- Dichiarazione di Helsinki (1975-2013);
  - Norme di Buona Pratica Clinica – *Good Clinical Practice*(1991, 1997);
  - Convenzione di Oviedo (1997);
  - Linee-guida CIOMS (1993-2002);
  - Direttiva del Parlamento Europeo che recepisce le GCP (2001);
  - Principi di Etica Medica Europea (1987).
- 
- **Decreto Ministeriale 19 aprile 2018** - “Costituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici”, ai sensi dell’articolo 2, comma 1, della legge 11 gennaio 2018, n. 3.
  - **Decreto Ministeriale 7 settembre 2017** - “Disciplina dell’uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica”.
  - **Decreto n. 48 del 6 giugno 2016** - “Sostituzione componenti Comitato Etico Unico Regionale”.
  - **Decreto della Direzione centrale salute, integrazione socio sanitaria, politiche sociali e famiglia, regione FVG, n. 694/SPS del 31 maggio 2016**- “Sostituzione componenti Comitato etico regionale per la sperimentazione clinica di cui alla DGR 22 gennaio 2016 n. 73”.
  - **Decreto Egas n. 31 del 26 aprile 2016** - “Costituzione Comitato Etico Unico Regionale di cui alla DGR 22 gennaio 2016 n. 73, di recepimento della costituzione del CEUR e nomina dei componenti medesimi.
  - **Decreto della Direzione centrale salute, integrazione socio sanitaria, politiche sociali e famiglia, regione FVG, n. 414/SPS del 31 marzo 2016** - “Nomina del Comitato Etico regionale per la sperimentazione clinica di cui alla DGR 22 gennaio 2016 n. 73”, in attuazione della Legge 08.11.2012, n. 189 «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del paese mediante un più alto livello di tutela della salute».
  - **Deliberazione di Giunta regionale FVG n. 73 del 22 gennaio 2016** - “Istituzione Comitato etico regionale per la sperimentazione clinica” e **Allegato 1 alla Deliberazione di Giunta regionale n. 73 del 22 gennaio 2016**.
  - **Legge regionale n. 33 del 29 dicembre 2015**, art. 5 di istituzione, in attuazione dell'articolo 12, comma 10, lettera a), del decreto legge 13 settembre 2012, n. 158 (Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute), convertito dalla legge 8 novembre 2012, n. 189, del CEUR.
  - **Decreto del Ministero della Salute del 27 aprile 2015** - Modalità di esercizio delle funzioni in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali trasferite dall'Istituto superiore di sanità all'Agenzia italiana del farmaco.
  - **Decreto del Ministero della Salute del 16 gennaio 2015**- Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva.
  - Reg. (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE.
  - **Determina AIFA 1/2013 del 7 gennaio 2013** - Modalità di gestione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali a seguito del trasferimento della funzione dell’Autorità Competente all’Agenzia italiana del farmaco.
  - **Decreto Ministeriale 8 Febbraio 2013**- Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici.
  - **Determinazione AIFA 20 Settembre 2012** - Adozione delle linee guida CT-3 (giugno 2011) della C.E. di attuazione della Direttiva 2001/20/CE, delle linee guida ICH E2F (settembre 2011) e istituzione di una banca dati nazionale relativa al monitoraggio della sicurezza dei medicinali in sperimentazione clinica. (Determinazione n.9/2012).
  - **Legge 8 Novembre 2012, n.189** - Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n.158 recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute e **Testo del decreto-legge 13 settembre 2012, n.158**, coordinato con la legge di conversione 8 novembre 2012, n.189 recante "Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute”.
  - **Decreto Ministeriale 15 Novembre 2011** - Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell’ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali.
  - **Decreto Ministeriale 14 luglio 2009** - “Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali”.

- **Determinazione AIFA 23 Dicembre 2008** - Autocertificazione dei requisiti minimi delle Organizzazioni di Ricerca a Contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali ai sensi dell'articolo 7, commi 5 e 6, e dell'articolo 8 del Decreto Ministeriale 31 Marzo 2008.
- **Determinazione AIFA 20 marzo 2008** (GU nr. 76 del 31 marzo 2008) - "Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci".
- **Decreto Ministeriale 21 dicembre 2007** - Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico.
- **Decreto Ministeriale del 5 dicembre 2006** - "Utilizzazione di medicinali per terapia genica e per terapia cellulare somatica al di fuori di sperimentazioni cliniche e norme transitorie per la produzione di detti medicinali".
- **Decreto Ministeriale 12 maggio 2006** - Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali.
- **D.M. 17 dicembre 2004, nr. 200** - Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria.
- **D.M. 17 dicembre 2004** - "Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria" (sperimentazione no profit).
- **Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211** - "Attuazione della direttiva 2001/20/CEE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico".
- **Circolare ministeriale n. 6 del 2 settembre 2002** (pubblicata sulla G.U. n. 214 del 12 settembre 2002) – "Attività dei comitati etici istituiti ai sensi del decreto ministeriale 18 marzo 1998".
- **DPR n. 439 del 21 settembre 2001** - Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali.
- **Decreto Ministeriale del 10 maggio 2001** - Sperimentazione clinica controllata in medicina generale e pediatria di libera scelta.
- **Decreto Ministeriale del 30 maggio 2001** - Accertamenti ispettivi sull'osservanza delle norme di *buona pratica di fabbricazione* e di *buona pratica clinica*.
- **Circolare Ministeriale n. 15 del 5 ottobre 2000** (pubblicata sul S.O. n. 184 alla G.U. n. 262 del 9 novembre 2000) - "Aggiornamento della circolare ministeriale n. 8 del 10 luglio 1997 relativa alla sperimentazione clinica dei medicinali".
- ICH Harmonised Tripartite Guideline. **Choice Of Control Group And Related Issues In Clinical Trials E10, 20 July2000** - International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use.
- **Decreto Ministeriale del 18 marzo 1998** - Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati per le sperimentazioni cliniche.
- **Decreto Ministeriale del 15 luglio 1997** - "Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali" integrato dal D.M 18/3/98 "Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici" (sul parere vincolante del CE per le sperimentazioni).
- ICH Harmonised Tripartite Guideline. **Guideline For Good Clinical Practice E6(R1), 10 June 1996** - International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use [<http://www.ich.org/products/guidelines.html>];
- **Delibera Giunta Regionale FVG n. 1884 del 3 maggio 1991** - "Atto di indirizzo e coordinamento per la regolamentazione della sperimentazione clinica di nuove metodiche diagnostiche e terapeutiche in ambito ospedaliero.

# **PARTE SPECIALE**



 <p>REGIONE AUTONOMA FRIULI VENEZIA GIULIA</p> <p>Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste</p> 	P1-Studio spontaneo-R00	SC RICAQARC
<p align="center"><b>PROCEDURA</b></p> <p align="center">Studio clinico spontaneo monocentrico/multicentrico (promotore ASUITs)</p>	Data 14.12.2018	Pagina 1 di 3

## INDICE

1. SCOPO
2. CAMPO DI APPLICAZIONE
3. MODALITÀ ESECUTIVE
4. RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI PER IL RICERCATORE
5. DOCUMENTI COLLEGATI
6. ALLEGATI

N. Revisione	Data	Descrizione	Redazione	Verifica	Approvazione
00	14.12.2018	1a emissione	<b>SC RICAQARC</b> Roberta DITTURA Giuseppe ROMANO	<b>Direttore</b> <b>SC RICAQARC</b> Sandro CENTONZE	<b>Direttore</b> <b>SC RICAQARC</b> Sandro CENTONZE



 	P1-Studio spontaneo-R00	SC RICAQARC
<p align="center"><b>PROCEDURA</b></p> <p align="center">Studio clinico spontaneo monocentrico/multicentrico (promotore ASUITs)</p>	Data 14.12.2018	Pagina 2 di 3

## 1. SCOPO

Definire le azioni necessarie per avviare uno studio clinico spontaneo monocentrico/multicentrico a partenza ASUITs.

## 2. CAMPO DI APPLICAZIONE

La procedura è applicata per l'avvio di 3 tipologie di studi clinici SPONTANEI (MONOCENTRICI e MULTICENTRICI) aventi i seguenti caratteri <sup>1</sup>.

Studio 1. PROFIT <sup>2</sup> o NO PROFIT - SPERIMENTALE (trial clinico).

Studio 2. PROFIT o NO PROFIT - OSSERVAZIONALE - PROSPETTICO.

Studio 3. PROFIT o NO PROFIT - OSSERVAZIONALE – RETROSPETTIVO.

## 3. MODALITÀ ESECUTIVE

La Flowchart in allegato riporta la sequenza delle azioni che devono compiute ugualmente per tutte e tre le tipologie di studio di cui sopra al punto 2:

- a partire dalla richiesta di documentazione da parte del ricercatore per l'avvio dello studio (**START**);

- fino alla comunicazione al ricercatore del decreto autorizzativo di approvazione dello studio clinico da parte del Direttore Generale ASUITs (**END**).

## 4. RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI PER IL RICERCATORE <sup>3</sup>

Si riportano alcune raccomandazioni e indicazioni rivolte al ricercatore, allo scopo di facilitare l'inizio e la conclusione corretta di alcune attività riportate nella Flowchart in allegato.

### IMPORTANTE

**Il PI (Principal Investigator) NON può iniziare lo studio se prima non ha ricevuto copia de Decreto DG di autorizzazione all'avvio.**



AZIONI DEL RICERCATORE (vedi Flowchart - Allegato 1)	RACCOMANDAZIONI
4.1 Chiede informazioni per l'avvio di uno studio	Richiedere all'Ufficio Studi il format per lo schema della sinossi. Predisporre il protocollo/sinossi dello studio.
4.2 Comunica data inizio studio "apertura del Centro")	Comunicare obbligatoriamente <u>quanto prima</u> all'Ufficio Studi la data di avvio dello studio per il successivo inoltro della pratica al CEUR e per il monitoraggio interno.

<sup>1</sup> Per il significato dei termini utilizzati si veda il capitolo "Definizioni" del documento "Ammissione e partecipazione ai programmi di ricerca clinica ed epidemiologica. Procedure".

<sup>2</sup> Per gli studi "PROFIT" è sempre necessario predisporre un CONTRATTO tra le due parti ("Sponsor" o Ente finanziatore e Azienda).

In caso di sperimentazione all'interno di una RICERCA con fondi pubblici, il contratto è quello definito a monte dell'avvio dello studio, preliminare alla concessione dei contributi.

<sup>3</sup> Le presenti raccomandazioni (specifiche) si aggiungono a quelle generali riportate nel capitolo "Obblighi e responsabilità del ricercatore" contenute nel del documento "Ammissione e partecipazione ai programmi di ricerca clinica ed epidemiologica. Procedure".

 	P1-Studio spontaneo-R00	SC RICAQARC
<p style="text-align: center;"><b>PROCEDURA</b></p> <p style="text-align: center;">Studio clinico spontaneo monocentrico/multicentrico (promotore ASUITs)</p>	Data 14.12.2018	Pagina 3 di 3

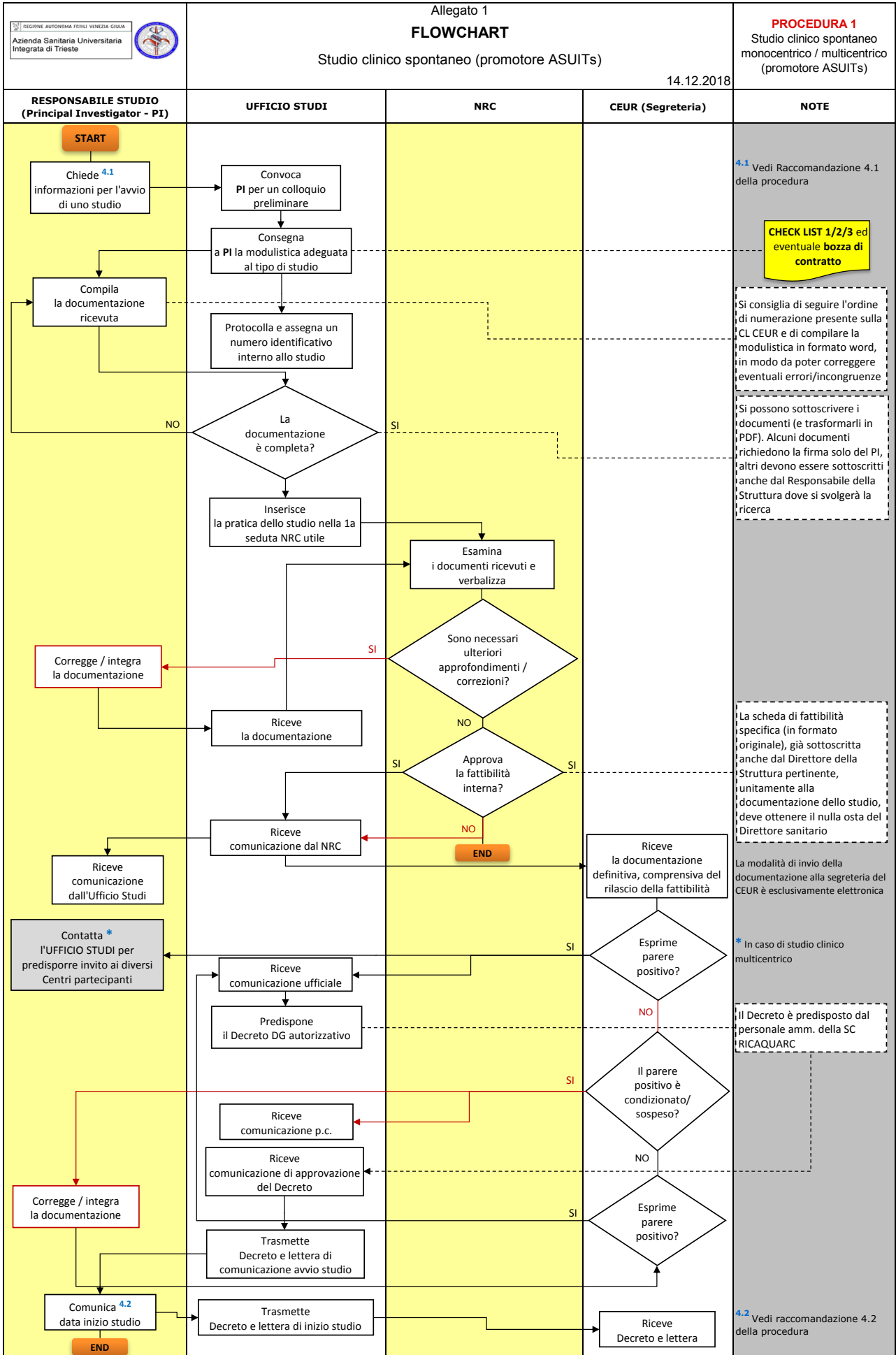
In ogni fase della procedura, è cura del **PI** fornire tempestivamente gli elementi per riscontrare le eventuali richieste di integrazione e/o gli approfondimenti provenienti dal **NRC** e dal **CEUR**.



## 5. DOCUMENTI COLLEGATI

Check list per gli studi sperimentali (Studio 1).  
Check list per gli studi osservazionali (Studio 2 e 3).

## 6. ALLEGATI

Allegato 1 - Flowchart "Studio clinico spontaneo (promotore ASUITs)".




 REGIONE AUTONOMA FRIULI VENEZIA GIULIA Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste 	<b>P2-Studio non spontaneo- R00</b>	<b>SC RICAQARC</b>
<p style="text-align: center;"><b>PROCEDURA</b></p> <p style="text-align: center;">Studio clinico non spontaneo monocentrico/multicentrico (promotore esterno)</p>	<p style="text-align: center;">Data 14.12.2018</p>	<p style="text-align: center;">Pagina 1 di 3</p>

## INDICE

1. SCOPO
2. CAMPO DI APPLICAZIONE
3. MODALITÀ ESECUTIVE
4. RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI PER IL RICERCATORE
5. ALLEGATI

N. Revisione	Data	Descrizione	Redazione	Verifica	Approvazione
00	14.12.2018	1a emissione	<b>SC RICAQARC</b> Roberta DITTURA Giuseppe ROMANO	<b>Direttore SC RICAQARC</b> Sandro CENTONZE	<b>Direttore SC RICAQARC</b> Sandro CENTONZE

 <p>REGIONE AUTONOMA FRIULI VENEZIA GIULIA Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste</p>	<p><b>P2-Studio non spontaneo- R00</b></p>	<p><b>SC RICAQARC</b></p>
<p><b>PROCEDURA</b></p> <p>Studio clinico non spontaneo monocentrico/multicentrico (promotore esterno)</p>	<p>Data 14.12.2018</p>	<p>Pagina 2 di 3</p>

## 1. SCOPO

Definire le azioni necessarie per avviare uno studio clinico non spontaneo monocentrico/multicentrico (Promotore esterno: ditte farmaceutiche e/o di dispositivi medici, altre aziende sanitarie, IRCCS, Fondazioni, Associazioni scientifiche, etc.).

## 2. CAMPO DI APPLICAZIONE

La procedura è applicata per l'avvio di 3 tipologie di studi clinici NON SPONTANEI (MONOCENTRICI e MULTICENTRICI) aventi i seguenti caratteri <sup>1</sup>:

Studio 1. PROFIT <sup>2</sup> o NO PROFIT – SPERIMENTALE (trial clinico/farmacologico o con dispositivo).

Studio 2. PROFIT o NO PROFIT – OSSERVAZIONALE – PROSPETTICO.

Studio 3. PROFIT o NO PROFIT - OSSERVAZIONALE – RETROSPETTIVO.

## 3. MODALITÀ ESECUTIVE

La Flowchart in allegato riporta la sequenza delle azioni che devono compiute ugualmente per tutte e tre le tipologie di studio di cui sopra al punto 2:

- a partire dalla richiesta di documentazione da parte del ricercatore per l'avvio dello studio (**START**);

- fino alla comunicazione al ricercatore del decreto autorizzativo di approvazione dello studio clinico da parte del Direttore Generale ASUITs (**END**).

## 4. RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI PER IL RICERCATORE <sup>3</sup>

Si riportano alcune raccomandazioni e indicazioni rivolte al ricercatore, allo scopo di facilitare l'inizio e la conclusione corretta di alcune attività riportate nella Flowchart in allegato.

### **IMPORTANTE**

Il **PI** (Principal Investigator) deve mantenere rapporti costanti con il Promotore/CRO e con l'Ufficio Studi, affinché quest'ultimo riceva tutte le informazioni e i documenti necessari a predisporre la fattibilità locale dello studio.


**Il PI NON può iniziare lo studio se prima non ha ricevuto copia del Decreto DG di autorizzazione all'avvio.**

<sup>1</sup> Per il significato dei termini utilizzati si veda il capitolo "**Definizioni**" del documento "Ammissione e partecipazione ai programmi di ricerca clinica ed epidemiologica. Procedure".

<sup>2</sup> Per gli studi "**PROFIT**" è sempre necessario predisporre un CONTRATTO tra le due parti ("Sponsor" o Ente finanziatore e Azienda).

In caso di sperimentazione all'interno di una RICERCA con fondi pubblici, il contratto è quello definito a monte dell'avvio dello studio, preliminare alla concessione dei contributi.

<sup>3</sup> Le presenti raccomandazioni (specifiche) si aggiungono a quelle generali riportate nel capitolo "Obblighi e responsabilità del ricercatore" contenute nel del documento "Ammissione e partecipazione ai programmi di ricerca clinica ed epidemiologica. Procedure".

	<b>P2-Studio non spontaneo-R00</b>	<b>SC RICAQARC</b>
<p align="center"><b>PROCEDURA</b></p> <p align="center">Studio clinico non spontaneo monocentrico/multicentrico (promotore esterno)</p>	<p align="center">Data 14.12.2018</p>	<p align="center">Pagina 3 di 3</p>

<b>AZIONI DEL RICERCATORE</b> (vedi Flowchart - Allegato 1)	<b>RACCOMANDAZIONI</b>
4.1 Predisporre la documentazione e la lettera di intenti	Comunicare all'Ufficio Studi l'intenzione di partecipare allo studio. Richiedere all'Ufficio Studi la documentazione necessaria per la fattibilità interna.
4.2 Comunica data inizio studio ("apertura del Centro")	Comunicare obbligatoriamente <u>quanto prima</u> all'Ufficio Studi la data di avvio dello studio per il successivo inoltro della pratica al CEUR e per il monitoraggio interno.

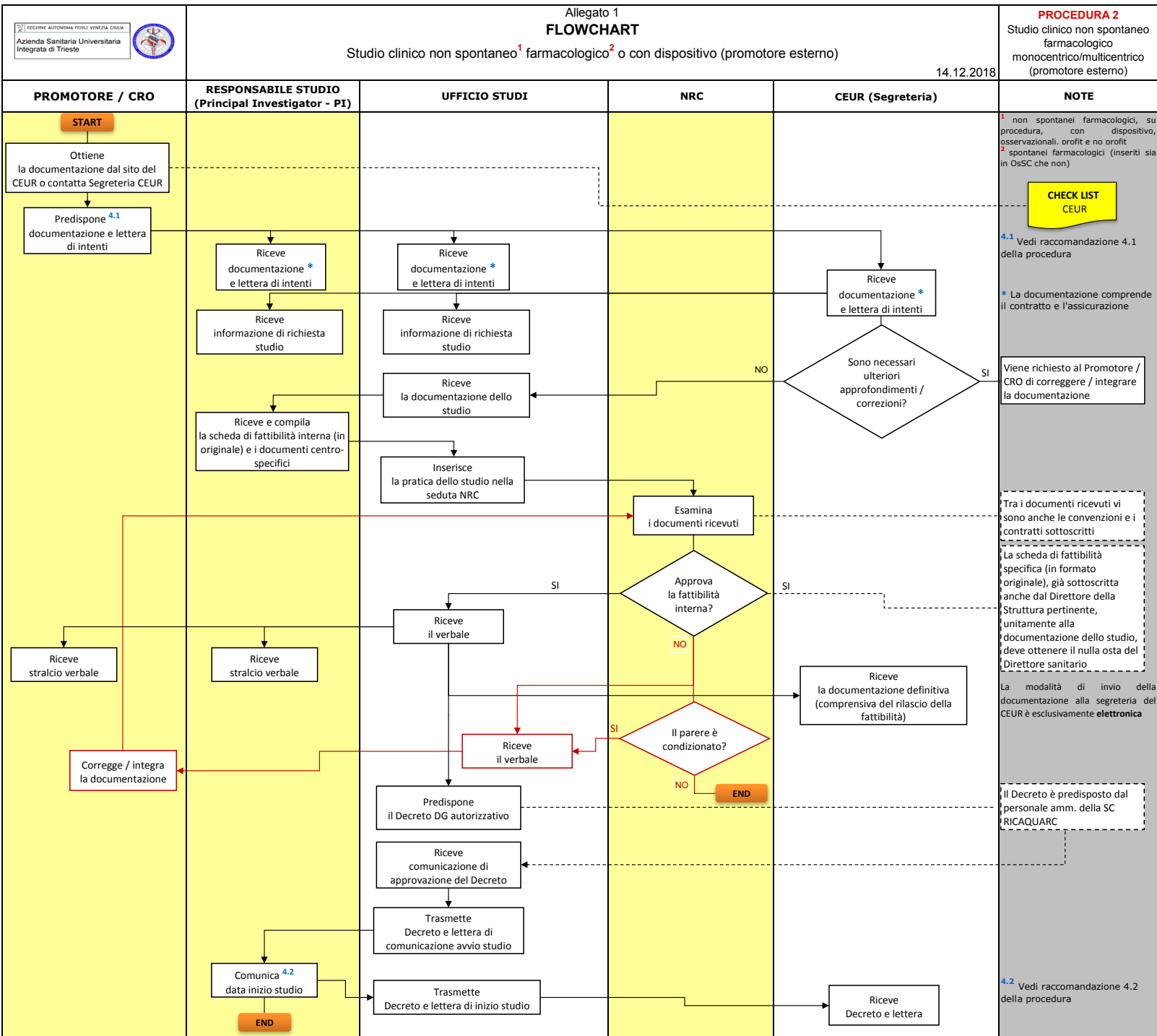
Il **Promotore esterno** deve inviare al **CEUR** e al **Direttore Generale di ASUITs** una richiesta di autorizzazione alla conduzione dello studio ("**lettera d'intenti**"), corredata da tutta la documentazione prevista (protocollo, moduli di consenso informato, *Case Report Form*, proposta di contratto economico, certificato assicurativo, ecc.).



Il **PI**, individuato nella "lettera di intenti" del Promotore, deve:

- farsi carico delle relazioni iniziali tra Promotore (o CRO) e Segreteria tecnico-scientifica del CEUR e l'Ufficio Studi clinici ed epidemiologici dell'Azienda, anche al fine delle esigenze istruttorie relative alla specifica proposta;
- redigere e sottoscrivere i documenti "centro specifici" non altrimenti presenti nella documentazione fornita dal Promotore;
- fornire tempestivamente gli elementi per riscontrare le eventuali richieste di integrazione e/o gli approfondimenti provenienti dal NRC (e in seguito dal CEUR).

## 5. ALLEGATI

Allegato 1 - Flowchart "Studio clinico non spontaneo farmacologico o con dispositivo (promotore esterno)".





 <p>REGIONE AUTONOMA FRIULI VENEZIA GIULIA Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste</p>		<b>P3-Emendamenti-R00</b> <b>SC RICAQARC</b>
<p align="center"><b>PROCEDURA</b></p> <p align="center">Inoltro di richieste di emendamenti sostanziali a ricerche e studi clinici</p>		<p align="right">Data 14.12.2018</p> <p align="right">Pagina 1 di 5</p>

## INDICE

1. SCOPO
2. CAMPO DI APPLICAZIONE
3. EMENDAMENTI SOSTANZIALI
4. RESPONSABILITÀ
5. MODALITÀ ESECUTIVE
6. ALLEGATI

N. Revisione	Data	Descrizione	Redazione	Verifica	Approvazione
00	14.12.2018	1a emissione	<b>SC RICAQARC</b> Roberta DITTURA Giuseppe ROMANO	<b>Direttore</b> <b>SC RICAQARC</b> Sandro CENTONZE	<b>Direttore</b> <b>SC RICAQARC</b> Sandro CENTONZE



 <p>REGIONE AUTONOMA FRIULI VENEZIA GIULIA Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste</p>		<b>P3-Emendamenti-R00</b> <b>SC RICAQARC</b>
<p style="text-align: center;"><b>PROCEDURA</b></p> <p style="text-align: center;">Inoltro di richieste di emendamenti sostanziali a ricerche e studi clinici</p>		<p style="text-align: right;">Data 14.12.2018    Pagina 2 di 5</p>

## 1. SCOPO

Definire le azioni da compiere a seguito di richiesta di emendamento a ricerche e studi clinici inoltrata dal Promotore e dal Ricercatore all'Ufficio Studi Clinici ed Epidemiologici dell'ASUITS.

## 2. CAMPO DI APPLICAZIONE

La procedura è applicata per la richiesta da parte del ricercatore all'**AC** e al **CEUR** di **emendamenti sostanziali** come definiti al punto 3.

Gli emendamenti NON sostanziali non devono essere comunicati all'**AC**, ma semplicemente notificati al **CEUR** e devono essere registrati e resi disponibili su richiesta per le eventuali ispezioni presso il centro clinico, il promotore e il **NRC**.

## 3. EMENDAMENTI SOSTANZIALI

Gli emendamenti sono **sostanziali (ES)** quando incidono sulla sicurezza dei soggetti della sperimentazione o modificano l'interpretazione della documentazione scientifica a sostegno dello svolgimento della sperimentazione, oppure sono significativi in relazione allo svolgimento clinico dello studio (art. 10, comma 1, lettera a) del D.lgs. 24 giugno 2003, n. 211).

Gli **ES** alla conduzione dello studio clinico possono scaturire da modifiche al protocollo oppure da nuove informazioni di carattere scientifico.

Gli emendamenti allo studio vengono classificati "sostanziali" dal promotore quando si ritiene che possano avere un impatto significativo su uno o più dei seguenti aspetti:


- la sicurezza o l'integrità fisica o mentale dei soggetti e gli aspetti etici della sperimentazione;
- il valore scientifico dello studio;
- la conduzione o la gestione dello studio;
- la qualità o la sicurezza di ogni IMP utilizzato nello studio.

### **Esempi di elementi caratterizzanti le sperimentazioni per i quali è probabile che gli emendamenti abbiano la caratteristica di sostanziali**

Gli elenchi che seguono riportano alcuni elementi caratterizzanti le sperimentazioni cliniche, relativamente ai quali è probabile che gli eventuali emendamenti abbiano il carattere di "sostanziali": detti elenchi sono suddivisi in 4 differenti gruppi in relazione alle diverse procedure autorizzative cui debbono essere sottoposti.

La lista non è esaustiva perché un emendamento sostanziale potrebbe riguardare altri elementi caratterizzanti la sperimentazione, non contemplati in tali elenchi.

Non tutti gli emendamenti della sperimentazione che riguardano gli elementi elencati devono essere sottoposti all'autorizzazione dell'**AC** e al parere del **CEUR** ma soltanto quelli che rispondono ai criteri di "sostanzialità" riportati sopra; gli **emendamenti NON** debbono essere notificati al **CEUR** senza attendere il parere.

	<b>P3-Emendamenti-R00</b>	<b>SC RICAQARC</b>
<b>PROCEDURA</b> Inoltro di richieste di emendamenti sostanziali a ricerche e studi clinici	Data 14.12.2018	Pagina 3 di 5


### 3.1 Emendamenti da sottoporre all'AC e al CEUR

#### 3.1.1 Emendamenti relativi al protocollo

Aspetti etici	Tutela dei diritti, salute, benessere dei soggetti	Procedure per la qualità dei dati	Obiettivo dello studio
Disegno dello studio	Consenso informato	Procedure di arruolamento	Misurazioni di efficacia
Tempistica degli esami clinico-diagnostici	Aggiunta o eliminazione di test o di misurazioni	Numero di partecipanti	Intervallo di età dei partecipanti
Criteri di inclusione	Criteri di esclusione	Monitoraggio della sicurezza	Variazione dei criteri di sicurezza per interrompere il trattamento sperimentale
Durata dell'esposizione al medicinale sperimentale	Variazione di posologia del medicinale sperimentale	Variazione del farmaco di confronto	Analisi statistica
Variazione della definizione di conclusione dello studio		Modifiche al protocollo per risolvere i problemi evidenziati in itinere di sicurezza o di mancanza di efficacia	

**3.1.2 Variazioni allo studio clinico e dati sull'uso clinico qualora siano rilevanti per lo studio in corso, con particolare riferimento alle modificazioni della valutazione del rapporto rischio/beneficio** (le tematiche elencate riguardano modifiche alle informazioni precedentemente sottoposte al CEUR per l'espressione del parere; pertanto, il CEUR in questi casi dovrà esprimersi, dopo la valutazione dei nuovi elementi informativi, se sostanziali, sulla permanenza del parere favorevole a suo tempo rilasciato).

Sicurezza correlata allo studio clinico o esperienze cliniche con il protocollo medicinale sperimentale	Risultati di nuovi test farmacologici clinici	Nuove interpretazioni di test farmacologici clinici esistenti	Risultati di nuovi studi clinici
Nuove interpretazioni di dati da studi clinici esistenti	Nuovi dati da esperienze cliniche con l'IMP	Nuove interpretazioni di dati esistenti dall'esperienza clinica con l'IMP	

	<b>P3-Emendamenti-R00</b>	<b>SC RICAQARC</b>
<b>PROCEDURA</b> Inoltro di richieste di emendamenti sostanziali a ricerche e studi clinici	Data 14.12.2018	Pagina 4 di 5

### 3.2 Emendamenti da sottoporre all'AC e al CEUR (solo il CEUR esprime parere su tali emendamenti)

#### 3.2.1 Emendamenti relativi all'IMP

Variazioni dei dati di qualità relativi all'IMP	Variazione del nome o codice dell'IMP	Materiale di confezionamento primario	Produttori del principio attivo
Processo di produzione del principio attivo	Specifiche del principio attivo	Produzione del prodotto medicinale	Specifiche di prodotto medicinale
Specifiche di eccipienti che possono influenzare gli effetti del prodotto	Variazioni maggiori alla formulazione	Modalità di conservazione	Procedure di test del principio attivo
Procedure di test del prodotto medicinale		Procedure di test degli eccipienti non in farmacoepa	

**3.2.2 Variazioni di farmacologia e tossicologia non clinica qualora queste siano rilevanti per lo studio in corso** (le tematiche elencate riguardano modifiche alle informazioni precedentemente sottoposte al CEUR per l'espressione del parere; pertanto, il CEUR in questi casi dovrà esprimersi, dopo la valutazione dei nuovi elementi informativi, se sostanziali, sulla permanenza del parere favorevole a suo tempo rilasciato).

Risultati di nuovi test farmacologici	Nuove interpretazioni di test farmacologici esistenti	Risultati di nuovi test di tossicità
Nuove interpretazioni di test tossicologici esistenti	Risultati di nuovi studi di interazione	

#### 3.2.3 Variazione dello sperimentatore coordinatore

### 3.3 Emendamenti da sottoporre all'AC e al CEUR che esprime parere su tali emendamenti

- Variazione dello sperimentatore principale.


### 3.4 Emendamenti da notificare all'AC e al CEUR, ma, pur essendo sostanziali, non necessitano del parere di quest'ultimo per l'attuazione

#### 3.4.1 Emendamenti relativi alla gestione dello studio

- Variazione del promotore o del rappresentante legale o della CRO alla quale sono stati assegnati compiti significativi

#### 3.4.2 Emendamenti urgenti

- Misure di sicurezza urgenti per la protezione dei soggetti dello studio.

 <p>REGIONE AUTONOMA FRIULI VENEZIA GIULIA Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste</p>	<p><b>P3-Emendamenti-R00</b></p>	<p><b>SC RICAQARC</b></p>
<p style="text-align: center;"><b>PROCEDURA</b></p> <p style="text-align: center;">Inoltro di richieste di emendamenti sostanziali a ricerche e studi clinici</p>	<p style="text-align: center;">Data 14.12.2018</p>	<p style="text-align: center;">Pagina 5 di 5</p>

#### **4. RESPONSABILITÀ**

**Ricercatore (PI):** durante lo svolgimento dello studio, il **PI** e/o il Promotore sono tenuti a sottoporre al parere del **CEUR** ogni **emendamento** al Protocollo approvato, e non potranno modificare il Protocollo stesso senza il preventivo parere favorevole.

Il **PI** dichiara, su apposita modulistica predisposta dal **CEUR**, la sussistenza o la non sussistenza di impatto dell'emendamento sulla fattibilità e l'organizzazione locale.

Nel caso in cui l'emendamento risulti "impattante", è sottoposto a verifica di fattibilità a cura del **NRC**.

#### **5. MODALITÀ ESECUTIVE**

Le azioni da compiere sono riportate nella Flowchart in allegato.

#### **6. ALLEGATI**

Allegato 1 - Flowchart "Richiesta emendamenti".

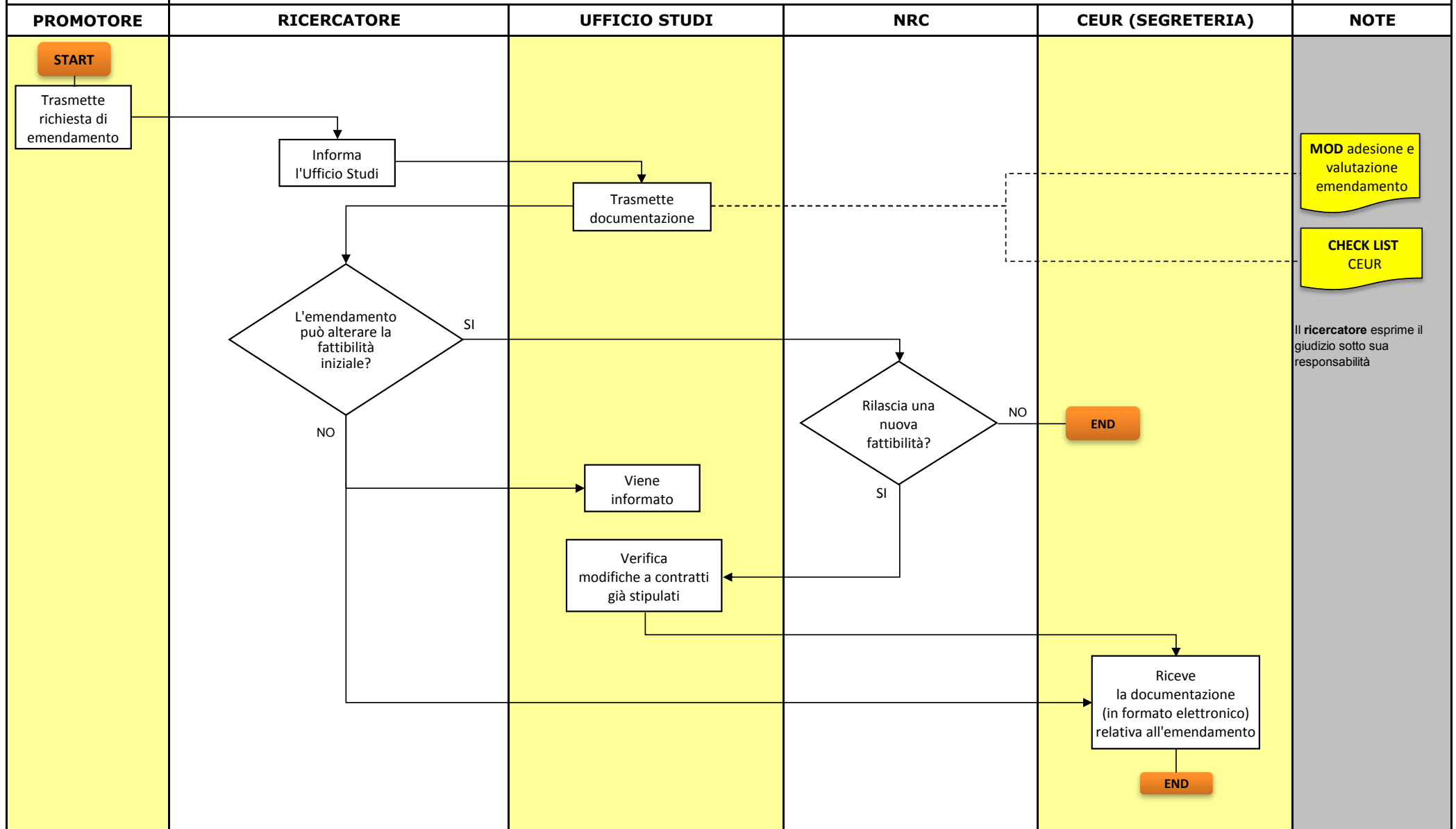


**FLOWCHART**

Richiesta emendamenti

14.12.2018

**PROCEDURA 3**  
Inoltro di richieste di emendamenti a ricerche e studi clinici



 REGIONE AUTONOMA FRIULI VENEZIA GIULIA Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste 	<b>P4-Progetti-R00</b>	<b>SC RICAQARC</b>
<p style="text-align: center;"><b>PROCEDURA</b></p> <p style="text-align: center;">Gestione dei progetti di ricerca</p>	<p style="text-align: center;">Data 14.12.2018</p>	<p style="text-align: center;">Pagina 1 di 2</p>

## INDICE

1. SCOPO
2. CAMPO DI APPLICAZIONE
3. MODALITÀ ESECUTIVE
4. RESPONSABILITÀ
5. RIFERIMENTI
6. DOCUMENTI COLLEGATI
7. ALLEGATI

N. Revisione	Data	Descrizione	Redazione	Verifica	Approvazione
00	14.12.2018	1a emissione	<b>Direttore SC RICAQARC</b> Sandro CENTONZE  <b>SC RICAQARC</b> Annamaria SANTI Giuseppe ROMANO	<b>Direttore SC RICAQARC</b> Sandro CENTONZE	<b>Direttore SC RICAQARC</b> Sandro CENTONZE

 	<b>P4-Progetti-R00</b>	<b>SC RICAQARC</b>
<p style="text-align: center;"><b>PROCEDURA</b></p> <p style="text-align: center;">Gestione dei progetti di ricerca</p>	<p style="text-align: center;">Data 14.12.2018</p>	<p style="text-align: center;">Pagina 2 di 2</p>

## 1. SCOPO

Definire le azioni necessarie per avviare e concludere un progetto di ricerca.

## 2. CAMPO DI APPLICAZIONE

La procedura è applicata per i progetti di ricerca svolti dal personale che opera in ASUITs.

## 3. MODALITÀ ESECUTIVE

Le azioni e le relative responsabilità di esecuzione sono descritte nel diagramma di flusso (Flowchart) allegato.

## 4. RESPONSABILITÀ

Le azioni e le relative responsabilità di esecuzione sono descritte nel diagramma di flusso (Flowchart) allegato

## 5. RIFERIMENTI

Regolamenti statali e regionali (conflitto di interesse, proprietà intellettuale, privacy).  
Regolamenti UE su aiuti di Stato.

## 6. DOCUMENTI COLLEGATI

Moduli per le relazioni scientifica ed economica.  
Checklist per le azioni del ricercatore.

## 7. ALLEGATI

- Allegato 1** Flowchart: Gestione sanitaria dei progetti di ricerca (coordinamento sanitario)
- Allegato 2** Flowchart: Gestione amministrativa dei progetti di ricerca (coordinamento amministrativo)
- Allegato 3** Flowchart: Gestione tecnica dei progetti di ricerca (coordinamento tecnico)



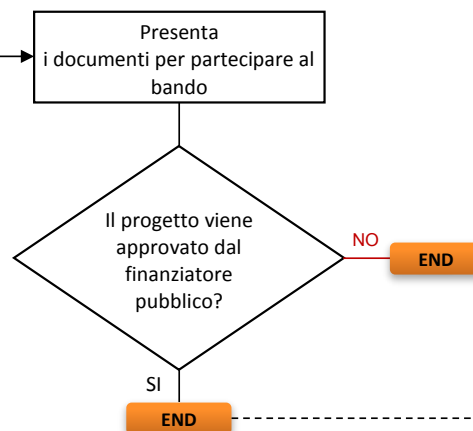
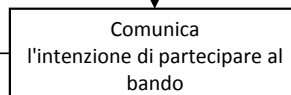
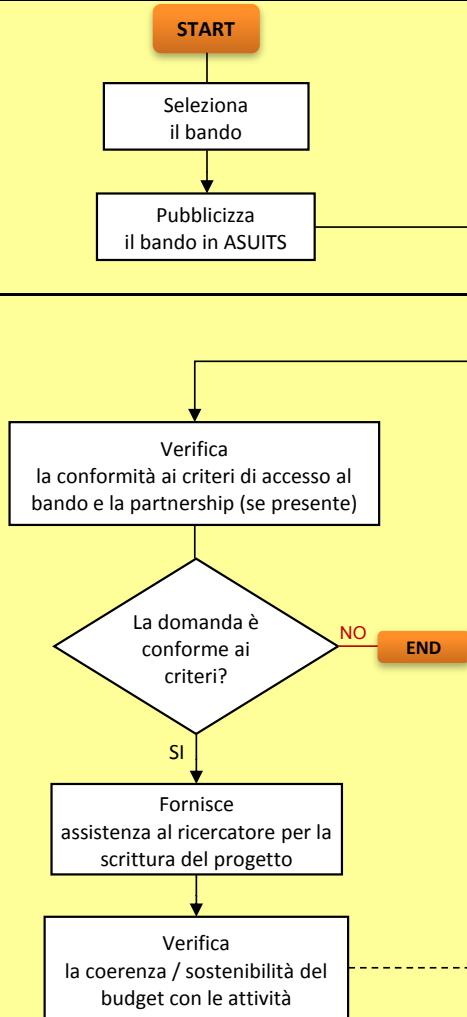
**SC RICAQARC (personale sanitario)**

**RICERCATORE**

**NOTE**

FASE DI SCOUTING

FASE DI ISTRUTTORIA (PROGETTAZIONE)



**I criteri per la selezione possono essere:**  
- coerenza con la politica aziendale (coordinamento scientifico + Direzione);  
- esistenza di partnership;  
- capacità a svolgere la ricerca da parte della struttura.

I progetti sono comunicati in base alla tipologia del bando

Può essere richiesto al ricercatore di correggere / integrare la domanda

La **Direzione Generale** deve autorizzare la presentazione del progetto

Può comunque essere richiesto al ricercatore di modificare / integrare il progetto

Le azioni continuano nelle **Flowchart 2 e 3**



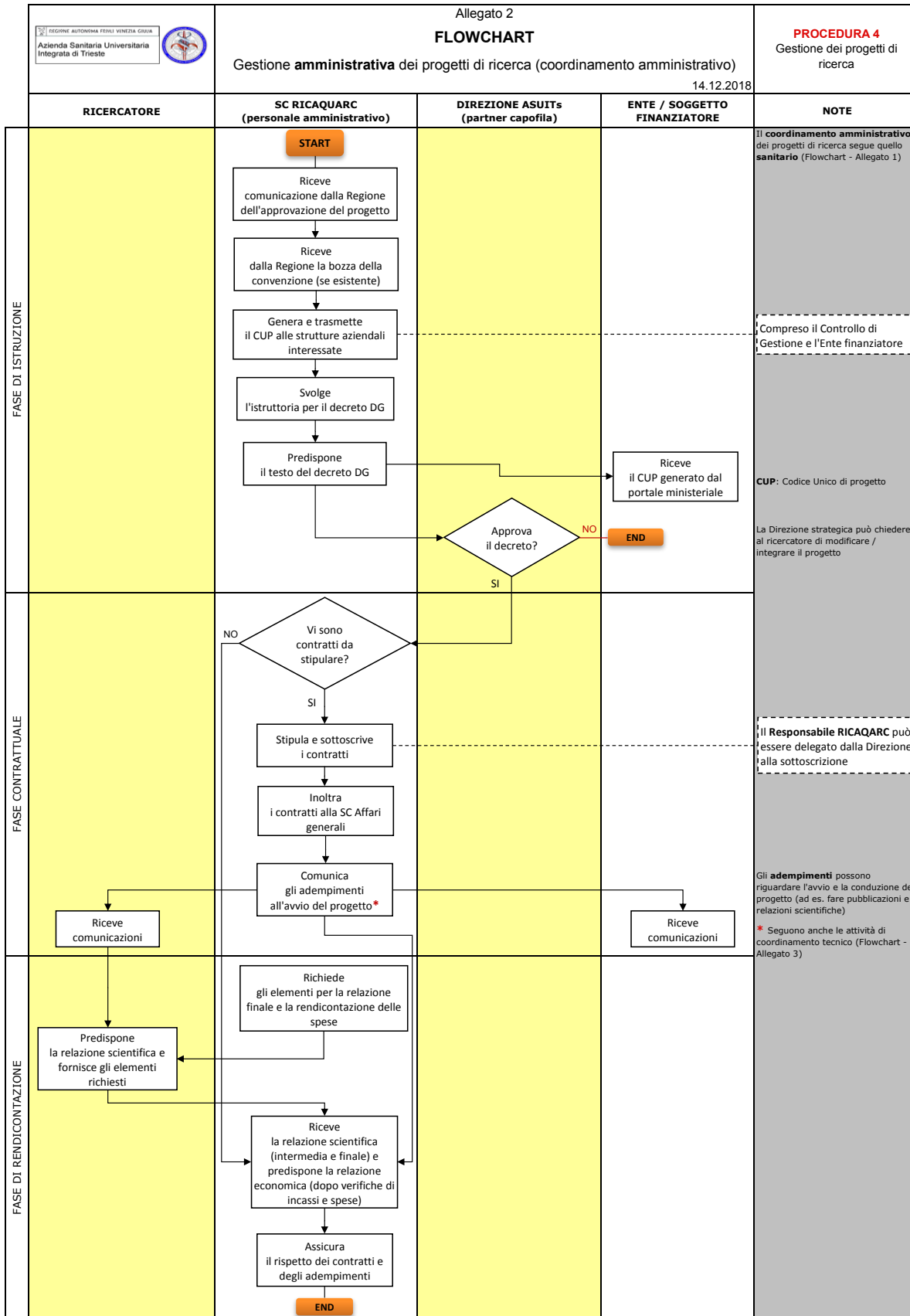


**FLOWCHART**

Gestione **amministrativa** dei progetti di ricerca (coordinamento amministrativo)

14.12.2018

**PROCEDURA 4**  
Gestione dei progetti di ricerca



+

