



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

**BANDO AIFA 2017
PER LA RICERCA INDIPENDENTE SUI FARMACI**

Linee guida per la stesura del protocollo di studio

Bando AIFA 2017

Introduzione e informazioni generali

Il protocollo di studio deve essere scritto in lingua inglese e deve contenere tutti i dettagli necessari per una valutazione accurata.

Si richiede la massima accuratezza nella stesura del protocollo anche dal punto di vista dell'organizzazione dello studio clinico in quanto tale protocollo sarà quello allegato al Contratto.

Specifici dettagli che possono essere rilevanti per chiarire meglio il protocollo di studio (per es. reporting form, scale di valutazioni, etc.) possono essere allegati al protocollo. Non è necessario includere i documenti sottoposti a valutazione specifica da parte dei Comitati Etici (es. consensi informati).

Allo scopo di facilitare il lavoro dei revisori, deve essere inserita una tabella con la lista di tutti gli acronimi (es. Glasgow Coma Score, GCS).

Al protocollo di studio dovrà inoltre essere attribuita dal Principal Investigator la classificazione come da indicazioni riportate nell'appendice A, al fine di consentire l'assegnazione automatica da parte del workflow della ricerca al revisore con l'expertise appropriata.

Titolo dello studio

Oltre al titolo dello studio devono essere riportati il Running title (max 50 caratteri). In questa sezione devono essere riportate la versione del protocollo e la data.

Acronimo del titolo

Si può inserire un acronimo del titolo (massimo 10 caratteri)

Parole chiave

Inserire massimo 10 parole chiave

Sinossi (max 4.000 caratteri)

Questa sezione deve comprendere: Background; Obiettivi; Metodi; Risultati attesi.

Background -a (max 4.000 caratteri)

Descrizione della condizione clinica oggetto dello studio e delle evidenze a supporto del razionale.

Background -b (max 4.000 caratteri)

Informazioni sul farmaco/farmaci/regime terapeutico oggetto della proposta di studio.

Razionale-a (max 4.000 caratteri)

ALLEGATO 1

Indicare il quesito clinico che sarà l'obiettivo dello studio e cosa aggiungerà lo studio alle evidenze disponibili.

Fare particolare attenzione a descrivere il possibile impatto sul Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e/o sulla popolazione studiata, l'innovatività della proposta di studio e l'eventuale rapporto beneficio-rischio.

Obiettivi dello studio (max 4.000 caratteri)

Indicare lo scopo dello studio, gli obiettivi primari ed eventualmente gli obiettivi secondari dello studio, e l'ipotesi statistica (superiorità, equivalenza o non inferiorità per l'endpoint primario).

(Le sezioni seguenti devono consentire la valutazione della validità scientifica e della fattibilità dello studio).

Disegno dello studio (max 4.000 caratteri)

Descrivere la metodologia applicata in base ai quesiti oggetto della proposta di studio e allo svolgimento dello studio.

Popolazione in studio (max 4.000 caratteri)

Descrivere le caratteristiche della popolazione in studio e il contesto clinico (ospedale, medicina generale, etc.) in cui lo studio verrà condotto, la procedura e il tempo di arruolamento. Specificare se saranno incluse nello studio popolazioni fragili. Specificare i criteri e le procedure di ritiro dallo studio.

Criteri di inclusione (max 4.000 caratteri)

Criteri di esclusione (max 4.000 caratteri)

Intervento (max 4000 caratteri)

Fornire informazioni dettagliate sui trattamenti (o altri tipi di interventi) per ogni gruppo (trattamento e controllo) tra cui:

- Dose (e aumento della dose) e forma farmaceutica, imballaggio ed etichettatura del farmaco sperimentale;
- Durata del trattamento (compresi il numero e la durata dei cicli, se del caso) e il periodo di follow-up;
- Via di somministrazione;
- Farmaci/trattamenti consentiti (compresi i farmaci di salvataggio) e non consentiti prima e/o durante lo studio;
- Procedure per il monitoraggio della compliance dei soggetti;
- Descrizione delle "stopping rules" o dei "discontinuation criteria" per i singoli soggetti, per una parte dello studio e per l'intero studio;
- Procedure di gestione del farmaco sperimentale, comprese quelle per il placebo e per l'eventuale farmaco di confronto.

Outcomes (max 4000 caratteri)

Indicare: le misure di esito primario e secondario; la procedura per la rilevazione degli outcomes (con particolare attenzione alla relazione tra valutazione soggettiva/obiettiva degli endpoint e cecità); le motivazioni per sostenere la validità di ciascun endpoint surrogato o composito, se del caso (deve essere incluso anche un breve commento sulla rilevanza clinica degli endpoint di cui sopra).

Metodi-a (max 4000 caratteri)

Una descrizione delle misure prese per minimizzare/evitare i bias, inclusi (ma non limitati a):

Randomizzazione. Indicare i metodi utilizzati per generare la sequenza di randomizzazione. Dovrebbe essere preferita la randomizzazione centralizzata; altre procedure di randomizzazione devono essere adeguatamente motivate (includendo anche le modalità per il mantenimento dei codici di randomizzazione previsti per lo studio come pure le procedure per l'apertura di tali liste e l'individuazione delle terapie assegnate ai soggetti).

Blinding (mascheramento). Descrivere la presenza di blinding e le relative modalità.

ALLEGATO 1

Può essere allegato un diagramma di flusso che descrive i gruppi di confronto, le procedure di allocazione, i dettagli su dose/durata dei trattamenti e il follow-up dei pazienti.

Metodi-b (max 4000 caratteri)

Raccolta dati. Indicare: i dati che verranno raccolti; gli strumenti utilizzati per la raccolta dati e la loro validità e affidabilità; le misure/indicatori utilizzati; le potenziali fonti di distorsione nel recupero delle informazioni riguardanti gli argomenti di studio e gli interventi/trattamenti; la durata e la frequenza del follow-up; la stima prevista di soggetti persi al follow-up e le possibili implicazioni per i risultati dello studio. Nei casi in cui è previsto l'utilizzo di un modulo di segnalazione clinica elettronica (e- CRF), sono accettabili solamente sistemi validati che garantiscano la tracciabilità (es. i fogli di calcolo excel non rappresentano un adeguato sistema di registrazione dei dati). Si prega di includere in questa sezione l'identificazione della definizione dei dati di origine.

Metodi-c (max 4000 caratteri)

Calcolo della dimensione campionaria. Indicare la stima della dimensione del campione e come viene determinata. Le informazioni richieste per calcolare la dimensioni del campione comprendono la potenza, il livello di significatività, l'incidenza nella popolazione in esame e la dimensione dell'effetto del trattamento. Dovrebbe anche essere segnalato l'aggiustamento per altri fattori che incidono sul calcolo della dimensione del campione (es. i tassi di compliance attesi). Per gli studi di equivalenza/non inferiorità deve essere specificata la differenza massima ammissibile.

Analisi statistiche. Descrivere le principali analisi statistiche che saranno effettuate. Indicare la definizione delle popolazioni per l'analisi principale e della probabilità di errore. Fornire una breve descrizione delle tecniche statistiche, dei metodi di analisi supplementari, di eventuali analisi per sottogruppi. Le principali analisi statistiche che verranno utilizzate nella presentazione dei risultati finali (es. relazioni finali, pubblicazioni) devono essere coerenti con il contenuto di questa sezione. La pianificazione di ogni analisi *ad interim* (se prevista) e le regole predefinite di interruzione dello studio devono essere chiaramente indicate.

Metodi-d (max 4000 caratteri)

Caratteristiche organizzative. Descrivere: i centri partecipanti, le specialità e l'esperienza necessarie per lo svolgimento dello studio. In caso di studi multicentrici, si prega di specificare:

- l'istituzioni/unità responsabile del coordinamento dello studio, il trattamento assegnato, il monitoraggio delle procedure;
- la presenza di comitati direttivi e/o comitati di monitoraggio dei dati e/o monitoraggio della sicurezza (se del caso);
- la presenza e l'organizzazione di laboratori centralizzati (se applicabile).

Fattibilità. Descrivere: precedente esperienza del ricercatore principale; precedenti esperienze dell'istituzione che coordina lo studio; tecnologia, strumentazione e caratteristiche del centro sperimentale rilevanti ai fini di un adeguato svolgimento dello studio.

Metodi-e (max 4000 caratteri)

Tempistiche. Indicare: la durata dello studio (arruolamento dei pazienti, durata del trattamento, follow-up, etc); il tempo dell'eventuale *interim analysis* per la valutazione dello studio; la previsione di quando sarà fornita la relazione finale. Inserire in questa sezione la stima della durata complessiva dello studio a partire dalla data di prima visita del primo paziente.

Good clinical practices. Gli studi sperimentali devono essere condotti in conformità con le Good Clinical Practice (GCP). Discutere quali possano essere i rischi specifici dello studio (es. i rischi per i pazienti, la complessità del disegno dello studio, etc.), le procedure di minimizzazione del rischio (es. attività di formazione, verifica dell'eleggibilità prima della randomizzazione, verifica dei dati, contabilità del farmaco,

ALLEGATO 1

etc.), le caratteristiche e la frequenza delle attività di monitoraggio e l'istituzione che sarà incaricata di questo compito.

Aspetti etici. Descrivere: i potenziali rischi per i soggetti di studio relativi alla sfera fisica/psicologica o a un'eventuale interferenza eccessiva con la privacy del soggetto e le procedure che saranno seguite per prevenire questi rischi potenziali. La documentazione richiesta dai comitati etici non deve essere allegata.

Assicurazione. Inserire le informazioni relative all'applicazione della legge sul contratto di assicurazione dello studio (D.M. 14 marzo 2009).

Bibliografia (max 4.000 caratteri max 20/25 riferimenti)

Indicare solo i riferimenti che sono strettamente rilevanti per la proposta di studio. I riferimenti dovrebbero includere autori (quando ci sono più di 6 autori, riportare i primi 3 autori seguiti da *et al.*), titolo, libro o rivista, anno, numero del volume e numeri di pagina. Per i testi deve essere indicato anche l'editore.

Budget (max 4000 caratteri)

Il budget deve essere congruo con la complessità dello studio, adeguatamente motivato e dettagliato. Le spese relative al personale devono fare riferimento al numero totale di mesi-persona e dovranno essere specificate in dettaglio ai fini della rendicontazione. A tal fine, il tempo-persona dedicato allo svolgimento del progetto non può sovrapporsi ad altre attività del centro sperimentale e deve essere conteggiato come attività in esclusiva. Il costo per i farmaci inclusi nella sperimentazione non deve essere incorporato nel budget nei casi in cui tale costo sia coperto dal SSN. Per la predisposizione del budget fare riferimento alle linee guida allegate con l'appendice B. Oltre alla descrizione nel campo libero, va anche compilata la tabella dei costi presente nella modulistica.

Institution agreement (max 4000 caratteri)

Il Principal Investigator dovrà dichiarare la propria disponibilità a presentare tramite l'Osservatorio sulla Sperimentazione Clinica tutta la documentazione prevista dalla normativa vigente ad AIFA, in qualità di Autorità Competente, e ai Comitati Etici, entro 60 giorni dalla firma del contratto. Inoltre, il Principal Investigator dovrà indicare l'accettazione da parte della propria istituzione di appartenenza allo svolgimento dello studio e anche l'accordo dell'istituzione per l'utilizzo di risorse umane e tecnologiche descritte nel protocollo di studio. La dichiarazione del Principal Investigator deve essere presentata con il protocollo di studio; l'accordo dell'istituzione deve essere messa a disposizione entro la data di firma del contratto.

Curriculum vitae del ricercatore principale

Descrivere l'incarico attuale, le principali esperienze lavorative e l'esperienza nel settore della ricerca, con particolare riferimento all'area tematica oggetto della proposta di studio.

Bibliografia

Includere le pubblicazioni ritenute rilevanti, **con il rispettivo impact factor**, per il responsabile scientifico.

Curriculum vitae degli investigatori responsabili delle unità coinvolte nello studio Descrivere il lavoro principale e l'esperienza nel settore della ricerca. La lista completa dei centri clinici in grado di arruolare pazienti può essere allegata al protocollo di studio.

Bibliografia

Includere le pubblicazioni ritenute rilevanti, con il rispettivo impact factor, per ciascun responsabile delle unità coinvolte nello studio.

Elenco degli investigatori responsabili delle unità dedicate all'analisi dei dati e al monitoraggio GCP dello studio (max 4000 caratteri)

Segnalare i ricercatori responsabili delle unità dedicate all'analisi dei dati e al monitoraggio GCP dello studio - Assicurarsi di rispettare i requisiti richiesti.

ALLEGATO 1

Dichiarazione di conflitto di interesse (max 4000 caratteri)

Indicare se l'investigatore principale è stato un dipendente, consulente, ricercatore principale, membro di un comitato direttivo, consiglio consultivo o organo equivalente per una società in relazione al prodotto in esame (o di un prodotto della stessa categoria terapeutica), nei precedenti 3 anni. Devono essere dichiarati tutti gli altri legami finanziari con una società il cui prodotto è in studio, comprese le stock options, gli onorari, i prestiti, etc.

Si precisa che la compilazione del campo **Dichiarazione di conflitto di interesse** è obbligatoria.

Allegati (solo se pertinenti)

Includere tra gli allegati solo i dettagli specifici che sono ritenuti rilevanti per la valutazione del protocollo di studio. Tutte le appendici devono essere citate nel testo del protocollo di studio e incluse nello stesso allegato.

Moduli aggiuntivi

In caso di insufficiente disponibilità di caratteri per i singoli moduli relativi al protocollo di studio potranno essere caricate informazioni aggiuntive nell'apposita sezione del sistema informativo, che dovranno essere adeguatamente identificate dal richiedente in base al contenuto aggiuntivo.