

## La Ricerca Clinica:

introduzione alla ricerca scientifica secondo standard di etica e qualità



# Documenti essenziali della Ricerca Clinica

**Dr.ssa Celeste Cagnazzo**

**S.C. Oncoematologia Pediatrica –  
AOU Città della Salute e della Scienza  
Presidio Ospedaliero Infantile Regina Margherita**



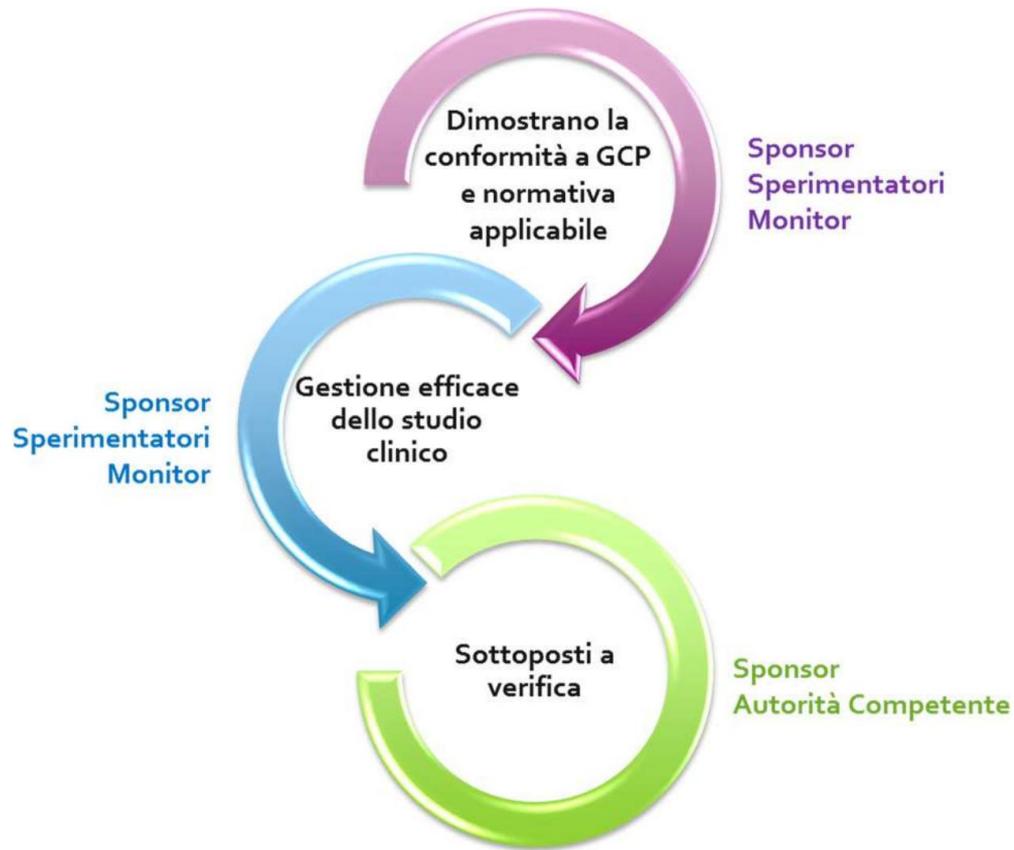
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

I documenti essenziali  
Non solo il protocollo

# Documenti essenziali

## 1.23 Documenti essenziali

Documenti che singolarmente o nel loro insieme consentono di valutare la conduzione di uno studio e la qualità dei dati prodotti.



## GCP 8.1

I documenti essenziali sono quei documenti che singolarmente e collettivamente permettono di valutare la conduzione di uno studio clinico e la qualità dei dati prodotti. Questi documenti servono a dimostrare la conformità dello sperimentatore, dello sponsor e del monitor agli standard di Good Clinical Practice e a tutte le disposizioni normative applicabili.

I documenti essenziali servono a numerosi altri ed importanti scopi. L'archiviazione dei documenti essenziali opportunamente effettuata presso lo sperimentatore/istituzione e presso lo sponsor può essere di grande ausilio per una gestione di successo dello studio da parte dello sperimentatore, dello sponsor e del monitor. Questi documenti sono anche quelli che vengono usualmente sottoposti a verifica da parte della struttura indipendente dello sponsor ed ispezionati dalle autorità regolatorie come parte del processo per confermare la validità della conduzione dello studio e l'integrità dei dati raccolti.

## L'aderenza alle GCP:

- ✓ garantisce che i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti inseriti in sperimentazione siano garantiti e protetti, in ottemperanza ai principi della Dichiarazione di Helsinki e che i dati derivanti dalla sperimentazione siano affidabili
- ✓ è essenziale **sia per gli studi profit sia per quelli no profit.**

# Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial

**WHAT?**

Documents which individually & collectively permit evaluation of the conduct of a trial & the quality of data produced

**WHEN?**

Before the Trial commences



**During the Trial**



**After Trial completion**



Essential documents should be archived as well as practicable after the completion of the trial

**WHY?**

- Essential documents in a timely manner assist in the successful management of the trial by the investigator, sponsor and monitor
- Essential documents demonstrate the compliance of the investigator, sponsor and monitor with the standards of Good Clinical Practice and all applicable regulatory requirements
- Essential documents are audited by the sponsor, independent audit function and requested by the regulatory authorities as part of the process to verify the quality of the trial conduct and the integrity of data collected

The records used in these essential documents shall be such that these documents remain complete and legible throughout the running period of retention and can be made available to the competent authorities upon request



Essential documents must be kept according to sponsor and regulatory requirements. These will vary according to the study type. Access should be restricted to the sponsor and regulatory authorities

Source: The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Amendment Regulations 2006 [http://www.hpa.gov.uk/medicines/clinicaltrials/2006/amendment/medicines/amendment06061716\\_2006\\_06\\_06](http://www.hpa.gov.uk/medicines/clinicaltrials/2006/amendment/medicines/amendment06061716_2006_06_06)  
[http://www.hpa.gov.uk/medicines/clinicaltrials/2006/amendment/medicines/amendment06061716\\_2006\\_06\\_06](http://www.hpa.gov.uk/medicines/clinicaltrials/2006/amendment/medicines/amendment06061716_2006_06_06)  
 UK All Good Clinical Practice <http://www.aigcp.org/faq/faq06>

# L'importanza di documentare

**Documentare** v. tr. [der. di documento] (io documénto, ecc.). – **1. a.** Corredare con documenti un'affermazione, uno scritto, un atto giuridico; **dimostrare con prove di fatto e con precisi riferimenti la verità o l'esattezza di quanto si asserisce**

- ✓ Verificare che i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti inseriti in sperimentazione siano garantiti
- ✓ Assicurare l'integrità e la qualità dei dati
- ✓ Dimostrare l'aderenza al protocollo, alla normativa vigente, alle GCP, alle procedure

## Findings frequenti legati alla non corretta gestione della documentazione

- ✓ Impossibilità di verificare i criteri di eleggibilità
- ✓ Discrepanze nei dati raccolti
- ✓ Documenti o informazioni mancanti
- ✓ AE/SAE non documentati
- ✓ Documentazione non corretta o incompleta
- ✓ Anormalità nei valori di laboratorio non verificati
- ✓ Visite non documentate
- ✓ Comunicazioni Promotore-Centro clinico non documentate
- ✓ Comunicazioni con CE non documentate
- ✓ Training e re-training non opportunamente documentati

- ✓ Perdita di credibilità del centro
- ✓ Mancanza di integrità/qualità nei dati -> Esclusione dei dati
- ✓ Impatto sulla sicurezza dei soggetti
- ✓ Maggiore probabilità di Audit/Ispezione

## Good Documentation practice (GDocP)

- ✓ SOP dedicate
- ✓ Documentare quello che è stato e quello che non è stato fatto
- ✓ Documentare i motivi per la mancanza di un documento o di un'informazione
- ✓ Creare e aggiornare checklist per il controllo dei documenti
- ✓ Raccogliere e Archiviare la documentazione in tempo reale
- ✓ Monitorare la documentazione raccolta
- ✓ Avere personale adeguatamente formato
- ✓ Dedicare risorse all'attività di gestione della documentazione
- ✓ Supervisione/processo QA interno



La qualità della documentazione dello studio può essere la chiave del successo o dell'insuccesso di uno studio clinico



1.GLOSSARIO

2.PRINCIPIDI GCP

3.COMITATO ETICO INDIPENDENTE

4.SPERIMENTATORE

5.SPONSOR

**6.PROTOCOLLO SPERIMENTALE (ED EMENDAMENTO/I)**

**7.DOSSIER PER LO SPERIMENTATORE**

**8.DOCUMENTI ESSENZIALI PER LA CONDUZIONE DI UNO STUDIO CLINICO**



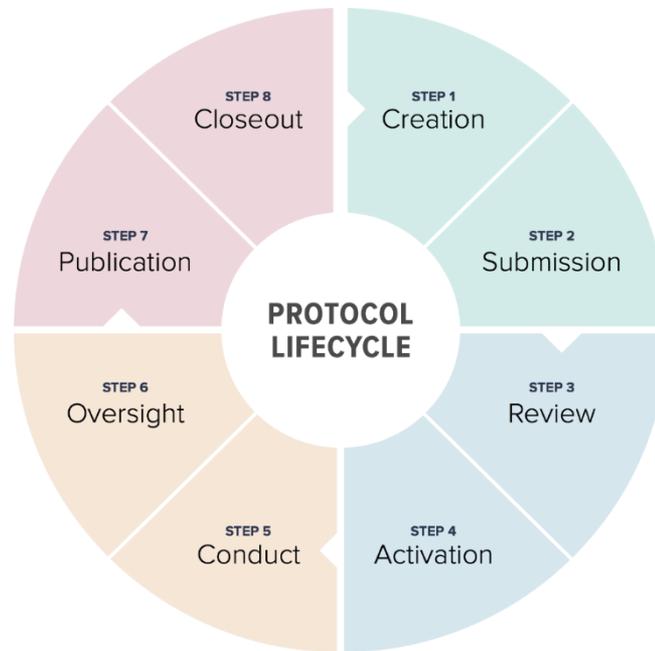
- Quale Documento
- Per quale Scopo
- Dove Conservarlo

	Title of Document	Purpose	Located in Files of	
			Investigator/ Institution	Sponsor
8.2.1	<b>INVESTIGATOR'S BROCHURE</b>	To document that relevant and current scientific information about the investigational product has been provided to the investigator	X	X
8.2.2	<b>SIGNED PROTOCOL AND AMENDMENTS, IF ANY, AND SAMPLE CASE REPORT FORM (CRF)</b>	To document investigator and sponsor agreement to the protocol/amendment(s) and CRF	X	X
8.2.3	<b>INFORMATION GIVEN TO TRIAL SUBJECT</b> <b>- INFORMED CONSENT FORM</b> (including all applicable translations)	To document the informed consent	X	X
	<b>- ANY OTHER WRITTEN INFORMATION</b>	To document that subjects will be given appropriate written information (content and wording) to support their ability to give fully informed consent	X	X

8.2 Prima dell'inizio della Fase Clinica dello Studio

8.3 Durante la Conduzione della Fase Clinica dello Studio

8.4 Dopo il Completamento o l'Interruzione dello Studio



# Prima dell'inizio della sperimentazione

8.2.1	Dossier per lo Sperimentatore
8.2.2	Protocollo ed eventuali emendamenti firmati ed esemplare della Scheda Raccolta Dati (CRF)
8.2.3	Informazioni per i soggetti
8.2.4	Aspetti finanziari dello studio
8.2.5	Assicurazione (se richiesta)
8.2.6	Accordi firmati fra le parti, es.: <ul style="list-style-type: none"><li>– sperimentatore/istituzione e sponsor</li><li>– sperimentatore/istituzione e CRO</li><li>– sperimentatore/istituzione ed autorità (se richiesto)</li></ul>
8.2.7	Approvazione/parere favorevole datato e documentato dell'IRB/IEC riguardo a: <ul style="list-style-type: none"><li>– Protocollo ed eventuali emendamenti</li><li>– CRF (se pertinente)</li><li>– Modulo(i) di Consenso Informato</li><li>– Altre informazioni scritte da fornire al(i) soggetto(i)</li><li>– Avvisi per il reclutamento dei soggetti (se usati)</li><li>– eventuale compenso per il soggetto</li><li>– altri documenti approvati</li></ul>
8.2.8	Composizione dell'IRB/IEC
8.2.9	Autorizzazione/Approvazione/ Notifica del Protocollo delle (se richiesto) Autorità Regolatorie (ove richiesto)
8.2.10	Curriculum Vitae e/o altri documenti pertinenti che evidenzino la qualifica dello(gli) sperimentatore(i) e del(i) co-sperimentatore(i)
8.2.11	Valori normali/range per le procedure mediche/strumentali/di laboratorio e/o gli esami compresi nel protocollo
8.2.12	Procedure/esami medici/strumentali/ di laboratorio: <ul style="list-style-type: none"><li>– certificazione o</li><li>– accreditamento o</li><li>– controlli di qualità e/o accertamenti di qualità esterni o</li><li>– altre validazioni (se richieste)</li></ul>

# Prima dell'inizio della sperimentazione

8.2.13	Esemplare dell'etichetta(e) applicata al(i) contenitore(i) del prodotto in studio
8.2.14	Istruzioni per l'impiego del(i) prodotto(i) in studio e dei materiali relativi allo studio (se non incluse nel protocollo o IB)
8.2.15	Registrazioni dell'invio del(i) prodotto(i) in studio e dei materiali relativi allo prodotto(i) in studio
8.2.16	Certificato(i) di analisi del(i) prodotto(i) in studio inviato
8.2.17	Procedure di decodifica per gli studi in cieco
8.2.18	Lista generale di randomizzazione
8.2.19	Rapporto di monitoraggio pre-studio
8.2.20	Rapporto di monitoraggio di avvio studio

# Agreement

## CONVENZIONE PER LO SVOLGIMENTO DI STUDIO CLINICO

TRA

**L'Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino**, con sede legale in Corso Bramante 88/90 10126 Torino, codice fiscale e partita IVA n 10771180014, (di seguito per brevità "Promotore"), rappresentata dal Direttore Generale Dott. Giovanni La Valle, ivi domiciliato per sua carica,

E

Wedoo S.r.l. (di seguito per brevità "Struttura Terza"), con sede in **XXXXXXXX**, Codice Fiscale **XXXXXX**, Partita IVA **XXXXXXXX** rappresentata da **XXXXXXXX**

**Premesso:**

- il Promotore ha progettato il protocollo dello studio clinico "L'Intelligenza Artificiale nell'analisi diagnostica e prognostica delle lesioni toraco-polmonari nel Sarcoma di Ewing: Studio retrospettivo multicentrico –codice protocollo n. DIASE", in allegato alla presente, All. 1 - (di seguito lo "**Studio**");
- il Comitato Etico Interaziendale A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino - A.O. Ordine Mauriziano - A.S.L. Città di Torino, in veste di Comitato Etico Coordinatore, ha emesso parere unico favorevole allo studio in data \_07/09/2021\_;

# Parere positivo comitato etico



COMITATO ETICO INTERAZIENDALE  
A.O.U. CITTA' DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA DI TORINO -  
A.O. ORDINE MAURIZIANO DI TORINO - A.S.L. CITTA' DI TORINO

SEDE LEGALE: Corso Bramante, 88/90 - 10126 Torino  
Centralino: tel. +39.011.6331633 P.I./Cod. Fisc. 10771180014  
www.cittadellasalute.to.it

Prot. N° 0091633 del 07/09/2021  
Titolaria A/2.4.8

Pratica N. 348/2021

Dott. G. La Valle  
Direttore Generale  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino

OGGETTO: Richiesta parere pervenuta in data 09/07/2021

Dott.ssa Franca Fagioli  
Sperimentatore Principale  
S.C. Oncematologia Pediatrica  
Presidio OIRM  
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino

## DOCUMENTAZIONE:

Titolo Studio: **L'intelligenza artificiale nell'analisi diagnostica e prognostica delle lesioni toraco-polmonari nel Sarcoma di Ewing: Studio retrospettivo multicentrico**

- Lettera di intenti 5/7/21
- Protocollo 1.0 5/7/21
- Sinossi DIASE 1.0 5/7/21
- Dichiarazione sulla natura osservazionale dello studio
- Dichiarazione sulla natura No Profit
- CV dello Sperimentatore Principale
- Conflitto interessi dello Sperimentatore Principale
- Consenso informato alla partecipazione per genitore-tutore legale 1.0 5/7/21
- Consenso informato alla partecipazione per paziente maggiorenne legale 1.0 5/7/21
- Assenso alla partecipazione 1.0 5/7/21
- Informativa privacy centro specifica 1.0 5/7/21
- Informativa privacy centro satellite 1.0 5/7/21
- Template CRF 1.0 5/7/21

Il Comitato Etico Interaziendale A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino - A.O. Ordine Mauriziano - A.S.L. "Città di Torino", istituito in conformità a quanto previsto dal D.M. 8 febbraio 2013 attuato con DGR 25-6008 del 25/06/2013, nella seduta del 06/09/2021, esaminata la documentazione prodotta, nell'intesa che lo studio clinico sia espletato in conformità ai principi etici che traggono la loro origine dalla Dichiarazione di Helsinki nella sua ultima versione, e che rispetti le GCP e le disposizioni delle normative vigenti, ritiene di esprimere

**PARERE FAVOREVOLE**

Questa Commissione dovrà essere informata dell'inizio della sperimentazione e della sua conclusione od eventuale

interruzione nonché di ogni eventuale emendamento al protocollo. Al momento della chiusura dello studio sarà cura del ricercatore inviare allo stesso Comitato, secondo quanto previsto dalla normativa vigente e ribadito dalla Circolare della Regione Piemonte Prot. 1499/UC/SAN del 24/07/2009 a firma dell'Assessore Eleonora Artesio, una relazione sintetica dei risultati ottenuti presso il proprio ambito di sperimentazione e comunicare gli estremi bibliografici di eventuali pubblicazioni che verranno prodotte sulla base della ricerca stessa.

Il Comitato Etico ricorda altresì che deve essere garantito il diritto alla diffusione e/o pubblicazione dei risultati favorevoli o non favorevoli da parte degli sperimentatori che hanno condotto lo studio, nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutela brevettuale e che non devono sussistere vincoli di diffusione e pubblicazione dei risultati da parte del Promotore.

**Il responsabile dello studio dovrà, inoltre, far pervenire una relazione annuale sull'andamento dello stesso.** In ogni successiva comunicazione dovrà essere indicato il numero di pratica assegnato a questa sperimentazione.

Il Presidente  
Dott. Marcello MADDALENA  
(firmato in digitale)

I componenti:-

- Dott. M. MADDALENA in qualità di Esperto in Materia Giuridica ed Assicurativa - Presidente (Presente)
- Prof. F. CAVALLO PERIN in qualità di Esperto in nutrizione - Vice Presidente (Presente)
- Dott. G. ANGELONE Direttore Sanitario d'Azienda AO.U Città della Salute e della Scienza di Torino (Assente)
- Dott. M. ALOVISO in qualità di Esperto in materia di protezione dei dati personali (Presente)
- Prof. L. BIANCONI in qualità di Clinico di Area Medica Internistica Specialistica (Presente)
- Prof. F.G. DE ROSA in qualità di Clinico di Area Medica Specialistica (Presente)
- Prof. R. FANTOZZI in qualità di Farmacologo (Presente)
- Dott.ssa I. FRANCHI in qualità di Rappresentante dell'Area delle Professioni Sanitarie (Presente)
- Rag. S. GAJOTTI in qualità di Rappresentante del Volontariato/Associazione Tutela dei Pazienti (Presente)
- Dott. M. GIAMMARINO in qualità di Biostatistico (Presente)
- Prof. P.P. LIMONE in qualità di Clinico di Area Medica Internistica Specialistica (Presente)
- Dott.ssa C. MARENGO in qualità di Esperto in dispositivi medici (Presente)
- Dott.ssa C. MERLINI in qualità di Medico di Medicina Generale (Presente)
- Dott.ssa E. NAVE in qualità di Esperto in Biotecnica (Presente)
- Prof.ssa B. PASINI in qualità di Esperto in Genetica (Assente)
- Prof. D. ROCCATELLO in qualità di Clinico di Area Medica Internistica Specialistica (Assente)
- Prof. R. ROMAGNOLI in qualità di Esperto Clinico del settore nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche invasive o semi invasive (Presente)
- Ing. T. A. SABBATINI in qualità di Ingegnere Clinico (Presente)
- Prof. S. SANDRUCI in qualità di Clinico di Area Chirurgica (Presente)
- Dott.ssa E. SCORSICI in qualità di Farmacista del S.S.R. (Assente)
- Dott. M. SPADA in qualità di Pediatra (Presente)
- Dott.ssa L. TATTOLI in qualità di Medico Legale (Presente)

# Autorizzazione AIFA



AIFA/SC/PI/ 114403  
16/10/2020

Roma,

Francesco Cattel  
AOU Città della Salute e della Scienza  
di Torino  
Corso Bramante, 88  
10126 Torino  
[fcattel@cittadellasalute.to.it](mailto:fcattel@cittadellasalute.to.it)

e, p.c.:

Segreteria Commissione  
sperimentazione clinica di Fase I  
Istituto Superiore di Sanità  
[segreteria.commac@iss.it](mailto:segreteria.commac@iss.it)

questi delegate, sono tenuti a inviare le SUSAR esclusivamente a Eudravigilance Clinical Trial Module (EVCTM).

I rapporti annuali di sicurezza "DSUR" dovranno essere inviati all'indirizzo [dsur@aifa.gov.it](mailto:dsur@aifa.gov.it).

Cordialmente,

Il Dirigente

(Donatella Gramaglia)

OGGETTO: PARERE sulla Sperimentazione Clinica.

Studio clinico n. EudraCT	2017-002257-11	[ID 3956]
Riferimento ISS	1832	
VHP	---	
Titolo studio	Studio Clinico di Fase 1 sull'utilizzo di immunoterapia adottiva con cellule Cytokine Induced Killer (CIK) autologhe in pazienti con diagnosi di sarcoma avanzato non operabile recidivato/refrattario alle terapie convenzionali	
Codice protocollo studio	C.A.S.T.	
Fase	I	
First in human	SI	

Si comunica che lo studio in oggetto, sulla base del parere tecnico espresso dall'Istituto Superiore di Sanità in data 01 ottobre 2020, è:

## AUTORIZZATO

La sperimentazione clinica dovrà essere condotta nel rispetto delle norme di Buona Pratica Clinica (DM 27 aprile 1992) e successive modifiche (DM 15 luglio 1997 e Dlvo 211/2003).

Le strutture sanitarie coinvolte nello studio sul territorio nazionale, inclusi i laboratori di analisi, dovranno essere conformi a quanto previsto dalle Determine AIFA 809 del 19 giugno 2015 e 451 del 29 marzo 2016.

Si informa che, per l'adempimento agli obblighi di legge inerenti la segnalazione delle SUSAR, a decorrere dal 01 febbraio 2014, i Promotori, o le Organizzazioni di Ricerca a Contratto (CRO) da

# Delibera Amministrativa



## **Deliberazione del Commissario**

n. 0001634 del 31/12/2020

### **Oggetto:**

AUTORIZZAZIONE ALLA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICO FARMACOLOGICA (MONOCENTRICA) NO PROFIT, DAL TITOLO "STUDIO CLINICO DI FASE 1 SULL' UTILIZZO DI IMMUNOTERAPIA ADOTTIVA CON CELLULE CYTOKINE INDUCED KILLER (CIK) AUTOLOGHE IN PAZIENTI CON DIAGNOSI DI SARCOMA AVANZATO NON OPERABILE RECIDIVATO/REFRATTARIO ALLE TERAPIE CONVENZIONALI" - PROTOCOLLO "C.A.S.T. (CIK CELLS ADVANCED SARCOMA TRIAL)", DA SVOLGERSI PRESSO LA S.C. ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA (C.T.C.S.) DEL PRESIDIO OIRM - RESPONSABILE: DOTT.SSA FRANCA FAGIOLI

### Proponente:

Il Responsabile S.C. DIREZIONE SANITARIA PRESIDIO OIRM  
SILVANA BARBARO  
firmato digitalmente

### Parere favorevole:

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO  
VALTER ALPE  
firmato digitalmente

### Parere favorevole:

IL DIRETTORE SANITARIO  
LORENZO ANGELONE  
firmato digitalmente

IL COMMISSARIO  
GIOVANNI LA VALLE  
firmato digitalmente

---

# Template etichette

PROMOTORE: AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

C.so Bramante 88, Tel. 011-3135447

SPERIMENTATORE: F. Fagioli, AOU CdS di Torino

Tel. 011-3135230

EUDRA CT: 2017-002257-11 Cod.CAST

PRODOTTO: CIK

Lotto: CFCIK19006S03 - UNITÀ: S03

COD. DONATORE: |

COD. RICEVENTE:

DOSE:  $50 \times 10^6$  cells/mlTot:

SOMMINISTRAZIONE: endovena

DATA CONGELAMENTO:

CONSERVAZIONE:  $-196^{\circ}\text{C}$

SOLO PER USO AUTOLOGO

Solo per uso clinico sperimentale



# Durante la conduzione della sperimentazione

8.3.1	Aggiornamenti del Dossier per lo Sperimentatore (I.B.)
8.3.2	Revisioni di <ul style="list-style-type: none"><li>– protocollo/emendamento(i) e CRF</li><li>– modulo di Consenso Informato</li><li>– altre informazioni scritte fornite ai soggetti</li></ul>
8.3.3	Approvazione/Parere favorevole datato e documentato dell'IRB/IEC riguardo a: <ul style="list-style-type: none"><li>– emendamento(i) del protocollo</li><li>– revisione di altri documenti sopra elencati</li><li>– report di revisione continua dello studio (se richiesta)</li></ul>
8.3.4	Autorizzazione/Approvazione/ Notifica delle Autorità Regolatorie, ove richiesto, per: <ul style="list-style-type: none"><li>– emendamento(i) del protocollo e di altri documenti</li></ul>
8.3.5	Curriculum Vitae per nuovo(i) sperimentatore(i) e/o co-sperimentatore(i)
8.3.6	Aggiornamenti dei valori normali/ range per le procedure/esami medici/ strumentali/ di laboratorio compresi nel protocollo
8.3.7	Aggiornamenti delle procedure/ esami medici/strumentali/di laboratorio:
8.3.8	Documentazione di invio del(i) prodotto(i) in studio e dei materiali relativi allo studio
8.3.9	Certificato(i) di analisi per nuovi lotti di prodotti in studio
8.3.10	Rapporti di visite di monitoraggio
8.3.24	Foglio delle firme
8.3.25	Registrazione di eventuali campioni di natura organica (fluidi/tessuti) conservati

# Durante la conduzione della sperimentazione

8.3.11	Altre comunicazioni pertinenti oltre ai rapporti delle visite <ul style="list-style-type: none"><li>– lettere</li><li>– appunti degli incontri</li><li>– appunti delle chiamate telefoniche</li></ul>
8.3.12	Moduli di consenso informato firmati
8.3.13	Documenti originali
8.3.14	Schede raccolta dati (CRF) completate, firmate, datate
8.3.15	Documentazione delle correzioni nelle CRF
8.3.16	Notifica dello sperimentatore allo sponsor di eventi avversi gravi e dei relativi rapporti
8.3.17	Notifica dello sponsor e/o dello sperimentatore, se applicabile, alle autorità regolatorie e all'IRB/IEC di reazioni avverse da farmaco gravi ed inattese ed altre informazioni sulla sicurezza
8.3.18	Notifica dello sponsor agli sperimentatori delle informazioni di sicurezza
8.3.19	Rapporti intermedi o annuali all'IRB/IEC e alle Autorità
8.3.20	Registro dei soggetti valutati
8.3.21	Lista dei codici di identificazione dei soggetti
8.3.22	Registro dei soggetti arruolati
8.3.23	Gestione quantitativa del(i) prodotto(i) in studio presso la sede sperimentale

## Example Delegation of Authority Log

Study start date should be after all required trainings have been completed

Customize the tasks to be specific to the study and to be comprehensive of all types of study tasks

Delegation of Authority Log

PI Name: \_\_\_\_\_  
Protocol Title/Number: \_\_\_\_\_

Print Name	Study Role	Study Specific Tasks	Signature	Initials	Dates of Responsibilities		PI Approval (Initials & Date)
					Start Date	End Date	

**Study Specific Tasks: (Customize for Study)**

1. Obtain informed consent	7. Make study-related medical decisions	14. Randomize Subjects
2. Subject prescreening/qualification	8. Conduct diagnostic interviews	15. Enter data into EDC
3. Confirm eligibility	9. Dispense study drug	16. Perform EMR
4. Obtain medical history	10. Perform drug accountability	17. Maintain essential documents
5. Perform physical exam	11. Conduct C-SSRS interview	18. Regulatory submissions
6. Administer Blood/Urine, Drug Screen & proprietary test	12. Collect Samples	19. Project Management
	13. Sample processing and/or shipment	20. Other (specify)

PI Signature at Study Close-out: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

Page: 4/7

Delegation of Authority Log Version: \_\_\_\_\_

# De-identification log

	<b>DE IDENTIFICATION LOG</b>	REV.0



<b>Titolo Studio</b>	
<b>Sperimentatore Principale</b>	
<b>Codice Protocollo</b>	
<b>Codice EudraCT</b>	

Nome completo	Data di nascita	Genere	ID Paziente
		<input type="checkbox"/> Maschio <input type="checkbox"/> Femmina	
		<input type="checkbox"/> Maschio <input type="checkbox"/> Femmina	
		<input type="checkbox"/> Maschio <input type="checkbox"/> Femmina	
		<input type="checkbox"/> Maschio <input type="checkbox"/> Femmina	
		<input type="checkbox"/> Maschio <input type="checkbox"/> Femmina	
		<input type="checkbox"/> Maschio <input type="checkbox"/> Femmina	

- Consenso informato approvato dal Comitato Etico
- Qualsiasi documento che il soggetto userà durante lo studio
  - Patient card
  - Diari
  - Questionari
- Avvisi di reclutamento



**DID YOU KNOW?**

*Tutte le informazioni fornite al soggetto devono essere in lingua locale. Qualsiasi informazione fornita al soggetto (in formato cartaceo o video) deve essere approvata dal Comitato Etico prima che venga utilizzata.*

- Convenzione Economica
- Assicurazione
- Dichiarazione di conflitto di interessi (Financial Disclosure)



**DID YOU KNOW?**

*Il budget di studio e le ricevute di pagamento non devono essere archiviati nell'Investigator Site File ma devono essere conservati al centro sperimentale.*

## Qualifiche e formazione

- Curriculum Vitae e altri documenti rilevanti che permettano di valutare la formazione e l'esperienza, laddove richiesto
- Documenti che dimostrano la capacità di sperimentatore e staff di studio di fornire assistenza medica
- Documentazione di formazione

**DID YOU KNOW?**

*Non tutte le evidenze di formazione devono essere archiviate nell'Investigator Site File ma devono essere disponibili presso il centro sperimentale e accessibili per monitoraggio, audit e ispezioni*

**FASCICOLI FORMATIVI**

- Istruzioni per la gestione di IMP
- RegISTRAZIONI dell'invio del(i) prodotto in studio e dei materiali relativi allo studio
- Registri (dispensazione, contabilità, riconciliazione, distruzione)
- Controllo della T°

# Dopo la conclusione della sperimentazione

8.4.1	Contabilità del farmaco in studio presso la sede della sperimentazione
8.4.2	Documentazione riguardante la distruzione del prodotto in studio
8.4.3	Lista completa del codice di identificazione dei soggetti
8.4.4	Certificato di Audit (se disponibile)
8.4.5	Rapporto di monitoraggio di chiusura dello studio
8.4.6	Documentazione riguardante l'attribuzione e la decodifica del trattamento
8.4.7	Rapporto finale dello sperimentatore all'IRB/IEC ove richiesto e, se applicabile, alle Autorità Regolatorie
8.4.8	Rapporto clinico dello studio



1.GLOSSARIO

2.PRINCIPIDI GCP

3.COMITATO ETICO INDIPENDENTE

4.SPERIMENTATORE

5.SPONSOR

**6.PROTOCOLLO SPERIMENTALE (ED EMENDAMENTO/I)**

**7.DOSSIER PER LO SPERIMENTATORE**

**8.DOCUMENTI ESSENZIALI PER LA CONDUZIONE DI UNO STUDIO CLINICO**

## Investigator Brochure (IB)

- *Una raccolta di dati clinici e non clinici, relativi al/i prodotto/i in sperimentazione, pertinenti allo studio del/i prodotto/i in sperimentazione nell'uomo. (GCP 1.36)*

Consegnare un IB al centro assicura che rilevanti e attuali informazioni scientifiche pertinenti l'IMP siano fornite allo Sperimentatore.

Lo Sponsor è responsabile di mantenere aggiornate le informazioni dell'IB.

L'IB deve essere revisionato almeno una volta l'anno o ogni volta nuove e rilevanti informazioni sono disponibili.



*Alcuni Sponsor usano sistemi elettronici per fornire l'IB; tali sistemi permettono di tracciare la consegna e la lettura dei documenti*

# Investigator's Brochure

- L'Investigator's Brochure (IB) è il documento che contiene tutte le informazioni precliniche e cliniche relative al farmaco sperimentale (o alla combinazione di farmaci) in studio
- Deve fornire tutti i **dati clinici e non clinici** sul/i prodotto/i in sperimentazione che sono rilevanti per lo studio del/i prodotto/i su soggetti umani.
- Il suo scopo è **fornire agli sperimentatori** e agli altri coinvolti nello studio **le informazioni per facilitare la loro comprensione del rationale e la loro conformità a molte caratteristiche chiave del protocollo, come la dose, la frequenza/intervallo di dose, i metodi di somministrazione : e procedure di monitoraggio della sicurezza.**
- L'IB fornisce anche approfondimenti per **supportare la gestione clinica dei soggetti dello studio durante il corso della sperimentazione clinica.** Le informazioni dovrebbero essere presentate in una forma concisa, semplice, obiettiva, equilibrata e non promozionale che permetta a un clinico, o potenziale ricercatore, di comprenderle e di effettuare la propria valutazione imparziale rischio-beneficio dell'adeguatezza dello studio proposto . Per questo motivo, una persona con qualifica medica dovrebbe generalmente partecipare alla redazione di un IB, ma i contenuti dell'IB dovrebbero essere approvati dalle discipline che hanno generato i dati descritti.

# TABLE OF CONTENTS OF INVESTIGATOR'S BROCHURE (Example) –



Confidentiality Statement (optional)

Signature Page (optional)

1 Table of Contents

2 Summary

3 Introduction

4 Physical, Chemical, and Pharmaceutical Properties and Formula

5 Nonclinical Studies

5.1 Nonclinical Pharmacology

5.2 Pharmacokinetics and Product Metabolism in Animals

5.3 Toxicology

6 Effects in Humans

6.1 Pharmacokinetics and Product Metabolism in Humans

6.2 Safety and Efficacy

6.3 Marketing Experience

7 Summary of Data and Guidance for the Investigator



**Competenze richieste:**

- cliniche
- farmacologiche

# Conservazione dei documenti essenziali

- ✓ La responsabilità della conservazione dei documenti è sia del **PROMOTORE** che dello **SPERIMENTATORE**

## TMF

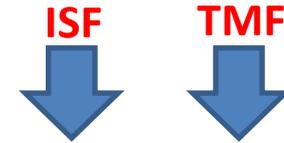


The Trial Master File (**TMF**) is held by the sponsor and represents the story of the study

## ISF



The Investigator Site File (**ISF**) is held by the site and represents the story of the study at the site



	Title of Document	Purpose	Located in Files of	
			Investigator/ Institution	Sponsor
8.2.1	INVESTIGATOR'S BROCHURE	To document that relevant and current scientific information about the investigational product has been provided to the investigator	X	X
8.2.2	SIGNED PROTOCOL AND AMENDMENTS, IF ANY, AND SAMPLE CASE REPORT FORM (CRF)	To document investigator and sponsor agreement to the protocol/amendment(s) and CRF	X	X
8.2.3	INFORMATION GIVEN TO TRIAL SUBJECT - INFORMED CONSENT FORM (including all applicable translations)	To document the informed consent	X	X
	- ANY OTHER WRITTEN INFORMATION	To document that subjects will be given appropriate written information (content and wording) to support their ability to give fully informed consent	X	X



- Quale Documento
- Per quale Scopo
- Dove Conservarlo

# Responsabilità dello Sperimentatore

**GCP 4.9.4** Lo sperimentatore/istituzione deve conservare i documenti dello studio secondo quanto specificato nei Documenti Essenziali per la Conduzione di uno Studio Clinico. Lo sperimentatore/istituzione deve adottare delle misure per **impedire la distruzione accidentale o prematura di questi documenti.**

- Corretta archiviazione in armadi con la possibilità di essere chiusi a chiave.

**GCP 4.9.5** I documenti essenziali devono essere **conservati** per almeno 2 anni dopo l'ultima approvazione di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) e fino a quando non vi siano domande di AIC in corso o previste o fino a quando siano trascorsi almeno 2 anni dalla interruzione formale dello sviluppo clinico del prodotto in studio. Tuttavia, questi documenti devono essere **conservati per un periodo più lungo, se richiesto dalle disposizioni normative applicabili oppure da un accordo con lo sponsor.**

- Conservazione in un luogo sicuro obbligatoria per almeno 7 anni. Attenzione! può essere richiesto che vengano conservati per più tempo ma deve essere scritto nel contratto. Con l'entrata in vigore del Regolamento Europeo sarà obbligatoria la conservazione per almeno 25 anni.

**GCP 4.9.7** Su richiesta del monitor, dell'auditor, dell'IRB/IEC o delle autorità regolatorie, lo sperimentatore/istituzione deve mettere a disposizione, con **modalità di accesso diretto, tutte le documentazioni richieste relative allo studio.**

- Accessi limitati alle persone autorizzate: creazione di account per ogni monitor per la consultazione della cartella clinica elettronica

# TMF – linee guida EMA

L'EMA ha elaborato una proposta di linea guida che definisce la struttura, i contenuti e le specifiche caratteristiche del trial master file, ossia la raccolta dei documenti che permettono la conduzione e la gestione di uno studio clinico



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 31 March 2017  
2 EMA/15975/2016  
3 Good Clinical Practice Inspectors Working Group (GCP IWG)

4 Guideline on GCP compliance in relation to trial master file  
5 (paper and/or electronic) for content, management,  
6 archiving, audit and inspection of clinical trials  
7

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-good-clinical-practice-compliance-relation-trial-master-file-paper/electronic-content-management-archiving-audit-inspection-clinical-trials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-good-clinical-practice-compliance-relation-trial-master-file-paper/electronic-content-management-archiving-audit-inspection-clinical-trials_en.pdf)

## Documenti essenziali presenti **solo nel TMF** del Centro Coordinatore/Promotore:

 **esemplare etichetta delle confezioni prodotto in studio**

 **certificati di analisi del prodotto in studio**

 **lista generale di randomizzazione**

 **rapporti visite di monitoraggio**

 **certificato di audit**

## Documenti essenziali presenti **solo nell'ISF** del Centro Partecipante:

- 📄 avvisi per il reclutamento dei soggetti
- 📄 moduli Consenso Informato firmati
- 📄 riferimenti ai source documents
- 📄 lista dei codici identificativi dei soggetti
- 📄 registro dei soggetti arruolati
- 📄 rapporto finale dello sperimentatore al CE e/o alle autorità regolatorie

**E' responsabilità del promotore e Sperimentatore  
archiviare e conservare la documentazione dello studio**



**Deve essere facilmente disponibile se richiesta  
da autorità competente**



**ISPEZIONE**



**Attività svolta da un ente regolatorio per condurre una  
revisione ufficiale dei documenti, delle strutture, della  
registrazioni e delle risorse inerenti uno studio clinico  
presso il centro o il centro di coordinamento**

## Classici findings



**SOP mancanti o incomplete o non aggiornate**



**Iter decisionale non documentato, controlli in process non documentati**



**Sistemi computerizzati non validati**



**Training del personale non documentato**

[https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/10-2015-11-23\\_GALLICCIA\\_Finding\\_overview.pdf](https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/10-2015-11-23_GALLICCIA_Finding_overview.pdf)

## Source Documents (2/3)

### Deviazione

- Numerosi documenti originali (temperature logs, delegation log, diari dei pazienti, accountability log,...) del centro sperimentale sono stati lasciati al sito come copie e gli originali sono stati trasferiti alla CRO.

### Commento

*I documenti originali devono rimanere al sito che li ha generati. Non è ammesso che il controllo degli originali sia esclusivamente dello Sponsor/CRO.*



# Modulo di Consenso Informato (CI)

## Deviazioni

- I cambiamenti introdotti nelle versioni successive del modulo di consenso informato non sono stati evidenziati al fine di portarli rapidamente a conoscenza del paziente. In tal modo la comunicazione ai pazienti non è né chiara né efficace soprattutto in riferimento alle informazioni riguardo a nuove possibili reazioni avverse.
- Il modulo di consenso informato è troppo lungo (...pagine) per poter essere efficacemente letto e compreso dai pazienti con le caratteristiche previste dal protocollo per l'inclusione.



# Firme del CI

## Deviazioni

- Il medico responsabile ha firmato il CI (...giorni, 1 mese...) prima della firma del paziente.

## Commento

*La firma del paziente e del medico non deve essere apposta in maniera "indipendente".*



# Curricula vitae

## Deviazioni

- I curricula vitae dello Sperimentatore, del Co-sperimentatore e del personale coinvolto nello studio, sono stati presentati su carta intestata della Azienda Farmaceutica Sponsor.
- Per i curricula dello sperimentatore e dello staff coinvolto nello studio è stato utilizzato un template fornito dallo Sponsor da compilare con un numero limitato di informazioni.

## Commento

*Sebbene sia preferibile riportare nel curriculum vitae in maniera concisa le informazioni necessarie alla valutazione professionale, tuttavia il curriculum rappresenta il documento in cui lo sperimentatore e il personale coinvolto riportano liberamente le proprie esperienze formative e lavorative.*



# Conservazione IMP (farmacia/centro sperim.)

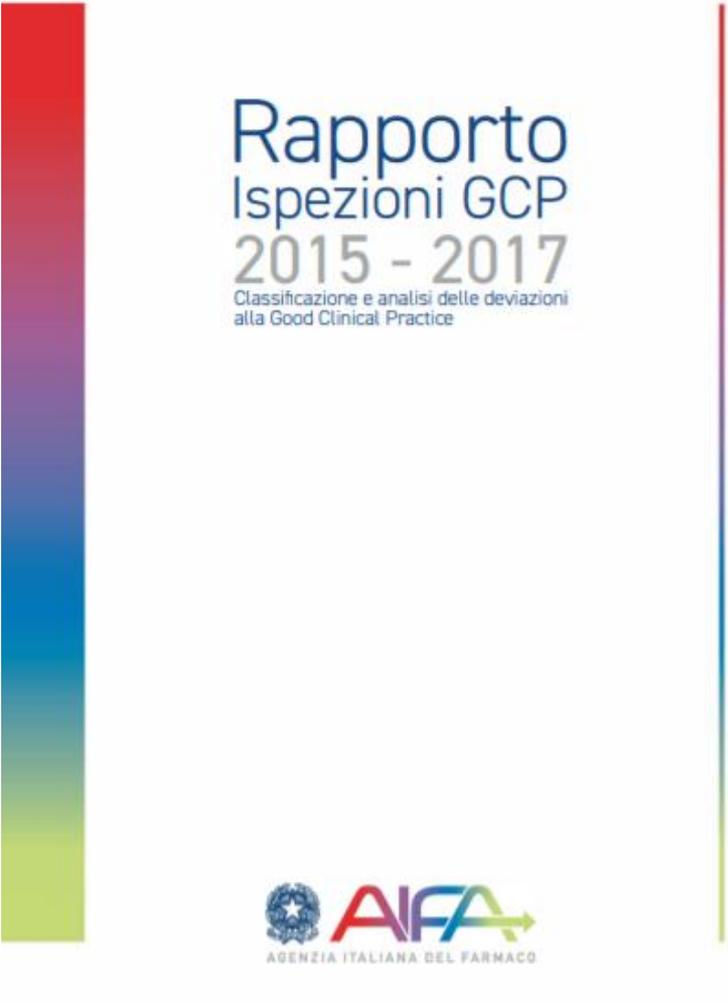
## Deviazione

- Il sistema di conservazione dell'IMP (T° controllata 2-8°C) non è adeguato:
  - ✓ Registrazione della temperatura puntuale sul display del frigo/uso improprio di un termometro min-max
  - ✓ Allarme: mancante/non connesso ad una procedura efficace di intervento (soprattutto nei WE)
  - ✓ Uso di dischi di registrazione non posizionati o non sostituiti correttamente
  - ✓ Responsabilità di verifica della temperatura non delegata
  - ✓ Mancata tracciabilità:  
IMP → frigorifero → datalogger → tracciati T°

./..



# Classici findings



## Rapporto Ispezioni GCP 2015 - 2017

Classificazione e analisi delle deviazioni  
alla Good Clinical Practice



[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Rapporto\\_ispezioni\\_GCP\\_2015\\_2017.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Rapporto_ispezioni_GCP_2015_2017.pdf)

# Classici findings

## 5.1.3.1 Deviazioni al centro sperimentale

Nella Tab.11 sono elencate le prime 6 sottocategorie delle deviazioni critiche riscontrate al centro sperimentale, pari al 55,6% del totale delle deviazioni critiche al centro sperimentale.

Nell'Allegato 1 è riportata la lista delle deviazioni rilevate al centro sperimentale, suddivise per categoria e grado, mentre nell'Allegato 2 la lista delle sottocategorie delle deviazioni riscontrate ordinate per numerosità.

**Tab.11 Numero di deviazioni critiche al centro sperimentale per le prime 6 sottocategorie**

Sottocategoria	Numero deviazioni critiche al centro sperimentale	% sul totale delle deviazioni critiche al centro sperimentale (N=45)
Rapporto dello studio clinico CSR (Clinical Study Report)	5	11,1%
Documenti originali	5	11,1%
Documenti essenziali	4	8,9%
Procedura di ottenimento del consenso informato	4	8,9%
Mancanza presso il sito dell'approvazione dell'Autorità Regolatoria	4	8,9%
Monitoraggio	3	6,7%
<b>Totale</b>	<b>25</b>	<b>55,6%</b>

# Classici findings

7.2 Allegato 2: Lista delle sottocategorie delle deviazioni riscontrate al centro sperimentale ordinate per numerosità

Sottocategorie	Numero deviazioni	%
documenti essenziali	82	13,85
documenti originali	66	11,15
registrazioni sulle CRF/diari	55	9,29
controllo della documentazione	36	6,08
aderenza al protocollo (altro)	35	5,91
monitoraggio	26	4,39
protocollo/Scheda Raccolta Dati (CRF)/diario del paziente/struttura dei questionari	24	4,05
qualifica/formazione	24	4,05
modulo del consenso informato	21	3,55
locali e attrezzature	16	2,70
procedura di ottenimento del consenso informato	16	2,70
aderenza al protocollo (segnalazioni sulla sicurezza)	16	2,70
aderenza al protocollo (criteri di selezione)	15	2,53
rapporto dello studio clinico CSR (Clinical Study Report)	14	2,36
fornitura/stoccaggio/recupero/distruzione	14	2,36
contabilità/tracciabilità dei campioni	13	2,20
approvazione/emendamenti/notifiche alla Autorità Regolatoria	11	1,86
tracciabilità dei dati (audit trail) e accesso controllato	9	1,52
contratti/accordi	9	1,52
gestione dei dati (data management)	9	1,52
spedizione/stoccaggio/etichettatura/campioni	8	1,35

“Qualità significa fare le cose  
bene quando nessuno ti sta  
guardando”

*Henry Ford*