

## La Ricerca Clinica:

introduzione alla ricerca scientifica secondo standard di etica e qualità



# Il protocollo di Ricerca

**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

## Ci ricordiamo qualcosa sui documenti essenziali?

Dove sarà archiviato il De-identification log?

- a) TMF
- b) ISF
- c) Entrambi

Qual è la sezione ISF più adeguata per l'archiviazione dei SAE inviati al servizio di farmacovigilanza?

- a) Farmaco e Safety
- b) Pazienti
- c) Comitato Etico e Autorità competente

Nell' ISF saranno contenute le copie dei consensi centro specifici di tutti i centri satellite?

- a) SI
- b) NO

## Ci ricordiamo qualcosa sui documenti essenziali?

Dove saranno archiviate le versioni old della sinossi?

- a) TMF
- b) ISF
- c) Entrambi

La conferma di visita di monitoraggio inviata dal Monitor al Centro via mail deve essere archiviata nell' ISF?

- a) No
- b) Sì, ed è una responsabilità del Centro
- c) Sì, ed è una responsabilità del Monitor

Un auditor ha la facoltà di visionare il TMF?

- a) SI
- b) NO

## Il protocollo

**Documento che descrive l'obiettivo, la progettazione, la metodologia, le considerazioni statistiche e l'organizzazione di uno studio.**

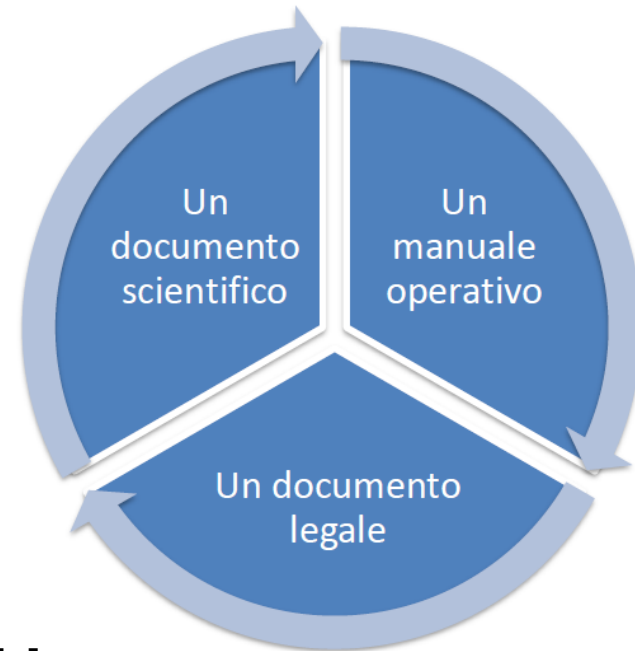
Il protocollo solitamente fornisce anche le informazioni di base e il rationale di uno studio clinico, che possono essere anche contenuti in altri documenti a cui fa riferimento il protocollo.

Nella presente linea guida, il termine protocollo indica sia il protocollo che i suoi emendamenti.

(GCP, 1.44)

# Il protocollo

- Aspetti scientifici
- Aspetti operativi
- Aspetti etici
- Aspetti normativi



## Competenze richieste:

- cliniche
- farmacologiche/tecniche
- metodologiche/statistiche
- Normativa
- Gestione del dato/monitoraggio
- biologo

# Il protocollo

Fornire il livelli di dettaglio necessario al lettore per essere in grado di comprendere esattamente cosa si fa, perché e come e per eseguire le procedure di studio in maniera uniforme e di elevata qualità

Riportare una adeguata introduzione agli argomenti trattati ed elencare tutta la bibliografia di riferimento

Non addentrarsi in aspetti troppo semplici ma descrivere con sufficiente dettaglio le procedure dello studio (applicazione omogenea)

**DOCUMENTO SCIENTIFICO,  
NON DIVULGATIVO**

**MANUALE PIU' IMPORTANTE  
DELLO STUDIO**

- 6.1 Informazioni di Carattere Generale
- 6.2 Informazioni di Base
- 6.3 Obiettivi e Finalità dello Studio
- 6.4 Progettazione dello Studio
- 6.5 Selezione e Ritiro dei Soggetti
- 6.6 Trattamento dei Soggetti
- 6.7 Valutazione dell'Efficacia
- 6.8 Valutazione della Sicurezza
- 6.9 Statistica
- 6.10 Accesso Diretto ai Dati/Documenti Originali
- 6.11 Procedure di Controllo e di Assicurazione della Qualità
- 6.12 Aspetti Etici
- 6.13 Gestione dei Dati e Conservazione della Documentazione
- 6.14 Accordi Finanziari e Assicurazioni
- 6.15 Criteri di Pubblicazione
- 6.16 Supplementi



PROTOCOL SIGNATURE PAGE

**Pembrolizumab plus autologous dendritic cell vaccine in patients with PD-L1 negative advanced mesothelioma who have failed prior therapies**

EudraCT number: 2018-000500-42

The undersigned agree and confirm that:

The following protocol has been agreed and accepted and the Chief Investigator agrees to conduct the trial in compliance with the approved protocol and will adhere to the principles outlined in the ICH GCP guidelines, the European Directive, 2001/20/CE, Italian Decree 211/2003, Promoter SOP's and other regulatory requirements as amended.

The confidential information contained in this document will not be used for any other purpose other than the evaluation or conduct of the clinical investigation without the prior written consent of the Sponsor/Promoter.

The findings of the study will be made publically available through publication or other dissemination tools without any unnecessary delay and that an honest accurate and transparent account of the study will be given; and any discrepancies from the study as planned in this protocol will be explained.

Massimo Guidoboni



07 Jun 2018

Chief Investigator

Signature

Date

Oriana Nanni



07/06/2018

Trial Statistician

Signature

Date

By signing this document I am confirming that I have read the protocol for the above study and I agree to conduct the study in compliance with the protocol and ICH GCP

Massimo Guidoboni



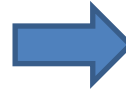
07 Jun 2018

Principal Investigator

Signature

Date

- ✓ Il protocollo di studio deve essere firmato
- ✓ Il protocollo può essere modificato solo tramite emendamenti che devono essere sottoposti per approvazione all'Autorità competente e al Comitato Etico



Courtesy of Chiara Zingaretti



## **SPIRIT Statement 2013: checklist per il protocollo dei trial clinici**

**An-Wen Chan<sup>1</sup>, Jennifer M. Tetzlaff<sup>2</sup>, Douglas G. Altman<sup>3</sup>, Andreas Laupacis<sup>4</sup>, Peter C. Gøtzsche<sup>5</sup>, Karmela Krleža-Jerić<sup>6</sup>, Asbjørn Hróbjartsson<sup>5</sup>, Howard Mann<sup>7</sup>, Kay Dickersin<sup>8</sup>, Jesse A. Berlin<sup>9</sup>, Caroline J. Doré<sup>10</sup>, Wendy R. Parulekar<sup>11</sup>, William S.M. Summerskill<sup>12</sup>, Trish Groves<sup>13</sup>, Kenneth F. Schulz<sup>14</sup>, Harold C. Sox<sup>15</sup>, Frank W. Rockhold<sup>16</sup>, Drummond Rennie<sup>17</sup>, David Moher<sup>18</sup>**

<sup>1</sup>Women's College Research Institute, Women's College Hospital, University of Toronto, Canada, <sup>2</sup>Ottawa Methods Centre, Clinical Epidemiology Program, Ottawa Hospital Research Institute, Canada, <sup>3</sup>Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford, United Kingdom, <sup>4</sup>Keenan Research Centre at the Li Ka Shing Knowledge Institute of St. Michael's Hospital, Canada, <sup>5</sup>Nordic Cochrane Centre, Denmark, <sup>6</sup>Department of Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa, Canada, <sup>7</sup>Division of Medical Ethics and Humanities, University of Utah School of Medicine, USA, <sup>8</sup>Center for Clinical Trials, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, USA, <sup>9</sup>Janssen Research & Development, Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson, USA, <sup>10</sup>UK Medical Research Council Clinical Trials Unit, United Kingdom, <sup>11</sup>NCIC Clinical Trials Group, Cancer Research Institute, Queen's University, Canada, <sup>12</sup>The Lancet, United Kingdom, <sup>13</sup>BMJ, United Kingdom, <sup>14</sup>Quantitative Sciences, USA, <sup>15</sup>The Dartmouth Institute for Health Policy and Clinical Practice, The Geisel School of Medicine at Dartmouth, USA, <sup>16</sup>GlaxoSmithKline, USA, <sup>17</sup>The Philip R. Lee Institute for Health Policy Studies, University of California, USA, <sup>18</sup>Clinical Epidemiology Program, Ottawa Hospital Research Institute, Department of Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa, Canada.

### **SVILUPPO DELLO SPIRIT STATEMENT 2013**

Lo SPIRIT Statement 2013 è stato sviluppato attraverso la consultazione di 115 stakeholders con ruoli non mutuamente esclusivi: 30 ricercatori, 31 professionisti sanitari, 34 metodologi, 16 statistici, 14 coordinatori di trial, 15 editori, 17 esperti di etica, 7 sponsor dell'industria e non, 3 agenzie regolatorie. Come descritto in seguito, lo

<https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000148.pdf>

# Il protocollo

**Tabella 1.** SPIRIT 2013 Checklist: item da riportare nel protocollo di un trial clinico e nei documenti associati\*

Sezione/Item	N° item	Descrizione
<b>INFORMAZIONI AMMINISTRATIVE</b>		
Titolo	1	Titolo descrittivo che identifica il disegno dello studio, la popolazione, gli interventi e l'acronimo del trial se disponibile
Registrazione del trial	2a	Codice identificativo del trial e nome del registro. Se il trial non è ancora registrato, riportare il nome del registro in cui si intende registrarlo.
	2b	Tutti gli item del dataset definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per la registrazione dei trial (tabella in appendice)
Versione del protocollo	3	Data e versione identificativa del protocollo
Finanziamento	4	Fonti e tipologie di supporto finanziario, materiale e di altra natura
Ruoli e responsabilità	5a	Nomi, affiliazioni e ruoli di chi ha contribuito alla stesura del protocollo
	5b	Nome e informazioni per contattare lo sponsor dello studio
	5c	Ruolo dello sponsor e di eventuali finanziatori nel disegno dello studio; nella raccolta, gestione, analisi e interpretazione dei dati; nella stesura del report; nella decisione di sottomettere il report per la pubblicazione, indicando se avranno l'ultima parola su una di queste attività
	5d	Composizione, ruoli e responsabilità di: centro di coordinamento, comitato direttivo, comitato per l'aggiudicazione degli outcome, team di data management e altre persone o gruppi che effettuano la supervisione del trial, se applicabile (vedi item 21a relativo al comitato di monitoraggio dei dati)
<b>INTRODUZIONE</b>		
Background e rationale	6a	Descrizione del quesito di ricerca e motivazione per avviare il trial, includendo una sintesi degli studi rilevanti (pubblicati e non) che riportano rischi e benefici di ciascun intervento in studio
	6b	Motivazioni relative alla scelta dei controlli
Obiettivi	7	Specifici obiettivi o ipotesi
Disegno del trial	8	Descrizione del disegno del trial, inclusa la variante di trial (es. gruppi paralleli, crossover, fattoriale, gruppo singolo), il rapporto di allocazione e la tipologia (es. superiorità, equivalenza, non inferiorità, esplorativo)

# Il protocollo

## METODI

### Partecipanti, interventi e outcome

Setting dello studio	9	Descrizione dei setting dello studio (es. poliambulatorio, ospedale universitario) ed elenco dei paesi dove saranno raccolti i dati. Indicazioni su dove reperire l'elenco dei centri partecipanti allo studio
Criteri di eleggibilità	10	Criteri d'inclusione ed esclusione dei partecipanti. Se applicabile, criteri di eleggibilità dei centri partecipanti allo studio e dei professionisti che erogheranno gli interventi in studio (es. chirurghi, psicoterapeuti).
Interventi	11a	Interventi per ogni gruppo con dettagli sufficienti per consentire di replicarli, incluse modalità e tempistiche di somministrazione
	11b	Criteri per sospendere o modificare gli interventi assegnati a un determinato partecipante (es. modificare la dose del farmaco in seguito ad effetti avversi, per richiesta del partecipante, in conseguenza di un miglioramento/ peggioramento della malattia)
	11c	Strategie per migliorare l'aderenza agli interventi previsti dal protocollo e procedure per monitorare l'aderenza (es. restituzione di compresse, test di laboratorio)
	11d	Assistenza e interventi sanitari concomitanti e rilevanti permessi/non consentiti durante il trial
Outcome	12	Outcome primario, outcome secondari e altri outcome, con indicazione della variabile di misurazione specifica (es. pressione sistolica), di metrica dell'analisi (es., modifica dei dati basali, valore finale, tempo all'evento), del metodo di aggregazione (es. mediana, proporzione) e il timing di rilevazione per ciascun outcome. È fortemente raccomandata la spiegazione della rilevanza clinica degli outcome di efficacia e di sicurezza selezionati.
Timeline	13	Pianificazione delle tempistiche di arruolamento, erogazione degli interventi (compresi i periodi di run-in e washout), valutazioni e visite per i partecipanti. È fortemente raccomandato l'uso di un diagramma (figura).
Dimensione del campione	14	Stima del numero di partecipanti necessario per raggiungere gli obiettivi dello studio e modalità per calcolarla, inclusi i presupposti clinici e statistici per calcolare la dimensione del campione
Reclutamento	15	Strategie finalizzate a ottenere un adeguato arruolamento dei partecipanti al fine di raggiungere le dimensioni del campione stimate

# Il protocollo

## Assegnazione dell'intervento (per i trial controllati)

### Allocazione

Generazione della sequenza	16a	Metodo di generazione della sequenza di allocazione (es. numeri casuali generati da un computer) e lista di ogni eventuale variabile utilizzata per la stratificazione. I dettagli relativi a ogni eventuale restrizione pianificata per ridurre la prevedibilità della sequenza casuale (es. blocchi) devono essere riportati in un documento separato, inaccessibile a chi arruola i partecipanti o assegna gli interventi.
Modalità di occultamento dell'allocazione	16b	Meccanismo di implementazione della sequenza di allocazione (es. telefono centralizzato; sequenza numerica di buste opache e sigillate), con la descrizione di ogni eventuale step finalizzato a mantenere occultata la sequenza sino all'assegnazione degli interventi
Implementazione	16c	Chi genera la sequenza di allocazione, chi arruola i partecipanti e chi assegna i partecipanti agli interventi
Blinding	17a	Chi è in cieco dopo l'assegnazione agli interventi (es. partecipanti, professionisti sanitari, valutatori dell'esito, chi analizza i dati) e relative modalità
	17b	Se il trial è in cieco, indicazione delle circostanze in cui è permesso interrompere il blinding e procedura per rivelare l'intervento assegnato a un partecipante durante il trial

## Raccolta, gestione e analisi dei dati

Metodi di raccolta dati	18a	Azioni pianificate per la valutazione e la raccolta degli outcome, dei dati basali e di altri dati del trial, incluso ogni eventuale processo correlato per promuovere la qualità dei dati (es. misure duplicate, training dei valutatori) e una descrizione degli strumenti dello studio (es. questionari, test di laboratorio) con indicazione della loro affidabilità e validità, se note. Indicazioni su dove reperire i moduli di raccolta dati, se non inclusi nel protocollo
	18b	Azioni pianificate per sostenere la permanenza dei partecipanti nel trial e per completare il follow-up, incluso un elenco completo degli outcome da raccogliere per i partecipanti che escono dallo studio o deviano dai protocolli di intervento
Gestione dei dati	19	Azioni pianificate per l'inserimento, la codifica, la sicurezza e l'archiviazione dei dati, incluso ogni eventuale processo correlato per promuovere la qualità dei dati (es. doppio inserimento dei dati; check di range per i valori dei dati). Indicazioni su dove reperire i dettagli delle procedure di gestione dei dati, se non incluse nel protocollo
Metodi statistici	20a	Metodi statistici utilizzati per analizzare l'outcome primario e quelli secondari. Indicazioni su dove reperire ulteriori dettagli sulle analisi statistiche pianificate, se non incluse nel protocollo
	20b	Metodi statistici utilizzati per ogni eventuale analisi aggiuntiva (es. analisi per sottogruppi e analisi aggiustate)
	20c	Definizione della popolazione analizzata in relazione alla mancata aderenza al protocollo (es. analisi secondo randomizzazione) e di ogni eventuale metodo statistico per gestire i dati mancanti (es. imputazione multipla)

# Il protocollo

## Monitoraggio

Monitoraggio dei dati	21a	Composizione del comitato di monitoraggio dei dati; sintesi del suo ruolo e struttura del reporting; dichiarazione di indipendenza dallo sponsor e dei conflitti d'interesse; indicazioni su dove reperire ulteriori dettagli del suo atto costitutivo, se non incluso nel protocollo. Se non è previsto alcun comitato di monitoraggio dei dati, riportare le motivazioni.
	21b	Descrizione di ogni eventuale analisi ad interim e delle linee guida per l'interruzione del trial, indicando chi è autorizzato ad accedere ai risultati intermedi e chi prenderà la decisione finale d'interrompere lo studio.
Eventi avversi	22	Azioni pianificate per la raccolta, valutazione, reporting e gestione delle segnalazioni, sia richieste che spontanee, degli eventi avversi e di altri effetti non previsti degli interventi in studio o relativi alla conduzione del trial
Auditing	23	Frequenza e procedure per effettuare l'audit sulla conduzione del trial, se previsto, specificando se tale processo è indipendente da ricercatori e sponsor

## ASPETTI ETICI E DISSEMINAZIONE

Approvazione etica	24	Azioni pianificate per richiedere l'approvazione del comitato etico
Emendamenti al protocollo	25	Azioni pianificate per comunicare rilevanti modifiche al protocollo (es. modifica dei criteri di eleggibilità, outcome, analisi statistiche) a chi di competenza (es. ricercatori, comitati etici, partecipanti, registri di trial, riviste, agenzie regolatorie)
Consenso o assenso	26a	Chi dovrà raccogliere e con quali modalità il consenso informato o l'assenso dei potenziali partecipanti al trial o dei loro rappresentanti legali (item 32)
	26b	Ulteriori disposizioni per il consenso alla raccolta e all'utilizzo di dati e campioni biologici dei partecipanti al trial in studi secondari, se applicabile
Riservatezza	27	Modalità per raccogliere, condividere e conservare le informazioni personali sui partecipanti potenziali e arruolati al fine di proteggerne la riservatezza prima, durante e dopo il trial
Disclosure sui conflitti di interesse	28	Conflitti d'interesse finanziari e di altra natura dei ricercatori responsabili dell'intero studio e di ogni centro partecipante
Accesso ai dati	29	Dichiarazione di chi potrà accedere al dataset finale del trial e disclosure di eventuali accordi contrattuali che limitano l'accesso ai ricercatori
Assistenza ausiliaria e post-trial	30	Disposizioni, se applicabili, per l'assistenza ausiliaria e post-trial e per l'indennizzo dei soggetti che hanno subito danni in seguito della partecipazione al trial
Policy di disseminazione	31a	Azioni pianificate da parte di ricercatori e sponsor per comunicare i risultati del trial a partecipanti, professionisti sanitari, pubblico e altri gruppi rilevanti (es. attraverso pubblicazioni, reporting in banche dati, altri accordi per la condivisione dei dati), indicando ogni eventuale restrizione alla pubblicazione
	31b	Linee guida per definire l'authorship e ogni eventuale utilizzo di <i>medical writer</i> professionisti
	31c	Eventuali azioni pianificate per garantire pubblico accesso al protocollo integrale, al dataset a livello di partecipanti e al codice statistico

## APPENDICI

Materiale per il consenso informato	32	Modulo di consenso e altra relativa documentazione consegnata ai partecipanti e ai loro rappresentanti legali
Campioni biologici	33	Azioni pianificate per la raccolta, la valutazione di laboratorio e la conservazione di campioni biologici destinati ad analisi genetiche o molecolari nel trial in corso e per l'utilizzo futuro in studi ancillari, se applicabile



LO STATISTICO

## PROTOCOL SYNOPSIS

<b><u>Study title</u></b>	
<b><u>Experimental phase</u></b>	
<b><u>Background and rationale</u></b>	
<b>Study objectives</b>	
<i>Primary</i>	
<i>Secondary</i>	
<b>Study design</b>	
<b>Number of centers</b>	
<b>Number of patients</b>	
<b>Target population</b>	
<i>Inclusion criteria</i>	
<i>Exclusion criteria</i>	
<b>Treatment</b>	
<b>Assessment schedule</b>	
<b>Endpoints</b>	
<i>Primary</i>	
<i>Secondary</i>	
<b>Planned study period</b>	
<b>Statistical methods</b>	
<i>Sample size</i>	
<i>Statistical analysis</i>	

# Flow chart

## APPENDIX 1 - Schedule of Assessments

Study period	Screening	Treatment period	End-of-treatment	Follow-up	
				No PD	PD
Timing				No PD	PD
	<u>Within ≤ 7 Days</u>	<u>Every Treatment Cycle (± 3 Days)</u>	<u>SDDV (within 30 days after last dose)</u>	<u>q12w<sup>a</sup></u>	<u>PD</u>
Medical history, and demographics <sup>b</sup>	X				
<u>Physical examination</u> <sup>c</sup>	X	<u>Day 1 of every cycle</u>	X		
Disease assessment <sup>d</sup> • ECOG PS • MRI, CTscan or PET/CTscan tumor assessment	X	<u>q12w after randomization</u>	X	X	
<u>Height weight</u> <sup>e</sup>	X	<u>Day 1 of every cycle</u>	X		
Vital signs, corticosteroid use	X	<u>Day 1 of every cycle</u>	X		
ECG	X		X		
<u>Hematology</u> <sup>f,g</sup>	X	<u>Day 1 of every cycle</u>	X		
<u>Serum chemistry</u> <sup>f,g</sup>	X	<u>Day 1 of every cycle</u>	X		
<u>Coagulation</u> <sup>f</sup>	X	<u>Day 1 of every cycle</u>			
<u>Urinalysis</u> <sup>g</sup>	X	<u>Day 1 of every cycle</u>	X		
<u>Pregnancy test</u> <sup>h</sup>	X				
<u>Adverse Event evaluation</u> <sup>i</sup>		<u>Day 1 of every cycle</u>	X	X	X
<u>Prior/concomitant medication</u>	X	<u>Day 1 of every cycle</u>			
<u>Survival status</u>					X



A meme featuring Aragorn from The Lord of the Rings. He is shown from the chest up, looking slightly to the right with a thoughtful expression. The background is a warm, golden-brown color, possibly a stone wall or a cave. The text is overlaid in white with a black outline.

**Non è semplice**

**ACCONTENTARE UNO  
SPECIALIZZANDO**