

ALLEGATO 1



BANDO AIFA 2018 PER LA RICERCA INDIPENDENTE SUI FARMACI

Linee guida per la compilazione del *protocol form*

Bando AIFA 2018

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 attenzione nella stesura del protocollo, anche dal punto di vista dell'organizzazione dello studio clinico, in quanto tale protocollo sarà quello allegato al Contratto.

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

Allo scopo di facilitare il lavoro dei revisori, deve essere inserita una tabella con la lista di tutti gli acronimi (per 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 da parte del workflow della ricerca al revisore con l'expertise appropriata.

Le sezioni devono essere compilate in modo da consentire una corretta valutazione sia della validità scientifica sia della fattibilità dello studio.

Principal investigator (PI)

Indicare il nome del Responsabile Scientifico proponente del progetto di ricerca corredato dalla relativa data di nascita e codice fiscale.

Finanziamenti ottenuti dall'AIFA in precedenti Bandi di Ricerca Indipendente

Indicare se il PI ha ottenuto finanziamenti da parte dell'AIFA per studi presentati nell'ambito di precedenti Bandi di Ricerca Indipendente e, in caso positivo, precisare l'anno di riferimento.

Titolo dello studio

Oltre al titolo dello studio deve essere riportato il titolo in breve (max 50 caratteri).

Acronimo del titolo

Inserire un acronimo del titolo dello studio (max 10 caratteri).

Parole chiave

Inserire massimo 5 parole chiave.

Area tematica/Linea di indagine

ALLEGATO 1

Il PI è tenuto a selezionare un'unica area tematica ed all'interno della stessa una linea di indagine (ove previsto): nel caso in cui il progetto di ricerca ricada in più aree tematiche o in più linee di indagine, il PI deve selezionare l'area e la linea di indagine più rappresentative.

Malattie rare

Nel caso di uno studio proposto nell'ambito dell'area tematica "Malattie rare", si chiede di fornire l'elenco di riferimento e il razionale bibliografico per la definizione di malattia rara.

Indirizzo Istituzione proponente

Indicare l'indirizzo dell'Istituzione proponente ed allegare obbligatoriamente una dichiarazione di conformità ai requisiti previsti dal Bando (Vedi **DOCUMENTAZIONE DA ALLEGARE - Dichiarazione conformità Istituzione proponente**). In caso di accesso al finanziamento, il Contratto con l'AIFA sarà sottoscritto con l'Istituzione proponente nella persona del suo Legale Rappresentante.

Indirizzo del Centro cui afferisce il PI

Indicare l'indirizzo dell'Istituzione presso la quale il PI esercita la propria attività lavorativa. Quest'ultima deve intendersi continuativa e a tempo indeterminato. In caso di studi multicentrici, il centro da indicare è il Centro Coordinatore dello studio.

Indirizzo Unità Operativa/e

Elencare tutti i centri clinici coinvolti nel reclutamento dei pazienti e i Centri che operano nel progetto di ricerca secondo specifiche attività ben definite dal protocollo (per es. analisi statistica, monitoraggio). Indicare l'indirizzo dei centri clinici direttamente coinvolti nelle attività del progetto di ricerca. Si chiede di prestare particolare attenzione alla denominazione corretta degli stessi.

Trattamento farmacologico

Indicare i farmaci o la classe terapeutica utilizzati nel gruppo di trattamento e nel gruppo di controllo. Nel caso di farmaci commercializzati in Italia o all'estero precisare l'utilizzo o meno secondo quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, in particolare facendo riferimento al paragrafo 4.1 relativo alle indicazioni terapeutiche; indicare eventuali modifiche del confezionamento, della formulazione, ad eccezione della rietichettatura.

Questa sezione deve essere compilata anche nel caso di studi osservazionali condotti su specifici farmaci o su classi di farmaci.

Si ricorda che il produttore del medicinale sperimentale deve operare in accordo alle norme di Good Manufacturing Practice (GMP).

Terapie avanzate

Indicare l'eventuale utilizzo di terapie avanzate specificando se sono impiegati medicinali di terapia cellulare somatica, di terapia genica o prodotti di ingegneria tissutale.

Disegno e durata dello studio

Compilare le sezioni indicando anche il numero di pazienti da reclutare, la stima dei tempi previsti per l'arruolamento e la durata in mesi dello studio a far data dall'approvazione dell'Autorità Competente/Comitato Etico fino all'ultima visita di follow-up.

Sinossi (max 4.000 caratteri)

Questa sezione deve descrivere in maniera sintetica: Background; Obiettivi; Metodi; Risultati attesi.

Background (max 4.000 caratteri)

Fornire una revisione aggiornata della letteratura di riferimento relativa alla condizione clinica in studio, ai trattamenti disponibili e alle informazioni sul farmaco/farmaci/regime terapeutico oggetto della proposta di studio.

ALLEGATO 1

Razionale (max 4.000 caratteri)

Indicare il quesito clinico oggetto di studio e quanto lo studio aggiungerà alle evidenze già disponibili. Descrivere in particolare l'innovatività della proposta di studio e l'eventuale rapporto beneficio-rischio.

Impatto sul Servizio Sanitario Nazionale (max 4.000 caratteri)

Descrivere il valore aggiunto dell'ipotesi di studio rispetto alle informazioni disponibili, la trasferibilità del progetto nella pratica clinica, il potenziale impatto sul Servizio Sanitario Nazionale e/o sulla popolazione in studio.

LE SEGUENTI SEZIONI SONO RELATIVE ALLA COMPILAZIONE DEL MODELLO *Study protocol for interventional/observational clinical trial*

Obiettivi dello studio (max 4.000 caratteri)

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

Disegno dello studio (max 4.000 caratteri)

Indicare il disegno dello studio scelto in funzione del quesito oggetto della proposta, la fase clinica in caso di studi sperimentali, l'organizzazione dello stesso; se si tratta di studio prospettico/retrospettivo, controllato/non controllato; se prevede un disegno di superiorità/equivalenza/non inferiorità.

Popolazione in studio (max 4.000 caratteri)

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

Criteri di inclusione (max 4.000 caratteri) ed esclusione (max 4.000 caratteri)

Indicare dettagliatamente i criteri di inclusione/esclusione.

Intervento (max 4000 caratteri)

Fornire per ogni gruppo di trattamento (braccio sperimentale e braccio di controllo) informazioni dettagliate sui trattamenti (o altri tipi di interventi) 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 applicabile) e del 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.

Per gli studi osservazionali farmacologici, descrivere le caratteristiche specifiche dei farmaci/trattamenti oggetto di studio.

ALLEGATO 1

Endpoint e Outcome (max 4000 caratteri)

Indicare gli endpoints primari e secondari e le relative misure di esito primario e secondario; la procedura per la rilevazione degli outcomes (con particolare attenzione alla relazione tra la valutazione soggettiva/obiettiva degli endpoints e il *blinding*), nonché, ove applicabile, le motivazioni a supporto della validità di endpoints surrogate o compositi e la loro rilevanza clinica.

Metodi (max 6000 caratteri)

Descrivere tutte le misure adottate per minimizzare/evitare i bias, con particolare riferimento a:

Randomizzazione. Indicare i metodi utilizzati per generare la sequenza di randomizzazione. È preferibile l'adozione di un sistema centralizzato di randomizzazione; altre eventuali procedure devono essere adeguatamente motivate. Includere le modalità per il mantenimento delle liste dei codici di randomizzazione e le procedure per l'apertura delle stesse. Può essere allegato un diagramma di flusso che descriva i gruppi di confronto e le procedure di allocazione.

Blinding (mascheramento). Descrivere se lo studio prevede il mascheramento e le modalità; in particolare specificare se il mascheramento coinvolge il personale che somministra il trattamento e/o che rileva gli outcomes.

Modalità di raccolta dati. Indicare i dati che verranno raccolti, gli strumenti utilizzati, la loro validità e affidabilità; le misure/indicatori utilizzati, le potenziali fonti di distorsione nel recupero delle informazioni su pazienti e interventi/trattamenti; la durata e la frequenza del follow-up; la gestione dei dati mancanti. Nel caso di utilizzo di un modulo di Case Report Form elettronico (e-CRF), sono accettabili unicamente i sistemi validati che garantiscano la tracciabilità (per es. i fogli di calcolo excel non rappresentano un adeguato sistema di registrazione dei dati). Includere in questa sezione l'identificazione dei dati e documenti originali.

Piano statistico (max 4000 caratteri)

Presentare in maniera dettagliata l'ipotesi statistica (per es. superiorità, equivalenza o inferiorità per gli endpoint primari) posta alla base dello studio.

Calcolo della dimensione campionaria. Indicare la stima della dimensione del campione e il modo in cui la stessa viene determinata. Le informazioni richieste per il calcolo della dimensione 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 (per es. i tassi di *compliance* attesi). Per gli studi di equivalenza/non inferiorità deve essere specificata la differenza massima ammissibile.

Analisi statistica. Descrivere le principali analisi statistiche che saranno effettuate. Indicare la definizione delle popolazioni per l'analisi principale e la probabilità di errore. Fornire una breve descrizione delle tecniche statistiche, dei metodi di analisi supplementari, di eventuali analisi per sottogruppi (se previste). Le principali analisi statistiche che verranno utilizzate nella presentazione dei risultati finali (per 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.

Indicare la stima prevista di soggetti che saranno persi al follow-up e le possibili implicazioni per i risultati dello studio.

Timing (max 4000 caratteri)

Tempistiche. Indicare la durata dello studio (arruolamento dei pazienti, durata del trattamento, follow-up, etc) e i tempi previsti per eventuali analisi *ad interim*.

Fattibilità (max 4000 caratteri)

Organizzazione. Descrivere i centri partecipanti, le specialità e le esperienze necessarie per lo svolgimento dello studio. In caso di studi multicentrici, si prega di specificare:

ALLEGATO 1

- l'Istituzione/Unità responsabile del coordinamento dello studio, dell'assegnazione del trattamento, del monitoraggio delle procedure;
- la presenza di comitati direttivi e/o comitati di monitoraggio dei dati e/o monitoraggio della sicurezza (se presenti);
- la presenza e l'organizzazione di laboratori centralizzati (se applicabile).

Fattibilità. Descrivere precedenti esperienze del PI, dei centri sperimentali, dell'Istituzione che coordina lo studio e le tecnologie rilevanti ai fini di un adeguato svolgimento dello studio.

Good clinical practices e aspetti etici (max 4000 caratteri)

Good clinical practice. Gli studi sperimentali devono essere effettuati in conformità alla Good Clinical Practice (GCP). Discutere quali possano essere i rischi specifici dello studio (per es. i rischi per i pazienti, la complessità del disegno dello studio, la validità della raccolta dei dati, etc.), le procedure di minimizzazione del rischio (per es. attività di formazione, verifica dell'eleggibilità prima della randomizzazione, verifica dei dati, contabilità del farmaco, 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 afferenti allo studio relativi alla sfera fisica/psicologica o alla possibile eccessiva interferenza con la privacy del soggetto e le procedure che saranno adottate per prevenire i suddetti rischi potenziali. La documentazione richiesta dai comitati etici non deve essere allegata.

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

Bibliografia (max 4.000 caratteri o max 20/25 riferimenti)

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

Budget

Il budget deve essere congruo alla 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 ogni loro dettaglio per la successiva rendicontazione. A tal fine, il tempo/persona dedicato allo svolgimento del progetto non deve sovrapporsi ad altre attività del centro sperimentale e deve essere contabilizzato come attività in esclusiva.

Il costo dei farmaci inclusi nella sperimentazione, qualora lo stesso sia a carico del SSN, non deve essere incorporato nel budget. Per la predisposizione del budget si faccia riferimento all'allegata appendice B contenente le pertinenti linee guida. Oltre alla descrizione richiesta all'interno del campo libero, è necessaria la compilazione della tabella dei costi nella modulistica.

Institution agreement (max 2000 caratteri)

Il PI deve dichiarare la propria disponibilità a presentare, tramite l'Osservatorio sulla Sperimentazione Clinica, tutta la documentazione prevista dalla normativa vigente all'AIFA, in qualità di Autorità Competente e ai Comitati Etici, nel termine di 60 giorni dalla sottoscrizione del contratto. Inoltre, al PI viene richiesto di produrre idonea documentazione dalla quale si evinca l'accettazione della propria Istituzione allo svolgimento dello studio nonché l'accordo dell'Istituzione per l'utilizzo di risorse umane e tecnologiche descritte nel protocollo di studio. La summenzionata dichiarazione del PI deve essere necessariamente allegata al protocollo di studio (vedi **DOCUMENTAZIONE DA ALLEGARE – Institution agreement**).

Institution agreement con i centri collaboratori (max 4000 caratteri)

Il PI deve dichiarare l'accordo con tutti i centri coinvolti nelle attività del protocollo di studio.

ALLEGATO 1

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

Indicare i nominativi dei ricercatori responsabili delle unità dedicate all'analisi dei dati e al monitoraggio GCP dello studio.

Sottomissione del protocollo di studio all'Autorità competente e/o Comitato Etico

Dichiarare che il protocollo di studio non è stato sottomesso all'Autorità competente e/o Comitato Etico ai fini dell'autorizzazione.

LE SEGUENTI SEZIONI SONO RELATIVE ALLA COMPILAZIONE DEL MODELLO *Study protocol for meta-analysis*

Obiettivi dello studio (max 4.000 caratteri)

Descrivere gli obiettivi primari e secondari del progetto. Indicare nel dettaglio i quesiti della revisione, in particolare descrivere outcomes, partecipanti, interventi, disegno dello studio, confronti.

Metodi

- **a (max 4.000 caratteri)**
Criteri di eleggibilità: Indicare le caratteristiche della popolazione in studio e descrivere i criteri di eleggibilità.
- **b (max 4.000 caratteri)**
Fonti di informazione: Descrivere in maniera dettagliata tutte le fonti di informazione della ricerca, in particolare i database utilizzati e l'intervallo temporale considerato.
- **c (max 4.000 caratteri)**
Strategia di ricerca e selezione degli studi: Riportare la strategia di ricerca bibliografica e i filtri utilizzati, per garantirne la riproducibilità. Descrivere il meccanismo utilizzato per gestire i record e gli studi nel corso della revisione.

Processo di raccolta dati e caratteristica dei dati (max 4000 caratteri)

Descrivere il metodo di estrazione dei dati (es. moduli guidati, indipendentemente, in doppio) e ogni processo per ottenere e confermare i dati dai ricercatori. Elencare e definire tutte le variabili sulla base delle quali sono stati cercati i dati.

Dati-a (max 6000 caratteri)

Misure di sintesi e sintesi dei risultati: indicare le principali misure di sintesi (es. risk ratio, differenza tra medie, tassi di incidenza). Descrivere i metodi che verranno utilizzati per analizzare i dati e combinare i risultati degli studi, se applicabile, includendo misure di consistenza (es. I^2 , Kendall's tau). Indicare se verranno effettuate analisi aggiuntive (es. analisi di sensibilità, analisi per sottogruppi o meta-regressioni).

Dati-b (max 4000 caratteri)

Rischio di bias nei singoli studi: descrivere i metodi che saranno utilizzati per valutare il rischio di bias nei singoli studi e come questa informazione sarà utilizzata nella sintesi dei dati. Riportare il metodo utilizzato per valutare la qualità delle evidenze disponibili (es. GRADE).

Bibliografia (max 4.000 caratteri o max 20/25 riferimenti)

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

ALLEGATO 1

Budget

Il budget deve essere congruo alla 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 ogni loro dettaglio per la successiva rendicontazione. A tal fine, il tempo/persona dedicato allo svolgimento del progetto non deve sovrapporsi ad altre attività del centro sperimentale e deve essere contabilizzato come attività in esclusiva.

Per la predisposizione del budget si faccia riferimento all'allegata appendice B contenente le pertinenti linee guida. Oltre alla descrizione richiesta all'interno del campo libero, è necessaria la compilazione della tabella dei costi nella modulistica.

Institution agreement (max 2000 caratteri)

Il PI deve dichiarare la propria disponibilità a presentare, tutta la documentazione prevista all'AIFA e, ove applicabile ai Comitati Etici, nel termine di 60 giorni dalla sottoscrizione del contratto. Inoltre, al PI viene richiesto di produrre idonea documentazione dalla quale si evinca l'accettazione della propria Istituzione allo svolgimento dello studio nonché l'accordo dell'Istituzione per l'utilizzo di risorse umane e tecnologiche descritte nel protocollo di studio. La summenzionata dichiarazione del PI deve essere necessariamente allegata al protocollo di studio (vedi **DOCUMENTAZIONE DA ALLEGARE – Institution agreement**).

Institution agreement con i centri collaboratori (max 4000 caratteri)

Il PI deve dichiarare l'accordo con tutti i centri coinvolti nelle attività del protocollo di studio.

Elenco dei ricercatori responsabili delle unità dedicate all'analisi dei dati dello studio (max 4000 caratteri)

Indicare i nominativi dei ricercatori responsabili delle unità dedicate all'analisi dei dati e al monitoraggio GCP dello studio quando applicabile.

DOCUMENTAZIONE DA ALLEGARE

Dichiarazione di conflitto di interesse

Indicare se il PI ha svolto attività lavorativa dipendente o di consulenza o è stato ricercatore principale, membro di un comitato direttivo, consiglio consultivo o di un equivalente organo all'interno di 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 della **Dichiarazione di conflitto di interesse** è obbligatoria.

Curriculum vitae del PI

Descrivere l'incarico attuale, le principali esperienze lavorative e l'esperienza nel settore della ricerca del PI, 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.

Si precisa che la presentazione del **Curriculum vitae del PI** è obbligatoria.

Curriculum vitae dei ricercatori 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 unitamente al rispettivo *impact factor*, per ciascun responsabile delle unità coinvolte nello studio.

ALLEGATO 1

Si precisa che la presentazione dei **Curriculum vitae dei ricercatori responsabili delle unità coinvolte nello studio** è obbligatoria, qualora presente.

Declaration on Compliance of Applicant Institution with AIFA Call requirements

Il PI è tenuto a produrre la dichiarazione di conformità dell'Istituzione proponente ai requisiti previsti dal bando.

Si precisa che la presentazione di questa dichiarazione è obbligatoria.

Institution agreement

Il PI deve produrre idonea documentazione contenente l'accettazione da parte dell'Istituzione di appartenenza allo svolgimento dello studio e all'utilizzo di risorse umane e tecnologiche così come descritte nel protocollo.

Si precisa che la presentazione di questa dichiarazione è obbligatoria.

Allegati aggiuntivi

E' possibile aggiungere, agli allegati obbligatori, ulteriori documenti che contengano dettagli specifici 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.