

LAW no. 122 of 30 June 2021

**TRANSPPOSITION AND ADOPTION OF THE GUIDELINE FOR GOOD
CLINICAL PRACTICE AND GOOD CLINICAL LABORATORY PRACTICE IN
THE CONDUCT OF CLINICAL TRIALS ON MEDICINAL PRODUCTS IN THE
REPUBLIC OF SAN MARINO**

Art.1
(Scope)

1. This Law shall establish the adoption in the Republic of San Marino of the Guideline for Good Clinical Practice on Medicinal Products and Good Clinical Laboratory Practice and the relevant procedures for the verification and dissemination of their knowledge.

Art. 2
(Definitions)

1. For the purpose of this Law, the following definitions shall apply:
 - a) Good Clinical Practice (GCP) or good clinical practice standards: internationally recognised set of quality requirements in the ethical and scientific field, which shall be met for the design, conduct, recording and reporting of the results of clinical trials with the participation of human beings, as well as for ensuring the reliability and verifiability of the results obtained;
 - b) Good Clinical Laboratory Practice (GCLP) or good clinical laboratory practice standards: good clinical laboratory practice shall apply the principles established under Good Laboratory Practice (GLP) for the generation of data used in regulatory submissions relevant to the analysis of samples in a clinical trial. At the same time, it shall ensure that the objectives of the GCP principles are achieved. This shall ensure the reliability and integrity of the data generated by the analysis laboratories;
 - c) CERS - Ethics Committee for Scientific Research: an independent body, made up of healthcare and non-healthcare personnel, which shall be responsible for guaranteeing the protection of the rights and welfare of trial subjects and for providing public assurance of this protection, for example, by expressing an opinion on the trial protocol, the suitability of the investigators, the adequacy of the facilities and the methods and documents that shall be used to inform subjects and obtain their informed consent; which shall perform the tasks set out in Law no. 34 of 29 January 2010 and in the Regulations adopted by Delegated Decree no. 2 of 17 January 2011;
 - d) CRO - Contract Research Organisation: a company, institution, or private organisation or any other body with which the sponsor of the trial or any other facility has entered into a contract or other form of agreement, to entrust to it some or all of its clinical trial responsibilities (protocol writing, selection of centres and investigators, selection and use of the monitor, report drafting, statistical analysis, preparation of documents to be submitted to the regulatory authority, preparation of the quality system, etc.), as required by the GCP standards, without prejudice to the responsibilities of the sponsor of the trial related to the trial;
 - e) ICH - International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: a project bringing together pharmaceutical regulatory authorities from different countries, including EU countries, Japan and the USA, and experts from the pharmaceutical industry to discuss the technical and scientific aspects of pharmaceutical product registration;
 - f) Inspections: performance, on behalf of the Health Authority or regulatory authorities of other States, of an official inspection of documents, facilities, records, quality assurance systems and any other resources that the aforementioned authorities deem relevant for the purpose of verifying compliance with this Law, good clinical practice standards and other standards in force

in the field of clinical trials on medicinal products. Inspections shall take place at the trial centre, at the facilities of the sponsor of the trial or at the facilities of contract research organisations, or at other locations deemed appropriate by the authority ordering them;

- g) Inspector/GCP Inspector: a person with specific requirements and experience who shall be in charge of conducting inspections to verify the compliance of trial centres and trials with Good Clinical Practice standards and the regulations in force in the field of trials;
- h) Sponsor: a company, institution or body which shall take responsibility for the initiation, management and possibly financing of a clinical trial;
- i) Investigator: a medical doctor or dentist qualified for the purpose of trials who shall be responsible for conducting the clinical trial at a given centre;
- l) Clinical trial: any study on human beings aimed at discovering or verifying the clinical, pharmacological or other pharmacodynamic effects of one or more investigational medicinal products, or at detecting any adverse reaction to one or more investigational medicinal products, or at studying their absorption, distribution, metabolism and elimination, with the objective of establishing their safety or efficacy, as well as other scientific and non-scientific elements, carried out in a single centre or in several centres, in the Republic of San Marino or in other countries.

Art. 3

(Adoption of the Guideline for Good Clinical Practice)

1. Clinical trials of medicinal products conducted in the territory of the Republic of San Marino shall comply with the "Guideline for Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials of Medicinal Products", the integrated version of which was adopted on 10 November 2016 by the International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), and defined in the original text as "ICH - Harmonised Guideline Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline For Good Clinical Practice E6(R2)" (hereinafter GCP), shown in Annex 1 in the original English text and in the Italian text.
2. Good clinical practice shall be an internationally recognised set of quality requirements in the ethical and scientific field, which shall be met for the design, conduct, recording and reporting of the results of clinical trials with the participation of human beings. Compliance with good practice shall guarantee the protection of the rights, safety and well-being of subjects and shall ensure the credibility and verifiability of the data concerning clinical trial.
3. All phases of clinical trials, including bioavailability and bioequivalence studies, shall be designed, conducted, and their outcomes reported, according to GCP.
4. The results of trials conducted in contravention of good clinical practice standards (GCP R2) shall not be taken into account for authorisation purposes.

Art. 4

(Verifications and Inspections)

1. In order to verify the compliance of trials with good clinical practice, inspections may be conducted in one of the following situations:
 - a) before, during or after the conduct of clinical trials;
 - b) as part of the verification of marketing authorisation applications;
 - c) as part of the verifications following marketing authorisation.
2. Inspections shall be provided for in an inspection programme prepared by the inspector in charge of inspection activities and approved by the Health Authority, taking into account any requests from the CERS and the health authorities. They may also be requested by the European Medicines Agency or by EU or non-EU countries, with particular regard to trials relating to

applications for marketing authorisations, also as provided for in a memorandum of understanding with the European Commission, which the Government shall adopt by means of a delegated decree.

3. Inspections shall be conducted at the sites concerned by a clinical trial and, in particular, the centre(s) where the trial is conducted, the analysis laboratories used in the trial and/or the premises of the sponsor of the trial, as well as the facilities involved in any phase of the activity related to trials.

4. Through the personnel provided for in Article 7, paragraph 1 below, inspections shall be carried out in accordance with the inspection guidelines developed within the EU framework, also in support of the mutual recognition of inspection findings within the EU framework, in accordance with the provisions of the memorandum of understanding referred to in paragraph 2.

5. At the end of the inspection, a report shall be drawn up; the contents of the report shall be communicated to the CERS, the sponsor of the trial, the main investigator, the Directorate of the healthcare facility concerned and the heads of the operating units concerned, without disclosing confidential aspects. This report may be made available, on a reciprocal basis, to the other States where the same multi-centre trial is being conducted and to the European Medicines Agency (EMA), upon reasoned request and in compliance with the provisions of the memorandum of understanding referred to in paragraph 2.

6. Following the report, the Health Authority shall establish any instructions to be followed, as set out in the report, in order to bring the trial in line with good clinical practice standards.

7. In order to verify the conformity of the conduct of the trial being inspected with the principles of good clinical practice referred to in paragraph 2 of the GCP, the inspectors may resort to specific opinions provided by San Marino Bioethics Committee, which may consult external experts where necessary.

8. Within the framework of the memorandum referred to in paragraph 2, if the Inspectorates of the EU countries intend to carry out inspections of the trials conducted in the Republic of San Marino, they shall, from time to time, notify it to the Health Authority in advance, by providing the specific reasons, at least one month before the scheduled date of the inspection; to this end, the sponsor of the clinical trial who receives the notice of inspection shall communicate this procedure to the relevant inspectorate that intends to conduct the inspection.

9. In cases where a non-EU country intends to conduct an inspection on a trial performed in the Republic of San Marino, it shall request the relevant authorisation, stating the reasons for the request, from the Health Authority. To this end, the sponsor of the clinical trial who receives the inspection notice shall be required to communicate this procedure to the relevant inspectorate that intends to conduct the inspection. In addition, the aforementioned sponsor shall provide the Health Authority with timely information regarding the aforementioned inspection.

10. Inspection records, with particular regard to compliance with the GCP and the related follow-up measures, shall be kept for 25 years in a special section of the CERS archive.

Art. 5

(Working Group for Training and Support concerning GCP)

1. In order to optimise the conduct of trials in accordance with the GCP, through the Working Group referred to in Article 7, paragraph 4 below:

- a) training courses on GCP shall be organised for investigators operating in the Republic of San Marino, covering in particular ethical, regulatory, technical and scientific aspects of trials;
- b) support shall be provided to the CERS and to the investigators of the Republic of San Marino, who shall also act as non-profit sponsors of trials, for the purposes of preparing the correct technical documentation required under the GCP for the performance of the trials, as well as for the purposes of meeting the requirements necessary for the eligibility of centres and for the sponsor's duties.

Art. 6

(Suspension of the trial following violations of GCP)

1. If, following the inspections:
 - a) it emerges that there are objective reasons to believe that the requirements of the request for authorisation provided for in the GCP and in the regulations in force are not met, the CERS shall withdraw the favourable opinion on the trial previously provided, and shall notify the investigator, the sponsor of the trial and the Director General of the Hospital where the trial is being conducted, who, each for the part falling within their competence, shall be obliged to prohibit the trial;
 - b) information emerges that may raise doubts as to the scientific conduct or safety management of the clinical trial, or the related ethical aspects, required by the GCP, the CERS may suspend the favourable opinion previously provided or withdraw it by notifying the Investigator, the Sponsor of the trial and the Director General of the Hospital where the trial is being conducted, who, each for the part falling within their competence, shall be obliged to suspend or prohibit the trial. Before adopting its decisions, the CERS, in consultation with the Inspectors, shall request the assessments of the sponsor of the trial or the investigator, except in the event of immediate danger; these assessments shall be made within one week; after this period, the CERS shall autonomously adopt its own decisions and inform the Health Authority thereof;
 - c) it emerges that there are objective reasons to believe that the sponsor of the trial or the investigator or anyone else involved in the trial is no longer fulfilling the obligations imposed on them by the GCP and by the regulations in force, the Health Authority shall immediately inform them of the action plan drawn up by the inspectors, which they shall be required to implement in order to remedy such situation.
2. The inspectors shall immediately inform the CERS of what provided for in paragraph 1.
3. Where this is provided for in the memorandum referred to in Article 4, paragraph 2, the Health Authority shall immediately inform the competent authorities of the other States involved in the same trial and the European Medicines Agency (EMA) of the decision to suspend or prohibit the trial and the reasons therefor.

Art. 7

(Personnel for inspection activities and Working Group for training and support of investigators on GCP)

1. The GCP inspections referred to in Article 4 shall be conducted, in the first application of this Law, through external consultants meeting the requirements set out in Annex 2, who shall also be responsible for preparing suitable procedures for the conduct of the inspections, and for carrying out the other activities listed in Annex 2, with particular reference to the establishment of a suitably designed quality assurance system to ensure that the inspection procedures are observed and constantly monitored.
2. Inspections shall be conducted with no less than two inspectors. Where necessary for particular technical and scientific specificities, the inspectors may resort to the support of experts in the fields covered by the inspection, according to procedures to be defined within the quality system as set out in Annex 2.
3. Designated inspectors shall keep information confidential when accessing confidential data during inspections related to good clinical practice.
4. For the purposes of the activities referred to in Article 5, a Working Group shall be established within the Technical-Scientific Secretariat of the CERS, which, in the first application of this Law, shall be composed of consultants meeting the requirements to perform the tasks set out in Annex 3 and subsequent delegated decrees updating it.

5. The professionals authorised to carry out the inspections referred to in paragraphs 1, 2 and 3 above shall be registered in a special list kept by the Health Authority, which shall be responsible for its keeping and updating on the basis of the documents requested from the Inspector.

Art. 8

(Fees and expenses for inspections)

1. Specific ad hoc fees, differentiated by type of inspection, and reimbursement of the expenses incurred in conducting individual inspections pursuant to this Law, shall be envisaged for inspections conducted both before and after the granting of marketing authorisations. Fees and reimbursement of expenses shall be charged, as appropriate, to the inspected pharmaceutical companies, applicants for marketing authorisations, sponsors of the trial, Contract Research Organisations (CROs), holders of marketing authorisations at the time of the inspection, as well as data owners at the time of the inspection. The fees referred to in this paragraph shall be established as set out in Article 12.

2. In cases where more than one of the subjects referred to in paragraph 1 are involved in different capacities in the inspected trials or in the use or possession of the results thereof, the reimbursement of the expenses of the inspections shall be attributed, pro rata, to each of the subjects involved, it being understood that each of the subjects concerned shall pay the full fee.

3. Without prejudice to the other measures available to the Health Authority for the recovery of the sums, failure to pay the fees and reimbursements referred to in this Article within 15 days of receipt of the relevant request shall entail the following:

- a) in case of default by a pharmaceutical company or the sponsor of the trial, the Authority and the CERS shall discontinue the procedures for the granting of authorisations relating to said company or sponsor;
- b) in case of default by a CRO, the exercise of the functions of such CRO in the Republic of San Marino shall be suspended.

4. The discontinuation of the procedures for the granting of authorisations referred to in paragraph 3, letter a), as well as the suspension of the exercise of the functions referred to in the same paragraph 3, letter b), shall be revoked upon receipt by the Health Authority of the amounts due.

Art. 9

(Sanctions)

1. Unless the fact constitutes a criminal offence, anyone performing clinical trials of medicinal products contrary to the principles of good clinical practice referred to in paragraph 2 of the GCP shall be subject to an administrative pecuniary sanction ranging from EUR 15,000.00 (fifteen thousand/00) to EUR 90,000.00 (ninety thousand/00).

2. Unless the fact constitutes a criminal offence, and without prejudice to what is provided for by the other regulations in force in this field, anyone producing, preparing or submitting false data relating to clinical trials of medicinal products, as referred to in this Law, such as to be likely to affect the assessment of what is submitted, shall be suspended for a period ranging from six months to two years, depending on the role played, from the exercise of the functions of producing, preparing or submitting data relating to trials of medicinal products, as well as from the activity of investigator and applicant for authorisations based on trials of medicinal products and from the activity of sponsor of trials or delegate thereof. The subjects referred to in the preceding sentence shall also be applied a pecuniary administrative sanction ranging from Euro 25,000.00 (twenty-five thousand/00) to Euro 150,000.00 (one hundred and fifty thousand/00).

3. Anyone failing to comply with the provisions set forth in Article 4, paragraph 6 shall be subject to a pecuniary administrative sanction ranging from Euro 5,000.00 (five thousand/00) to Euro 30,000.00 (thirty thousand/00).

4. The administrative sanctions referred to in this Article shall be imposed by the Health Authority following notification by the inspectors of the violations identified and following investigations by the Health Authority.

Art. 10

(Transposition of Good Clinical Laboratory Practice)

1. The Guidelines for Good Clinical Laboratory Practice adopted by the World Health Organisation shall be transposed by means of a delegated decree and subsequent updates.

Art. 11

(Definition of minimum requirements for healthcare facilities performing clinical trials of medicinal products)

1. The minimum requirements for healthcare facilities carrying out clinical trials of medicinal products shall be established by means of a delegated decree and subsequent updates.

Art. 12

(Expenditure and revenue chapter)

1. In the annual budget pertaining to the expenditure categories of the Health Authority, a special expenditure chapter shall be included for the annual costs for the enforcement of this Law. The activities of the Health Authority shall also be financed through revenues from the fees for inspections, reimbursements for inspection expenses and income from the enforcement of any sanctions, included in a specific revenue chapter. The fees for inspections and the procedures for the reimbursement of related expenses shall be established by means of a specific delegated decree issued by the Congress of State upon proposal of the Health Authority.

Art. 13

(Annexes and delegated decrees)

1. Annex 1 to this Law, which contains the original text in English of the GCP, version R2 "ICH - Harmonised Guideline Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline For Good Clinical Practice E6(R2)", together with its unofficial translation into Italian, shall be updated by means of a specific delegated decree according to the text of the subsequent versions as they are approved by the ICH.

2. Annex 2 to this Law, which lists the requirements for inspectors and their tasks, shall be updated by means of a delegated decree, also with a view to its continuous harmonisation with subsequent amendments or updates of the relevant European and international standards in this field.

3. Annex 3 to this Law, which lists the requirements and tasks of the Working Group to support the conformity with the GCP, shall be updated by means of a delegated decree, also with a view to its continuous harmonisation with subsequent amendments or updates of the relevant European and international standards in this field.

4. The delegated decree referred to in Article 12 may be updated on the basis of further proposals received from the Health Authority in connection with new financial requirements.

5. Within 90 days of this Law, the Congress of State shall issue the delegated decrees referred to in Articles 10, 11 and 12.

Art. 14
(Entry into force)

1. This Law shall enter into force on the fifteenth day following that of its legal publication.

Done at Our Residence, on 30 June 2021/1720 since the Foundation of the Republic.

THE CAPTAINS REGENT
Gian Carlo Venturini – Marco Nicolini

THE MINISTER
OF INTERNAL AFFAIRS
Elena Tonnini

ALLEGATO 1

International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Harmonised Guideline Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline For Good Clinical Practice E6(R2)

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION

1. Glossary ... 3
2. The principles of ICH GCP ... 11
3. Institutional Review Board / Independent Ethics Committee (IRB/IEC)...13
4. Investigator ... 16
- 5 Sponsor ...28
6. Clinical trial protocol and protocol amendment(s)...46
7. Investigator's brochure ...50
8. Essential documents for the conduct of a clinical trial ...57

Consiglio internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei farmaci ad uso umano

**Linee Guida Armonizzate di buona pratica clinica integrate, Addendum a ICH E6(R1): Linee Guida per la Buona Pratica Clinica E6(R2)
(traduzione non ufficiale)**

INDICE

INTRODUZIONE

1. GLOSSARIO ...3
2. PRINCIPI DI GCP DELL'ICH ...11
3. COMITATO DI REVISIONE ISTITUZIONALE/COMITATO ETICO INDIPENDENTE (IRB/IEC) ... 13
4. SPERIMENTATORE ...16
5. PROMOTORE (SPONSOR) ...28
6. PROTOCOLLO DI STUDIO CLINICO E MODIFICA DEL PROTOCOLLO ... 46
7. DOSSIER PER LO SPERIMENTATORE ...50
8. DOCUMENTI ESSENZIALI PER LA CONDUZIONE DI UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA ... 57

Introduction

Good Clinical Practice (GCP) is an international ethical and scientific quality standard for designing, conducting, recording and reporting trials that involve the participation of human subjects. Compliance with this standard provides public assurance that the rights, safety and well-being of trial subjects are protected, consistent with the principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, and that the clinical trial data are credible.

The objective of this ICH GCP Guideline is to provide a unified standard for the European Union (EU), Japan and the United States to facilitate the mutual acceptance of clinical data by the regulatory authorities in these jurisdictions.

The guideline was developed with consideration of the current good clinical practices of the European Union, Japan, and the United States, as well as those of Australia, Canada, the Nordic countries and the World Health Organization (WHO).

This guideline should be followed when generating clinical trial data that are intended to be submitted to regulatory authorities.

The principles established in this guideline may also be applied to other clinical investigations that may have an impact on the safety and well-being of human subjects.

ADDENDUM

Since the development of the ICH GCP Guideline, the scale, complexity, and cost of clinical trials have increased. Evolutions in technology and risk management processes offer new opportunities to increase efficiency and focus on relevant activities. When the original ICH E6(R1) text was prepared, clinical trials were performed in a largely paper-based process. Advances in use of electronic data recording and reporting facilitate implementation of other approaches. For example, centralized monitoring can now offer a greater advantage, to a broader range of trials than is suggested in the original text. Therefore, this guideline has been amended to encourage implementation of improved and more efficient approaches to clinical trial design, conduct, oversight, recording and reporting while continuing to ensure

INTRODUZIONE

La Buona Pratica Clinica [Good Clinical Practice (GCP)] è uno standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgano soggetti umani. L'aderenza a questi standard di GCP garantisce pubblicamente non solo la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio, in conformità con i principi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki, ma anche l'attendibilità dei dati relativi allo studio clinico.

Questa linea guida di Buona Pratica Clinica ha l'obiettivo di fornire uno standard comune a Unione Europea (UE), Giappone e Stati Uniti per facilitare la mutua accettazione dei dati clinici da parte delle autorità regolatorie di queste aree geografiche.

Questa linea guida è stata messa a punto sulla base delle GCP attualmente adottate da Unione Europea, Giappone e Stati Uniti, oltre che da Australia, Canada, Paesi Nordici e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Questa linea guida deve essere osservata ogniqualvolta si producano dati clinici da sottoporre alle autorità regolatorie.

I principi stabiliti in questa linea guida possono essere applicati anche nel caso di altre sperimentazioni cliniche che possano avere un impatto sulla sicurezza e sul benessere di soggetti umani.

ADDENDUM

Dopo lo sviluppo della linea guida GCP ICH, sono aumentate le dimensioni, la complessità e il costo delle sperimentazioni cliniche. Le evoluzioni nei processi tecnologici e di gestione dei rischi offrono nuove opportunità per aumentare l'efficienza e concentrarsi sulle attività pertinenti. Quando è stato preparato il testo originale dell'ICH E6 (R1), le prove cliniche sono state eseguite in un processo basato su carta in gran parte. I progressi nell'uso della registrazione e del reporting di dati elettronici facilitano l'implementazione di altri approcci. Ad esempio, il monitoraggio centralizzato può ora offrire un vantaggio maggiore, a una gamma più ampia di prove rispetto a quanto suggerito nel testo originale. Pertanto, questa linea guida è stata modificata per incoraggiare l'implementazione di approcci migliorati e più efficienti alla progettazione, conduzione,

human subject protection and reliability of trial results. Standards regarding electronic records and essential documents intended to increase clinical trial quality and efficiency have also been updated.

This guideline should be read in conjunction with other ICH guidelines relevant to the conduct of clinical trials (e.g., E2A (clinical safety data management), E3 (clinical study reporting), E7 (geriatric populations), E8 (general considerations for clinical trials), E9 (statistical principles), and E11 (pediatric populations)).

This ICH GCP Guideline Integrated Addendum provides a unified standard for the European Union, Japan, the United States, Canada, and Switzerland to facilitate the mutual acceptance of data from clinical trials by the regulatory authorities in these jurisdictions. In the event of any conflict between the E6(R1) text and the E6(R2) addendum text, the E6(R2) addendum text should take priority.

1. Glossary

1.1. Adverse Drug Reaction (ADR)

In the pre-approval clinical experience with a new medicinal product or its new usages, particularly as the therapeutic dose(s) may not be established: all noxious and unintended responses to a medicinal product related to any dose should be considered adverse drug reactions. The phrase responses to a medicinal product means that a causal relationship between a medicinal product and an adverse event is at least a reasonable possibility, i.e. the relationship cannot be ruled out.

Regarding marketed medicinal products: a response to a drug which is noxious and unintended and which occurs at doses normally used in man for prophylaxis, diagnosis, or therapy of diseases or for modification of physiological function (see the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting).

1.2. Adverse Event (AE)

Any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered a pharmaceutical product and which does not necessarily have a causal relationship with this treatment. An adverse event (AE) can therefore be any unfavourable

supervisione, registrazione e reporting di studi clinici continuando a garantire la protezione dei soggetti umani e l'affidabilità dei risultati degli studi. Sono stati inoltre aggiornati gli standard relativi alle registrazioni elettroniche e ai documenti essenziali intesi ad aumentare la qualità e l'efficienza della sperimentazione clinica.

Questa linea guida dovrebbe essere letta in congiunzione con altre linee guida ICH relative alla conduzione di studi clinici (es. E2A (gestione dei dati di sicurezza clinica), E3 (report di studi clinici), E7 (popolazioni geriatriche), E8 (considerazioni generali per studi clinici), E9 (principi statistici) ed E11 (popolazioni pediatriche)).

Questa Appendice Integrata della Linea Guida GCP ICH fornisce uno standard unificato per l'Unione Europea, il Giappone, gli Stati Uniti, il Canada e la Svizzera per facilitare l'accettazione reciproca dei dati dalle sperimentazioni cliniche da parte delle autorità di regolamentazione in tali giurisdizioni. In caso di conflitto tra il testo E6 (R1) e il testo addendum E6 (R2), il testo addizionale E6 (R2) dovrebbe avere la priorità.

1. GLOSSARIO

1.1. Reazione Avversa da Farmaci (ADR)

Durante la sperimentazione clinica di un nuovo prodotto medicinale prima della sua approvazione, oppure nel caso di suoi nuovi utilizzi, proprio perché non è possibile stabilirne il dosaggio terapeutico: tutte le risposte nocive e non volute ad un prodotto medicinale correlate ad un qualsiasi dosaggio devono essere considerate reazioni avverse da farmaci. Per 'risposte ad un prodotto medicinale' si intende che vi sia almeno una possibilità ragionevole di una correlazione causale tra un prodotto medicinale e un evento avverso, cioè che tale correlazione non possa essere esclusa. Per quanto riguarda i prodotti medicinali già in commercio: una risposta ad un farmaco che sia nociva e non voluta e che si verifichi ai dosaggi normalmente impiegati nell'uomo per la profilassi, la diagnosi, o per la terapia di malattie, oppure per modificare funzioni fisiologiche.

1.2. Evento Avverso (AE)

Qualsiasi episodio sfavorevole di natura medica che si verifichi in un paziente o in un soggetto partecipante in una sperimentazione clinica al quale sia stato somministrato un prodotto farmaceutico e che non deve

<p>and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medicinal (investigational) product, whether or not related to the medicinal (investigational) product (see the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting).</p> <p>1.3. Amendment (to the protocol) See Protocol Amendment.</p> <p>1.4. Applicable regulatory requirement(s) Any law(s) and regulation(s) addressing the conduct of clinical trials of investigational products.</p> <p>1.5. Approval (in relation to institutional review boards) The affirmative decision of the IRB that the clinical trial has been reviewed and may be conducted at the institution site within the constraints set forth by the IRB, the institution, Good Clinical Practice (GCP), and the applicable regulatory requirements.</p> <p>1.6. Audit A systematic and independent examination of trial related activities and documents to determine whether the evaluated trial related activities were conducted, and the data were recorded, analyzed and accurately reported according to the protocol, sponsor's standard operating procedures (SOPs), Good Clinical Practice (GCP), and the applicable regulatory requirement(s).</p> <p>1.7. Audit certificate A declaration of confirmation by the auditor that an audit has taken place.</p> <p>1.8. Audit report A written evaluation by the sponsor's auditor of the results of the audit.</p> <p>1.9. Audit trail Documentation that allows reconstruction of the course of events.</p> <p>1.10. Blinding/masking A procedure in which one or more parties to the trial are kept unaware of the treatment assignment(s). Single-blinding usually refers to the subject(s) being unaware, and double-blinding usually refers to the subject(s), investigator(s), monitor, and, in some cases, data analyst(s) being unaware of the treatment assignment(s).</p> <p>1.11. Case Report Form (CRF)</p>	<p>avere necessariamente una relazione causale con tale trattamento. Un evento avverso (AE) puo quindi essere un qualsiasi segno (compreso un risultato anomalo di laboratorio), sfavorevole o non voluto, sintomo oppure una malattia associata all'impiego del prodotto medicinale (in sperimentazione) per coincidenza temporale, sia essa correlata o meno al prodotto medicinale (in sperimentazione).</p> <p>1.3. Emendamento (al protocollo) Vedi Protocollo (Emendamento al).</p> <p>1.4. Disposizioni Normative Applicabili Qualsiasi legge e regolamento che si riferisca alla effettuazione di studi clinici su prodotti in sperimentazione.</p> <p>1.5. Approvazione (riferita alla Commissione di Revisione dell'Istituzione) Approvazione dell'IRB secondo la quale lo studio clinico e stato esaminato e puo essere effettuato in un centro dell'istituzione nel rispetto delle limitazioni indicate dall'IRB, dall'istituzione, dalla Buona Pratica Clinica (GCP) e dalle disposizioni normative applicabili.</p> <p>1.6. Verifica Un controllo sistematico ed indipendente delle attivita e dei documenti pertinenti allo studio per determinare se siano state espletate le attivita relative allo studio, e se i dati siano stati registrati, analizzati e accuratamente trasmessi in conformita al protocollo, alle Procedure Operative Standard dello sponsor (Standard Operating Procedures, SOPs), alla Buona Pratica Clinica (GCP) e alle disposizioni normative applicabili.</p> <p>1.7. Certificato di Verifica Dichiarazione rilasciata dal responsabile della verifica che conferma l'avvenuta verifica.</p> <p>1.8. Rapporto di Verifica Una valutazione scritta rilasciata dall'addetto alla verifica dello sponsor dei risultati della verifica.</p> <p>1.9. Percorso di verifica Documentazione che permette di ricostruire il corso dei fatti.</p> <p>1.10. Occultamento/Mascheramento Una procedura in base alla quale una o piu parti coinvolte nello studio vengono tenute all'oscuro di quale sia il trattamento assegnato. La modalita in "singolo cieco" solitamente prevede che l'assegnazione del trattamento non sia nota al/i soggetto/i, mentre quella in doppio</p>
--	--

<p>A printed, optical, or electronic document designed to record all of the protocol required information to be reported to the sponsor on each trial subject.</p> <p>1.12. Clinical trial/study Any investigation in human subjects intended to discover or verify the clinical, pharmacological and/or other pharmacodynamic effects of an investigational product(s), and/or to identify any adverse reactions to an investigational product(s), and/or to study absorption, distribution, metabolism, and excretion of an investigational product(s) with the object of ascertaining its safety and/or efficacy. The terms clinical trial and clinical study are synonymous.</p> <p>1.13. Clinical trial/study report A written description of a trial/study of any therapeutic, prophylactic, or diagnostic agent conducted in human subjects, in which the clinical and statistical description, presentations, and analyses are fully integrated into a single report (see the ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports).</p> <p>1.14. Comparator (Product) An investigational or marketed product (i.e., active control), or placebo, used as a reference in a clinical trial.</p> <p>1.15. Compliance (in relation to trials) Adherence to all the trial-related requirements, Good Clinical Practice (GCP) requirements, and the applicable regulatory requirements.</p> <p>1.16. Confidentiality Prevention of disclosure, to other than authorized individuals, of a sponsor's proprietary information or of a subject's identity.</p> <p>1.17. Contract A written, dated, and signed agreement between two or more involved parties that sets out any arrangements on delegation and distribution of tasks and obligations and, if appropriate, on financial matters. The protocol may serve as the basis of a contract.</p> <p>1.18. Coordinating committee A committee that a sponsor may organize to coordinate the conduct of a multicentre trial.</p> <p>1.19. Coordinating investigator</p>	<p>cieco di solito prevede che l'assegnazione del trattamento non sia noto a soggetto/i, sperimentatore/i, addetti al monitoraggio, e, in alcuni casi, anche a coloro che analizzano i dati.</p> <p>1.11. Scheda Raccolta Dati (CRF) Un documento su supporto cartaceo, ottico, oppure elettronico progettato per registrare tutte le informazioni richieste dal protocollo che devono essere riferite allo sponsor relativamente a ciascun partecipante allo studio.</p> <p>1.12. Sperimentazione Clinica/Studio Ogni sperimentazione su soggetti umani intesa ad identificare o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di un prodotto/i in sperimentazione; e/o identificare ogni reazione avversa ad un prodotto/i in sperimentazione; e/o studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo ed l'eliminazione di un prodotto/i in sperimentazione con l'obiettivo di valutarne sicurezza e/o efficacia. I termini 'sperimentazione clinica' e 'studio clinico' sono sinonimi.</p> <p>1.13. Rapporto su Sperimentazione Clinica/Studio Una descrizione scritta di una sperimentazione/studio di qualsiasi agente terapeutico, profilattico o diagnostico condotto su soggetti umani, nella quale i dati clinici e statistici sono descritti, presentati ed analizzati in modo da essere pienamente integrati in un unico rapporto.</p> <p>1.14. Prodotto di Confronto Prodotto in sperimentazione o già presente sul mercato (cioè, controllo attivo), oppure placebo, utilizzati come riferimento in uno studio clinico.</p> <p>1.15. Conformità (in relazione agli studi) Aderenza a tutti i requisiti relativi allo studio, alla GCP e alle disposizioni normative applicabili.</p> <p>1.16. Confidenzialità Evitare la divulgazione, se non a persone autorizzate, di informazioni di proprietà dello sponsor o riguardanti l'identità del soggetto.</p> <p>1.17. Contratto Accordo scritto, datato e sottoscritto tra due o più parti nel quale vengono definiti la distribuzione delle mansioni e degli obblighi con le eventuali deleghe e, se del caso, gli aspetti finanziari. Il protocollo può fungere da base per il contratto.</p> <p>1.18. Comitato di Coordinamento Un comitato che lo sponsor può istituire per coordinare l'espletamento di uno studio multicentrico.</p>
---	--

<p>An investigator assigned the responsibility for the coordination of investigators at different centres participating in a multicentre trial.</p> <p>1.20. Contract Research Organization (CRO) A person or an organization (commercial, academic, or other) contracted by the sponsor to perform one or more of a sponsor's trial-related duties and functions.</p> <p>1.21. Direct access Permission to examine, analyze, verify, and reproduce any records and reports that are important to evaluation of a clinical trial. Any party (e.g., domestic and foreign regulatory authorities, sponsor's monitors and auditors) with direct access should take all reasonable precautions within the constraints of the applicable regulatory requirement(s) to maintain the confidentiality of subjects' identities and sponsor's proprietary information.</p> <p>1.22. Documentation All records, in any form (including, but not limited to, written, electronic, magnetic, and optical records, and scans, x-rays, and electrocardiograms) that describe or record the methods, conduct, and/or results of a trial, the factors affecting a trial, and the actions taken.</p> <p>1.23. Essential documents Documents which individually and collectively permit evaluation of the conduct of a study and the quality of the data produced (see 8. Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial).</p> <p>1.24. Good Clinical Practice (GCP) A standard for the design, conduct, performance, monitoring, auditing, recording, analyses, and reporting of clinical trials that provides assurance that the data and reported results are credible and accurate, and that the rights, integrity, and confidentiality of trial subjects are protected.</p> <p>1.25. Independent Data-Monitoring Committee (IDMC) (data and safety monitoring board, monitoring committee, data monitoring committee) An independent data-monitoring committee that may be established by the sponsor to assess at intervals the progress of a clinical trial, the safety data, and the critical efficacy endpoints, and to recommend to the sponsor whether to continue, modify, or stop a trial.</p> <p>1.26. Impartial witness</p>	<p>1.19. Sperimentatore Coordinatore Uno sperimentatore a cui viene attribuita la responsabilità del coordinamento degli sperimentatori nei diversi centri che partecipano ad uno studio multicentrico.</p> <p>1.20. Organizzazione di Ricerca a Contratto (CRO) Una persona o un'organizzazione (commerciale, accademica, o di altro tipo) con cui lo sponsor ha stipulato un contratto per assolvere ad una o più mansioni e funzioni dello sponsor relative allo studio.</p> <p>1.21. Accesso Diretto Autorizzazione ad esaminare, analizzare, verificare e riprodurre qualsiasi registrazione e relazione rilevanti per la valutazione di uno studio clinico. Coloro (per esempio autorità regolatorie nazionali ed estere, responsabili del monitoraggio e della verifica) che hanno accesso diretto a tale documentazione devono prendere ogni ragionevole precauzione per mantenere riservata l'identità dei soggetti e le informazioni di proprietà dello sponsor, nel rispetto delle disposizioni normative applicabili.</p> <p>1.22. Documentazione Tutti i documenti, in qualsiasi forma (compresi, tra gli altri, registrazioni scritte, elettroniche, magnetiche e ottiche, scansioni, radiografie ed elettrocardiogrammi), che descrivono o registrano metodi, conduzione, e/o risultati di uno studio, i fattori che incidono su di uno studio e le azioni intraprese.</p> <p>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.</p> <p>1.24. Buona Pratica Clinica (GCP) Uno standard a cui fare riferimento per la progettazione, la conduzione, l'esecuzione, il monitoraggio, la verifica, la registrazione, le analisi ed i rapporti relativi agli studi clinici, che garantisce che i dati ed i risultati riportati siano attendibili ed accurati, e che siano salvaguardati i diritti, l'integrità e la riservatezza dei soggetti partecipanti allo studio.</p> <p>1.25. Comitato Indipendente per il Monitoraggio dei Dati (IDMC) (Commissione di Monitoraggio dei Dati e della Sicurezza, Comitato di Monitoraggio, Comitato di Monitoraggio dei Dati) Un comitato indipendente per il monitoraggio dei dati che può essere istituito dallo sponsor per valutare ad</p>
---	--

A person, who is independent of the trial, who cannot be unfairly influenced by people involved with the trial, who attends the informed consent process if the subject or the subject's legally acceptable representative cannot read, and who reads the informed consent form and any other written information supplied to the subject.

1.27. Independent Ethics Committee (IEC)

An independent body (a review board or a committee, institutional, regional, national, or supranational), constituted of medical professionals and non-medical members, whose responsibility it is to ensure the protection of the rights, safety and well-being of human subjects involved in a trial and to provide public assurance of that protection, by, among other things, reviewing and approving / providing favourable opinion on, the trial protocol, the suitability of the investigator(s), facilities, and the methods and material to be used in obtaining and documenting informed consent of the trial subjects.

The legal status, composition, function, operations and regulatory requirements pertaining to Independent Ethics Committees may differ among countries, but should allow the Independent Ethics Committee to act in agreement with GCP as described in this guideline.

1.28. Informed consent

A process by which a subject voluntarily confirms his or her willingness to participate in a particular trial, after having been informed of all aspects of the trial that are relevant to the subject's decision to participate. Informed consent is documented by means of a written, signed and dated informed consent form.

1.29. Inspection

The act by a regulatory authority(ies) of conducting an official review of documents, facilities, records, and any other resources that are deemed by the authority(ies)

intervalli l'andamento di uno studio clinico, i dati di sicurezza, e gli esiti critici di efficacia, e per indicare allo sponsor l'eventualita di continuare, modificare, oppure interrompere lo studio.

1.26. Testimone Imparziale

Una persona, che sia indipendente dallo studio, che non possa essere influenzata in alcun modo dalle persone coinvolte nello studio, che sia presente alla procedura di ottenimento del consenso informato, se il soggetto o il rappresentante legalmente riconosciuto del soggetto non siano in grado di leggere, e che legga il modulo di consenso informato e tutte le altre informazioni scritte fornite al soggetto.

1.27. Comitato Etico Indipendente (IEC)

Una struttura indipendente (una Commissione o un Comitato di revisione dell'istituzione, regionale, nazionale o sovranazionale), costituita da professionisti medici/scientifici e membri non medici/scientifici con la responsabilita di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti coinvolti in uno studio clinico e di fornire pubblica garanzia di tale protezione. Tale struttura e responsabile, tra l'altro, di effettuare la revisione e di dare l'approvazione/il parere favorevole relativamente al protocollo di studio, alla idoneita del/gli sperimentatore/i, delle strutture, nonche ai metodi ed al materiale da impiegare per ottenere e documentare il consenso informato dei partecipanti allo studio clinico. Lo stato legale, la composizione, la funzione, l'operativita e le disposizioni normative che si riferiscono ai Comitati Etici Indipendenti possono variare da Paese a Paese, ma devono comunque consentire al Comitato Etico Indipendente di agire nel rispetto della GCP descritta in questa linea guida.

1.28. Consenso Informato

Una procedura mediante la quale un soggetto accetta volontariamente di partecipare ad un particolare studio clinico, dopo essere stato informato di tutti gli aspetti dello studio pertinenti alla sua decisione. Il consenso informato e documentato mediante un modulo di consenso informato scritto, firmato e datato.

1.29. Ispezione

L'effettuazione, da parte di una o piu autorita regolatorie, di una revisione ufficiale di documenti, strutture, registrazioni e ogni altra risorsa considerata dall'autorita stessa collegata allo studio clinico; la revisione potra aver

<p>to be related to the clinical trial and that may be located at the site of the trial, at the sponsor's and/or contract research organization's (CRO's) facilities, or at other establishments deemed appropriate by the regulatory authority(ies).</p> <p>1.30. Institution (medical) Any public or private entity or agency or medical or dental facility where clinical trials are conducted.</p> <p>1.31. Institutional Review Board (IRB) An independent body constituted of medical, scientific, and non-scientific members, whose responsibility is to ensure the protection of the rights, safety and well-being of human subjects involved in a trial by, among other things, reviewing, approving, and providing continuing review of trial protocol and amendments and of the methods and material to be used in obtaining and documenting informed consent of the trial subjects.</p> <p>1.32. Interim clinical trial/study report A report of intermediate results and their evaluation based on analyses performed during the course of a trial.</p> <p>1.33. Investigational product A pharmaceutical form of an active ingredient or placebo being tested or used as a reference in a clinical trial, including a product with a marketing authorization when used or assembled (formulated or packaged) in a way different from the approved form, or when used for an unapproved indication, or when used to gain further information about an approved use.</p> <p>1.34. Investigator A person responsible for the conduct of the clinical trial at a trial site. If a trial is conducted by a team of individuals at a trial site, the investigator is the responsible leader of the team and may be called the principal investigator. See also Subinvestigator.</p> <p>1.35. Investigator / institution An expression meaning "the investigator and/or institution, where required by the applicable regulatory requirements".</p> <p>1.36. Investigator's brochure</p>	<p>luogo nel centro della sperimentazione, presso le strutture dello sponsor e/o della CRO, oppure in qualsiasi altra sede giudicata appropriata dalle autorità regolatorie.</p> <p>1.30. Istituzione (sanitaria) Ogni ente o struttura pubblici o privati oppure ambulatori medici o odontoiatrici dove vengono condotti studi clinici.</p> <p>1.31. Commissione di Revisione dell'Istituzione (IRB) Una struttura indipendente costituita da medici, nonché da membri scientifici e non-scientifici, responsabili di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che prendono parte ad uno studio clinico, attraverso, fra l'altro, l'approvazione e la revisione costante del protocollo dello studio e dei suoi emendamenti, oltre che dei metodi e del materiale da utilizzare per ottenere e documentare il consenso informato dei soggetti coinvolti nello studio.</p> <p>1.32. Rapporto Intermedio sullo Studio Clinico Un rapporto sui risultati intermedi e valutazione degli stessi sulla base di analisi effettuate durante il corso dello studio.</p> <p>1.33. Prodotto in Sperimentazione Una forma farmaceutica di un principio attivo o placebo che viene sperimentata oppure impiegata come riferimento in uno studio clinico, compreso un prodotto autorizzato alla commercializzazione, qualora esso venga impiegato o formulato o confezionato in modo diverso da quello autorizzato, oppure qualora venga utilizzato per un'indicazione diversa da quella approvata, o sia impiegato allo scopo di ottenere ulteriori informazioni su di un uso approvato.</p> <p>1.34. Sperimentatore Una persona responsabile della conduzione dello studio clinico presso un centro di sperimentazione. Se uno studio viene condotto da un gruppo di persone in un centro di sperimentazione, lo Sperimentatore è il responsabile del gruppo e può essere chiamato Sperimentatore principale. Vedi anche Aiuto-sperimentatore.</p> <p>1.35. Sperimentatore / Istituzione Espressione che indica "lo sperimentatore e/o l'istituzione, ove richiesto dalle disposizioni normative applicabili".</p>
--	--

<p>A compilation of the clinical and nonclinical data on the investigational product(s) which is relevant to the study of the investigational product(s) in human subjects (see 7. Investigator's Brochure).</p> <p>1.37. Legally acceptable representative An individual or juridical or other body authorized under applicable law to consent, on behalf of a prospective subject, to the subject's participation in the clinical trial.</p> <p>1.38. Monitoring The act of overseeing the progress of a clinical trial, and of ensuring that it is conducted, recorded, and reported in accordance with the protocol, Standard Operating Procedures (SOPs), Good Clinical Practice (GCP), and the applicable regulatory requirement(s).</p> <p>1.39. Monitoring report A written report from the monitor to the sponsor after each site visit and/or other trial-related communication according to the sponsor's SOPs.</p> <p>1.40. Multicentre trial A clinical trial conducted according to a single protocol but at more than one site, and therefore, carried out by more than one investigator.</p> <p>1.41. Nonclinical study Biomedical studies not performed on human subjects.</p> <p>1.42. Opinion (in relation to independent ethics committee) The judgement and/or the advice provided by an Independent Ethics Committee (IEC).</p> <p>1.43. Original medical record See Source Documents.</p> <p>1.44. Protocol A document that describes the objective(s), design, methodology, statistical considerations, and organization of a trial. The protocol usually also gives the background and rationale for the trial, but these could be provided in other protocol referenced documents. Throughout the ICH GCP Guideline the term protocol refers to protocol and protocol amendments.</p> <p>1.45. Protocol amendment A written description of a change(s) to or formal clarification of a protocol.</p> <p>1.46. Quality Assurance (QA) All those planned and systematic actions that are established to ensure that the trial is performed and the</p>	<p>1.36. Dossier per lo Sperimentatore (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 (vedi 7. Dossier per lo Sperimentatore).</p> <p>1.37. Rappresentante Legalmente Riconosciuto Una persona fisica o giuridica o altro organismo autorizzato dalla legge vigente a fornire il consenso, per conto di un soggetto potenzialmente arruolabile, di partecipare ad uno studio clinico.</p> <p>1.38. Monitoraggio La supervisione dell'andamento di uno studio clinico per garantire che questo venga effettuato, registrato e relazionato in osservanza del protocollo, delle Procedure Operative Standard (SOP), della GCP e delle disposizioni normative applicabili.</p> <p>1.39. Rapporto di Monitoraggio Un rapporto scritto inviato dal responsabile del monitoraggio allo sponsor al termine di ciascuna visita al centro di studio e/o ogni altra comunicazione collegata allo studio, nel rispetto delle SOP dello sponsor.</p> <p>1.40. Studio Multicentrico Uno studio clinico effettuato seguendo un unico protocollo, ma in piu centri e per questa ragione condotto da piu sperimentatori.</p> <p>1.41. Studio Non Clinico Studi biomedici non condotti su esseri umani.</p> <p>1.42. Parere (riferito a Comitato Etico Indipendente) Il giudizio e/o i suggerimenti forniti da un Comitato Etico Indipendente (IEC).</p> <p>1.43. Documentazione Medica Originale Vedi Documenti Originali.</p> <p>1.44. Protocollo Un 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.</p> <p>1.45. Emendamento al Protocollo Una descrizione scritta di una o piu modifiche apportate ad un protocollo, o un chiarimento formale allo stesso.</p>
--	--

data are generated, documented (recorded), and reported in compliance with Good Clinical Practice (GCP) and the applicable regulatory requirement(s).

1.47. Quality Control (QC)

The operational techniques and activities undertaken within the quality assurance system to verify that the requirements for quality of the trial-related activities have been fulfilled.

1.48. Randomization

The process of assigning trial subjects to treatment or control groups using an element of chance to determine the assignments in order to reduce bias.

1.49. Regulatory authorities

Bodies having the power to regulate. In the ICH GCP guideline the expression Regulatory Authorities includes the authorities that review submitted clinical data and those that conduct inspections (see 1.29). These bodies are sometimes referred to as competent authorities.

1.50. Serious Adverse Event (SAE) or Serious Adverse Drug Reaction (Serious ADR)

Any untoward medical occurrence that at any dose:

- results in death,
- is life-threatening,
- requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization,
- results in persistent or significant disability/incapacity, Or
- is a congenital anomaly/birth defect

(see the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting).

1.51. Source data

All information in original records and certified copies of original records of clinical findings, observations, or other activities in a clinical trial necessary for the reconstruction and evaluation of the trial. Source data are contained in source documents (original records or certified copies).

1.52. Source documents

Original documents, data, and records (e.g., hospital records, clinical and office charts, laboratory notes, memoranda, subjects' diaries or evaluation checklists, pharmacy dispensing records, recorded data from automated instruments, copies or transcriptions

1.46. Assicurazione della Qualita (QA)

Tutte quelle azioni pianificate e sistematiche che vengono predisposte per garantire che lo studio sia condotto e che i dati siano prodotti, documentati (registrati), e comunicati nel rispetto della GCP e delle disposizioni normative applicabili.

1.47. Controllo di Qualita (QC)

Le tecniche e le attività operative realizzate nell'ambito del sistema di assicurazione della qualità per verificare che vengano rispettati i requisiti di qualità nelle attività relative allo studio.

1.48. Randomizzazione

La procedura secondo la quale ciascun soggetto dello studio viene assegnato ad un gruppo di trattamento o di controllo, impiegando un elemento di casualità per determinare l'assegnazione allo scopo di ridurre i pregiudizi.

1.49. Autorita Regolatorie

Organismi che hanno il potere di emanare disposizioni normative. Nella presente linea guida il termine Autorità Regolatorie si riferisce anche alle autorità che effettuano una revisione dei dati clinici dello studio e coloro che eseguono ispezioni (vedi 1.29). Talvolta ci si riferisce a questi organismi come autorità competenti.

1.50. Evento Avverso Serio (SAE) o Reazione Avversa Seria da Farmaci (Serious ADR)

Qualsiasi manifestazione clinica sfavorevole che a qualsiasi dosaggio:

- sia fatale,
- metta in pericolo di vita,
- richieda il ricovero in ospedale oppure il suo prolungamento,
- porti ad invalidità/incapacità persistente o significativa, oppure
- sia un'anomalia congenita/un difetto alla nascita.

1.51. Dati Originali

Tutte le informazioni contenute nelle registrazioni originali e nelle copie certificate delle registrazioni originali di referti clinici, osservazioni, o altre attività in uno studio clinico necessarie per la ricostruzione e la valutazione dello studio stesso. I dati originali sono contenuti nei documenti originali (registrazioni originali o copie certificate).

1.52. Documenti Originali

Documenti, dati e registrazioni originali (ad esempio, cartelle ospedaliere, registri clinici ed amministrativi,

certified after verification as being accurate copies, microfiches, photographic negatives, microfilm or magnetic media, x-rays, subject files, and records kept at the pharmacy, at the laboratories and at medico-technical departments involved in the clinical trial).

1.53. Sponsor

An individual, company, institution, or organization which takes responsibility for the initiation, management, and/or financing of a clinical trial.

1.54. Sponsor-Investigator

An individual who both initiates and conducts, alone or with others, a clinical trial, and under whose immediate direction the investigational product is administered to, dispensed to, or used by a subject. The term does not include any person other than an individual (e.g., it does not include a corporation or an agency). The obligations of a sponsor-investigator include both those of a sponsor and those of an investigator.

1.55. Standard Operating Procedures (SOPs)

Detailed, written instructions to achieve uniformity of the performance of a specific function.

1.56. Subinvestigator

Any individual member of the clinical trial team designated and supervised by the investigator at a trial site to perform critical trial-related procedures and/or to make important trial-related decisions (e.g., associates, residents, research fellows). See also Investigator.

1.57. Subject/trial subject

An individual who participates in a clinical trial, either as a recipient of the investigational product(s) or as a control.

1.58. Subject identification code

A unique identifier assigned by the investigator to each trial subject to protect the subject's identity and used in lieu of the subject's name when the investigator reports adverse events and/or other trial related data.

1.59. Trial site

The location(s) where trial-related activities are actually conducted.

1.60. Unexpected adverse drug reaction

An adverse reaction, the nature or severity of which is not consistent with the applicable product information (e.g., Investigator's Brochure for an unapproved investigational product or package insert/summary of

note di laboratorio, memoranda, diari dei soggetti o schede di valutazione, registrazioni della distribuzione del farmaco, dati registrati mediante strumentazione automatizzata, copie o trascrizioni certificate dopo verifica della loro aderenza all'originale, microfiches, negativi di fotografie, microfilm o supporti magnetici, radiografie, fascicoli dei soggetti, e registrazioni conservate nella farmacia, nei laboratori e nei dipartimenti medico-tecnici coinvolti nello studio clinico).

1.53. Sponsor

Un individuo, una società, un'istituzione, oppure un'organizzazione che, sotto propria responsabilità, da inizio, gestisce, e/o finanzia uno studio clinico.

1.54. Sponsor-Sperimentatore

Un individuo che da inizio e conduce, da solo o con altri, uno studio clinico, e sotto la cui diretta responsabilità il prodotto da sperimentare viene somministrato, distribuito o utilizzato da un soggetto. Nel termine non sono comprese persone che non siano individui (ad esempio, non indica una società o un'agenzia). Gli obblighi di uno sponsor-sperimentatore comprendono sia quelli di uno sponsor che quelli di uno sperimentatore.

1.55. Procedure Operative Standard (SOP)

Istruzioni scritte particolareggiate, il cui scopo è quello di creare uniformità nella realizzazione di una precisa funzione.

1.56. Aiuto-sperimentatore

Ogni singolo membro (ad esempio: associato, interno, ricercatore) di un team di ricerca clinica, che viene designato e supervisionato dallo sperimentatore, presso il centro di sperimentazione, per eseguire procedure di rilevanza critica per la sperimentazione e/o per prendere decisioni importanti in relazione alla sperimentazione. Vedi anche Sperimentatore.

1.57. Soggetto/Soggetto dello Studio

Un individuo che partecipa ad uno studio clinico, a cui viene somministrato il/i prodotto/i in sperimentazione oppure che fa parte del gruppo di controllo.

1.58. Codice di Identificazione del Soggetto

Un codice unico assegnato dallo sperimentatore a ciascun soggetto dello studio per tutelare l'identità del soggetto stesso e utilizzato al posto del nome del soggetto quando lo sperimentatore segnala eventi avversi e/o altri dati collegati allo studio.

product characteristics for an approved product) (see the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting).

1.61. Vulnerable subjects

Individuals whose willingness to volunteer in a clinical trial may be unduly influenced by the expectation, whether justified or not, of benefits associated with participation, or of a retaliatory response from senior members of a hierarchy in case of refusal to participate. Examples are members of a group with a hierarchical structure, such as medical, pharmacy, dental, and nursing students, subordinate hospital and laboratory personnel, employees of the pharmaceutical industry, members of the armed forces, and persons kept in detention. Other vulnerable subjects include patients with incurable diseases, persons in nursing homes, unemployed or impoverished persons, patients in emergency situations, ethnic minority groups, homeless persons, nomads, refugees, minors, and those incapable of giving consent.

1.62. Well-being (of the trial subjects)

The physical and mental integrity of the subjects participating in a clinical trial.

ADDENDUM

1.63. Certified Copy

A copy (irrespective of the type of media used) of the original record that has been verified (i.e., by a dated signature or by generation through a validated process) to have the same information, including data that describe the context, content, and structure, as the original.

1.64. Monitoring Plan

A document that describes the strategy, methods, responsibilities, and requirements for monitoring the trial.

1.65. Validation of Computerized Systems

A process of establishing and documenting that the specified requirements of a computerized system can be consistently fulfilled from design until decommissioning of the system or transition to a new system. The approach to validation should be based on a risk assessment that takes into consideration the intended use of the system and the potential of the system to affect human subject protection and reliability of trial results.

1.59. Centro di Sperimentazione

Luogo/luoghi dove vengono effettivamente condotte le attività collegate allo studio.

1.60. Reazione Avversa da Farmaci Inattesa

Una reazione avversa, la cui natura o intensità non corrispondono alle informazioni esistenti sul prodotto (per esempio, Dossier per lo Sperimentatore nel caso di un prodotto non approvato in fase di sperimentazione, oppure il foglio illustrativo/il riassunto delle caratteristiche del prodotto nel caso di un prodotto approvato).

1.61. Soggetti Vulnerabili

Individui la cui decisione di offrirsi come volontari in uno studio clinico può essere influenzata impropriamente dall'aspettativa, sia essa giustificata o meno, di benefici legati alla partecipazione, oppure di una possibile azione di ritorsione da parte di individui gerarchicamente superiori, in caso di rifiuto a partecipare. Esempi sono gli appartenenti a gruppi strutturati gerarchicamente, quali studenti di medicina, di farmacia, di odontoiatria o della scuola per infermieri, personale subordinato di un ospedale e di un laboratorio, dipendenti di un'industria farmaceutica, membri delle forze armate, detenuti. Altri soggetti vulnerabili possono essere: pazienti affetti da malattie incurabili, persone ospitate nelle case di riposo, disoccupati o persone indigenti, pazienti in situazioni di emergenza, minoranze etniche, persone senza casa, nomadi, rifugiati, minori e persone incapaci di dare il proprio consenso.

1.62. Benessere (dei soggetti dello studio)

L'integrità fisica e mentale dei soggetti che partecipano ad uno studio clinico.

ADDENDUM

1.63. Copia certificata

Una copia (indipendentemente dal tipo di supporto utilizzato) della registrazione originale che è stata verificata (ad esempio, con una firma datata o generazione attraverso un processo convalidato) per avere le stesse informazioni, inclusi i dati che descrivono il contesto, il contenuto e struttura, come l'originale.

1.64. Piano di monitoraggio

Un documento che descrive la strategia, i metodi, le responsabilità e i requisiti per il monitoraggio della sperimentazione.

<p>2. The principles of ICH GCP</p> <p>2.1. Clinical trials should be conducted in accordance with the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, and that are consistent with GCP and the applicable regulatory requirement(s).</p> <p>2.2. Before a trial is initiated, foreseeable risks and inconveniences should be weighed against the anticipated benefit for the individual trial subject and society. A trial should be initiated and continued only if the anticipated benefits justify the risks.</p> <p>2.3. The rights, safety, and well-being of the trial subjects are the most important considerations and should prevail over interests of science and society.</p> <p>2.4. The available nonclinical and clinical information on an investigational product should be adequate to support the proposed clinical trial.</p> <p>2.5. Clinical trials should be scientifically sound, and described in a clear, detailed protocol.</p> <p>2.6. A trial should be conducted in compliance with the protocol that has received prior institutional review board (IRB)/independent ethics committee (IEC) approval/favourable opinion.</p> <p>2.7. The medical care given to, and medical decisions made on behalf of, subjects should always be the responsibility of a qualified physician or, when appropriate, of a qualified dentist.</p> <p>2.8.</p>	<p>1.65. Convalida dei sistemi computerizzati</p> <p>Un processo per stabilire e documentare che i requisiti specificati di un sistema informatico possono essere coerentemente soddisfatti dalla progettazione fino alla disattivazione del sistema o alla transizione a un nuovo sistema. L'approccio alla convalida dovrebbe essere basato su una valutazione del rischio che tenga in considerazione l'uso previsto del sistema e il potenziale del sistema di influenzare la protezione dei soggetti umani e l'affidabilità dei risultati degli studi.</p> <p>2. PRINCIPI DI GCP DELL'ICH</p> <p>2.1. Gli studi clinici devono essere condotti in conformità ai principi etici che traggono la loro origine dalla Dichiarazione di Helsinki, e che rispettano la GCP e le disposizioni normative applicabili.</p> <p>2.2. Prima che uno studio abbia inizio, devono essere valutati rischi ed inconvenienti prevedibili rispetto al beneficio atteso sia per il singolo soggetto dello studio che per la società. Uno studio potrà essere iniziato e continuato solamente se i benefici previsti giustificano i rischi.</p> <p>2.3. I diritti, la sicurezza, e il benessere dei soggetti dello studio costituiscono le considerazioni più importanti e devono prevalere sugli interessi della scienza e della società.</p> <p>2.4. Le informazioni disponibili, non cliniche e cliniche, relative ad un prodotto in sperimentazione devono essere adeguate a supportare lo studio clinico proposto.</p> <p>2.5. Gli studi clinici devono essere scientificamente validi, e devono essere descritti in un protocollo chiaro e dettagliato.</p> <p>2.6. Lo studio deve essere condotto in conformità al protocollo che abbia preventivamente ricevuto approvazione/parere favorevole di una commissione di revisione dell'istituzione (IRB)/un comitato etico indipendente (IEC).</p> <p>2.7. Le cure mediche prestate e le decisioni di natura medica prese nell'interesse dei soggetti ricadranno sempre sotto</p>
---	---

<p>Each individual involved in conducting a trial should be qualified by education, training, and experience to perform his or her respective task(s). 2.9. Freely given informed consent should be obtained from every subject prior to clinical trial participation. 2.10. All clinical trial information should be recorded, handled, and stored in a way that allows its accurate reporting, interpretation and verification.</p> <p>ADDENDUM This principle applies to all records referenced in this guideline, irrespective of the type of media used. 2.11. The confidentiality of records that could identify subjects should be protected, respecting the privacy and confidentiality rules in accordance with the applicable regulatory requirement(s). 2.12. Investigational products should be manufactured, handled, and stored in accordance with applicable good manufacturing practice (GMP). They should be used in accordance with the approved protocol. 2.13. Systems with procedures that assure the quality of every aspect of the trial should be implemented.</p> <p>ADDENDUM Aspects of the trial that are essential to ensure human subject protection and reliability of trial results should be the focus of such systems.</p> <p>3. INSTITUTIONAL REVIEW BOARD/INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE (IRB/IEC) 3.1. Responsibilities 3.1.1.</p>	<p>la responsabilita di un medico qualificato oppure, se del caso, di un dentista qualificato. 2.8. Tutti gli individui coinvolti nell'effettuazione di uno studio devono possedere l'istruzione, la preparazione e l'esperienza necessarie ad espletare le loro specifiche mansioni. 2.9. Un consenso informato deve essere ottenuto liberamente fornito da ciascun soggetto prima della sua partecipazione allo studio. 2.10. Ogni informazione relativa allo studio clinico deve essere registrata, trattata e conservata in modo tale da consentire un accurato resoconto, interpretazione e verifica.</p> <p>ADDENDUM Questo principio si applica a tutti i record a cui si fa riferimento in questa linea guida, indipendentemente dal tipo di supporto utilizzato. 2.11. Deve essere garantita la riservatezza dei documenti che potrebbero identificare i soggetti, rispettando le regole di riservatezza e confidenzialita previste dalle disposizioni normative applicabili. 2.12. I prodotti in sperimentazione devono essere preparati, gestiti, e conservati nel rispetto delle Norme di Buona Fabbricazione (GMP) applicabili. Essi devono essere impiegati secondo quanto prescritto dal protocollo approvato. 2.13. Devono essere attuati sistemi con procedure che garantiscano la qualita di ogni singolo aspetto dello studio.</p> <p>ADDENDUM Gli aspetti del processo che sono essenziali per garantire la protezione dei soggetti umani e l'affidabilita dei risultati delle prove dovrebbero essere al centro di tali sistemi.</p> <p>3. INSTITUTIONAL REVIEW BOARD/INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE (IRB/IEC) 3.1. Responsabilita 3.1.1.</p>
---	---

An IRB/IEC should safeguard the rights, safety, and well-being of all trial subjects. Special attention should be paid to trials that may include vulnerable subjects.

3.1.2.

The IRB/IEC should obtain the following documents:

- trial protocol(s)/amendment(s), written informed consent form(s) and consent form updates that the investigator proposes for use in the trial, subject recruitment procedures (e.g. advertisements), written information to be provided to subjects, Investigator's Brochure (IB), available safety information, information about payments and compensation available to subjects, the investigator's current curriculum vitae and/or other documentation evidencing qualifications, and any other documents that the IRB/IEC may need to fulfil its responsibilities.

- The IRB/IEC should review a proposed clinical trial within a reasonable time and document its views in writing, clearly identifying the trial, the documents reviewed and the dates for the following:

- approval/favourable opinion;
- modifications required prior to its approval/favourable opinion;
- disapproval / negative opinion; and
- termination/suspension of any prior approval/favourable opinion.

3.1.3.

The IRB/IEC should consider the qualifications of the investigator for the proposed trial, as documented by a current curriculum vitae and/or by any other relevant documentation the IRB/IEC requests.

3.1.4.

The IRB/IEC should conduct continuing review of each ongoing trial at intervals appropriate to the degree of risk to human subjects, but at least once per year.

3.1.5.

The IRB/IEC may request more information than is outlined in paragraph 4.8.10 be given to subjects when, in the judgement of the IRB/IEC, the additional information would add meaningfully to the protection of the rights, safety and/or well-being of the subjects.

3.1.6.

When a non-therapeutic trial is to be carried out with the consent of the subject's legally acceptable representative (see 4.8.12, 4.8.14), the IRB/IEC should

Un IRB/IEC deve tutelare i diritti, la sicurezza, ed il benessere di tutti i soggetti che partecipano allo studio. Deve essere prestata particolare attenzione agli studi che coinvolgano soggetti vulnerabili.

3.1.2.

L'IRB/IEC deve ottenere i seguenti documenti:

- protocollo/i dello studio e emendamento/i, modulo/i di consenso informato scritto e modifiche del modulo di consenso proposte dallo sperimentatore per uno specifico studio, procedure di reclutamento dei soggetti (per esempio avvisi), informazioni scritte da fornire ai soggetti, Dossier dello Sperimentatore (IB), informazioni disponibili sulla sicurezza, informazioni su pagamento e indennizzo per i soggetti, il curriculum vitae aggiornato dello sperimentatore e/o altra documentazione relativa alle qualifiche, e tutti gli altri documenti che l'IRB/IEC ritiene necessari per adempiere alle proprie responsabilità. L'IRB/IEC deve esaminare uno studio clinico proposto in un tempo ragionevole e deve documentare il suo parere per iscritto, identificando chiaramente lo studio, i documenti esaminati e le date per quanto riguarda:

- approvazione/parere favorevole;
- modifiche richieste prima di poter esprimere approvazione/parere favorevole;
- mancata approvazione/parere negativo; e
- annullamento/sospensione di qualsiasi precedente approvazione/parere favorevole.

3.1.3.

L'IRB/IEC deve considerare le qualifiche dello sperimentatore per lo studio proposto, sulla base di un curriculum vitae aggiornato e/o di ogni altra documentazione pertinente richiesta dall'IRB/IEC stesso.

3.1.4.

L'IRB/IEC deve periodicamente riesaminare ogni studio in corso ad intervalli ritenuti appropriati per il grado di rischio per i soggetti, comunque almeno una volta all'anno.

3.1.5.

L'IRB/IEC può richiedere che vengano fornite ai soggetti ulteriori informazioni rispetto a quelle indicate al punto 4.8.10 nel caso in cui, a proprio giudizio, tali ulteriori informazioni contribuiscano significativamente alla tutela dei diritti, della sicurezza, e/o del benessere dei soggetti.

3.1.6.

determine that the proposed protocol and/or other document(s) adequately addresses relevant ethical concerns and meets applicable regulatory requirements for such trials.

3.1.7.

Where the protocol indicates that prior consent of the trial subject or the subject's legally acceptable representative is not possible (see 4.8.15), the IRB/IEC should determine that the proposed protocol and/or other document(s) adequately addresses relevant ethical concerns and meets applicable regulatory requirements for such trials (i.e. in emergency situations).

3.1.8.

The IRB/IEC should review both the amount and method of payment to subjects to assure that neither presents problems of coercion or undue influence on the trial subjects. Payments to a subject should be prorated and not wholly contingent on completion of the trial by the subject.

3.1.9.

The IRB/IEC should ensure that information regarding payment to subjects, including the methods, amounts, and schedule of payment to trial subjects, is set forth in the written informed consent form and any other written information to be provided to subjects. The way payment will be prorated should be specified.

3.2. Composition, Functions and Operations

3.2.1.

The IRB/IEC should consist of a reasonable number of members, who collectively have the qualifications and experience to review and evaluate the science, medical aspects, and ethics of the proposed trial. It is recommended that the IRB/IEC should include:

- a) At least five members.
- b) At least one member whose primary area of interest is in a nonscientific area.
- c) At least one member who is independent of the institution/trial site.

Nel caso in cui venga condotto uno studio non-terapeutico con il consenso del rappresentante legalmente riconosciuto (vedi 4.8.12 e 4.8.14), l'IRB/IEC deve garantire che il protocollo proposto e/o altra documentazione soddisfino i principi etici fondamentali e rispettino le disposizioni normative applicabili a tali tipi di studio.

3.1.7.

Nel caso in cui il protocollo indichi che non sia possibile ottenere il previo consenso del soggetto o del rappresentante legalmente riconosciuto del soggetto (vedi 4.8.15), l'IRB/IEC deve garantire che il protocollo proposto e/o altra documentazione soddisfino i principi etici fondamentali e che rispettino le disposizioni normative applicabili a tali tipi di studio (cioè in situazioni di emergenza).

3.1.8.

L'IRB/IEC deve valutare sia l'ammontare che il metodo di pagamento dei soggetti al fine di garantire che non vi siano situazioni di coercizione né di influenza indebita sui soggetti dello studio. I pagamenti ad un soggetto devono essere rateizzati e non condizionati esclusivamente al completamento dello studio da parte del soggetto.

3.1.9.

L'IRB/IEC deve garantire che le informazioni relative al pagamento dei soggetti dello studio, compresi metodi, somme, e tempi di pagamento, siano ben chiarite nel modulo di consenso informato scritto e in ogni altra informazione scritta che venga fornita ai soggetti. Deve essere specificato il modo in cui verrà rateizzato il pagamento.

3.2 Composizione, Funzioni e Operatività

3.2.1.

L'IRB/IEC deve essere composto da un numero ragionevole di membri che globalmente possiedono le qualifiche e l'esperienza necessarie per esaminare e valutare gli aspetti scientifici, medici ed etici dello studio proposto. Si raccomanda che l'IRB/IEC comprenda:

- a) Almeno cinque membri.
- b) Almeno un membro la cui area di interesse primario sia di carattere non scientifico.
- c) Almeno un membro che sia indipendente dall'istituzione/dal centro di sperimentazione. Solamente i membri dell'IRB/IEC che risultano

<p>Only those IRB/IEC members who are independent of the investigator and the sponsor of the trial should vote/provide opinion on a trial-related matter. A list of IRB/IEC members and their qualifications should be maintained.</p> <p>3.2.2. The IRB/IEC should perform its functions according to written operating procedures, should maintain written records of its activities and minutes of its meetings, and should comply with GCP and with the applicable regulatory requirement(s).</p> <p>3.2.3. An IRB/IEC should make its decisions at announced meetings at which at least a quorum, as stipulated in its written operating procedures, is present.</p> <p>3.2.4. Only members who participate in the IRB/IEC review and discussion should vote/provide their opinion and/or advise.</p> <p>3.2.5. The investigator may provide information on any aspect of the trial, but should not participate in the deliberations of the IRB/IEC or in the vote/opinion of the IRB/IEC.</p> <p>3.2.6. An IRB/IEC may invite nonmembers with expertise in special areas for assistance.</p> <p>3.3. Procedures The IRB/IEC should establish, document in writing, and follow its procedures, which should include:</p> <p>3.3.1. Determining its composition (names and qualifications of the members) and the authority under which it is established.</p> <p>3.3.2. Scheduling, notifying its members of, and conducting its meetings.</p> <p>3.3.3. Conducting initial and continuing review of trials.</p> <p>3.3.4. Determining the frequency of continuing review, as appropriate.</p> <p>3.3.5.</p>	<p>indipendenti dallo sperimentatore e dallo sponsor dello studio possono votare/dare un proprio parere sullo studio. Deve essere conservato un elenco dei membri dell'IRB/IEC e delle loro qualifiche.</p> <p>3.2.2. L'IRB/IEC deve agire nel rispetto di procedure operative scritte, conservare registrazioni scritte delle sue attività e verbali delle riunioni, attenersi alla GCP e alle disposizioni normative applicabili.</p> <p>3.2.3. Un IRB/IEC deve prendere le proprie decisioni durante incontri prestabiliti ai quali sia presente almeno il quorum dei componenti, così come previsto dalle procedure operative scritte.</p> <p>3.2.4. Solamente i membri che partecipano alle revisioni e alle discussioni dell'IRB/IEC devono votare/fornire pareri e/o suggerimenti.</p> <p>3.2.5. Lo sperimentatore può fornire informazioni su ogni aspetto dello studio, ma non deve partecipare alle deliberazioni dell'IRB/IEC né al voto/parere dell'IRB/IEC.</p> <p>3.2.6. Un IRB/IEC può convocare, per consulenza, persone esterne con esperienza in specifiche aree.</p> <p>3.3. Procedure L'IRB/IEC deve stabilire, documentare per iscritto e seguire le sue procedure, che devono comprendere:</p> <p>3.3.1. Determinazione della sua composizione (nomi e qualifiche dei suoi membri) e dell'autorità sotto cui è stato istituito.</p> <p>3.3.2. Programmazione degli incontri, comunicazione ai suoi membri e gestione delle riunioni.</p> <p>3.3.3. Revisione degli studi dal loro inizio e per tutta la loro durata.</p> <p>3.3.4. Determinazione della frequenza delle revisioni periodiche, secondo necessità.</p> <p>3.3.5.</p>
--	---

<p>Providing, according to the applicable regulatory requirements, expedited review and approval/favourable opinion of minor change(s) in ongoing trials that have the approval/favourable opinion of the IRB/IEC.</p> <p>3.3.6. Specifying that no subject should be admitted to a trial before the IRB/IEC issues its written approval/favourable opinion of the trial.</p> <p>3.3.7. Specifying that no deviations from, or changes of, the protocol should be initiated without prior written IRB/IEC approval/favourable opinion of an appropriate amendment, except when necessary to eliminate immediate hazards to the subjects or when the change(s) involves only logistical or administrative aspects of the trial (e.g., change of monitor(s), telephone number(s)) (see 4.5.2).</p> <p>3.3.8. Specifying that the investigator should promptly report to the IRB/IEC:</p> <p>a) Deviations from, or changes of, the protocol to eliminate immediate hazards to the trial subjects (see 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4). b) Changes increasing the risk to subjects and/or affecting significantly the conduct of the trial (see 4.10.2). c) All adverse drug reactions (ADRs) that are both serious and unexpected. d) New information that may affect adversely the safety of the subjects or the conduct of the trial.</p> <p>3.3.9. Ensuring that the IRB/IEC promptly notify in writing the investigator/institution concerning:</p> <p>a) Its trial-related decisions/opinions. b) The reasons for its decisions/opinions. c) Procedures for appeal of its decisions/opinions.</p> <p>3.4. Records The IRB/IEC should retain all relevant records (e.g., written procedures, membership lists, lists of occupations/affiliations of members, submitted documents, minutes of meetings, and correspondence) for a period of at least 3 years after completion of the trial and make them available upon request from the regulatory authority(ies).</p>	<p>Attuazione, sulla base delle disposizioni normative applicabili, di rapida revisione e approvazione/parere favorevole per piccole modifiche in studi in corso che abbiano già ottenuto approvazione/parere favorevole dell'IRB/IEC.</p> <p>3.3.6. Specificazione che nessun soggetto deve essere ammesso ad uno studio prima che l'IRB/IEC non abbia fornito approvazione scritta/parere favorevole sullo studio.</p> <p>3.3.7. Specificazione che non devono essere avviate deviazioni dal protocollo, né modifiche allo stesso, senza che l'IRB/IEC abbia espresso per iscritto approvazione/parere favorevole ad uno specifico emendamento, eccetto quando ciò sia necessario per eliminare i rischi immediati per i soggetti o quando la/le modifica/che riguarda/riguardano esclusivamente aspetti logistici o amministrativi dello studio (per esempio, cambio del responsabile del monitoraggio, del recapito telefonico) (vedi 4.5.2).</p> <p>3.3.8. Specificazione che lo sperimentatore deve immediatamente riferire all'IRB/IEC relativamente a:</p> <p>a) Deviazioni dal protocollo, o modifiche allo stesso, al fine di eliminare i rischi immediati per i soggetti dello studio (vedi 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4). b) Modifiche che aumentino il rischio per i soggetti e/o che incidano significativamente sulla conduzione dello studio (vedi 4.10.2). c) Tutte le reazioni avverse da farmaci (ADR) che siano sia serie che inattese. d) Nuove informazioni che possano incidere negativamente sulla sicurezza dei soggetti o sulla conduzione dello studio.</p> <p>3.3.9. Garanzia di una tempestiva notifica scritta da parte dell'IRB/IEC allo sperimentatore/all'istituzione per quanto riguarda:</p> <p>a) Le sue decisioni/pareri relativi allo studio. b) Le motivazioni delle sue decisioni/pareri. c) Procedure per l'appello alle sue decisioni/pareri.</p> <p>3.4 Documentazione L'IRB/IEC deve conservare tutta la documentazione pertinente (per esempio procedure scritte, elenchi dei membri con relativa professione/istituzione di</p>
--	---

The IRB/IEC may be asked by investigators, sponsors or regulatory authorities to provide its written procedures and membership lists.

4. Investigator

4.1. Investigator's Qualifications and Agreements

4.1.1.

The investigator(s) should be qualified by education, training, and experience to assume responsibility for the proper conduct of the trial, should meet all the qualifications specified by the applicable regulatory requirement(s), and should provide evidence of such qualifications through up-to-date curriculum vitae and/or other relevant documentation requested by the sponsor, the IRB/IEC, and/or the regulatory authority(ies).

4.1.2.

The investigator should be thoroughly familiar with the appropriate use of the investigational product(s), as described in the protocol, in the current Investigator's Brochure, in the product information and in other information sources provided by the sponsor.

4.1.3.

The investigator should be aware of, and should comply with, GCP and the applicable regulatory requirements.

4.1.4.

The investigator/institution should permit monitoring and auditing by the sponsor, and inspection by the appropriate regulatory authority(ies).

4.1.5.

The investigator should maintain a list of appropriately qualified persons to whom the investigator has delegated significant trial-related duties.

4.2. Adequate Resources

4.2.1.

The investigator should be able to demonstrate (e.g., based on retrospective data) a potential for recruiting the required number of suitable subjects within the agreed recruitment period.

appartenenza, i documenti presentati, verbali delle riunioni e corrispondenza) per un periodo di almeno 3 anni dopo il termine dello studio e deve renderla disponibile su richiesta da parte delle autorità regolatorie. Gli sperimentatori, gli sponsor o le autorità regolatorie possono chiedere all'IRB/IEC di fornire le procedure scritte e gli elenchi dei suoi membri.

4. Sperimentatore

4.1. Qualifiche dello Sperimentatore ed Accordi

4.1.1.

Lo sperimentatore deve essere qualificato per istruzione, formazione ed esperienza ad assumersi la responsabilità di una adeguata conduzione dello studio, deve soddisfare tutti i requisiti specificati dalle disposizioni normative applicabili e deve fornire la prova della sussistenza di detti requisiti tramite un curriculum vitae aggiornato e/o altra documentazione pertinente richiesta dallo sponsor dall'IRB/IEC e/o dalle autorità regolatorie.

4.1.2.

Lo sperimentatore deve essere pienamente a conoscenza dell'impiego appropriato del/i prodotto/i in sperimentazione, come descritto nel protocollo, nel dossier per lo sperimentatore aggiornato, nelle informazioni sul prodotto ed in altre fonti di informazione fornite dallo sponsor.

4.1.3.

Lo sperimentatore deve conoscere le GCP ed operare in accordo con le stesse e con le disposizioni normative applicabili.

4.1.4.

Lo sperimentatore/istituzione deve permettere il monitoraggio e la verifica da parte dello sponsor e l'ispezione da parte delle autorità regolatorie competenti.

4.1.5.

Lo sperimentatore deve tenere aggiornato un elenco delle persone idoneamente qualificate alle quali abbia delegato compiti significativi relativi allo studio.

4.2 Adeguatezza delle Risorse

4.2.1.

Lo sperimentatore deve essere in grado di dimostrare (ad esempio in base a dati retrospettivi) la possibilità di

4.2.2.

The investigator should have sufficient time to properly conduct and complete the trial within the agreed trial period.

4.2.3.

The investigator should have available an adequate number of qualified staff and adequate facilities for the foreseen duration of the trial to conduct the trial properly and safely.

4.2.4.

The investigator should ensure that all persons assisting with the trial are adequately informed about the protocol, the investigational product(s), and their trial-related duties and functions.

ADDENDUM

4.2.5.

The investigator is responsible for supervising any individual or party to whom the investigator delegates trial-related duties and functions conducted at the trial site.

4.2.6.

If the investigator/institution retains the services of any individual or party to perform trial-related duties and functions, the investigator/institution should ensure this individual or party is qualified to perform those trial-related duties and functions and should implement procedures to ensure the integrity of the trial-related duties and functions performed and any data generated.

4.3. Medical Care of Trial Subjects

4.3.1.

A qualified physician (or dentist, when appropriate), who is an investigator or a sub-investigator for the trial, should be responsible for all trial-related medical (or dental) decisions.

4.3.2.

During and following a subject's participation in a trial, the investigator/institution should ensure that adequate medical care is provided to a subject for any adverse events, including clinically significant laboratory values, related to the trial. The investigator/institution should inform a subject when medical care is needed for intercurrent illness(es) of which the investigator becomes aware.

reclutare il numero previsto di soggetti idonei nel periodo di reclutamento concordato.

4.2.2.

Lo sperimentatore deve avere tempo sufficiente per eseguire e portare a compimento adeguatamente lo studio nel periodo concordato.

4.2.3.

Lo sperimentatore deve avere a disposizione, per la durata prevista dello studio, un appropriato numero di persone qualificate e attrezzature idonee per poter condurre lo studio in maniera adeguata e sicura.

4.2.4.

Lo sperimentatore deve far sì che tutte le persone coinvolte nello studio siano adeguatamente informate in merito al protocollo, al/i prodotto/i in sperimentazione ed ai loro compiti e funzioni relativi allo studio.

ADDENDUM

4.2.5.

Lo sperimentatore è responsabile della supervisione di ogni persona o gruppo a cui egli stesso deleghi compiti e funzioni svolte, relativi alla sperimentazione, nel centro sperimentale.

4.2.6.

Se lo sperimentatore / l'istituzione si avvale dei servizi di qualsiasi individuo o gruppo, per svolgere compiti e funzioni relativi alla sperimentazione, lo sperimentatore / l'istituzione dovrebbe assicurarsi che questa persona o gruppo sia qualificata per eseguire quei compiti e quelle funzioni relativi allo studio e dovrebbe implementare procedure atte ad assicurare l'integrità dei compiti e delle funzioni svolte, in relazione allo studio, e l'integrità di qualsiasi dato generato.

4.3 Assistenza Medica dei Soggetti che Partecipano allo Studio

4.3.1.

Un medico qualificato (o un dentista, quando è il caso), che sia uno sperimentatore od un co-sperimentatore dello studio, deve essere responsabile di tutte le decisioni di ordine medico (od odontoiatrico) relative allo studio.

4.3.2.

Durante e dopo la partecipazione del soggetto allo studio, lo sperimentatore/istituzione deve far sì che venga fornita al soggetto assistenza medica adeguata per eventuali eventi avversi, comprese variazioni

<p>4.3.3. It is recommended that the investigator inform the subject's primary physician about the subject's participation in the trial if the subject has a primary physician and if the subject agrees to the primary physician being informed.</p> <p>4.3.4. Although a subject is not obliged to give his/her reason(s) for withdrawing prematurely from a trial, the investigator should make a reasonable effort to ascertain the reason(s), while fully respecting the subject's rights.</p> <p>4.4. Communication with IRB/IEC</p> <p>4.4.1. Before initiating a trial, the investigator/institution should have written and dated approval/favourable opinion from the IRB/IEC for the trial protocol, written informed consent form, consent form updates, subject recruitment procedures (e.g., advertisements), and any other written information to be provided to subjects.</p> <p>4.4.2. As part of the investigator's/institution's written application to the IRB/IEC, the investigator/institution should provide the IRB/IEC with a current copy of the Investigator's Brochure. If the Investigator's Brochure is updated during the trial, the investigator/institution should supply a copy of the updated Investigator's Brochure to the IRB/IEC.</p> <p>4.4.3. During the trial the investigator/institution should provide to the IRB/IEC all documents subject to review.</p> <p>4.5. Compliance with Protocol</p> <p>4.5.1. The investigator/institution should conduct the trial in compliance with the protocol agreed to by the sponsor and, if required, by the regulatory authority(ies) and which was given approval/favourable opinion by the IRB/IEC. The investigator/institution and the sponsor should sign the protocol, or an alternative contract, to confirm agreement.</p> <p>4.5.2. The investigator should not implement any deviation from, or changes of the protocol without agreement by</p>	<p>cl clinicamente significative dei valori di laboratorio, relativi allo studio. Lo sperimentatore/istituzione deve informare il soggetto quando sia necessaria assistenza medica per malattie intercorrenti di cui lo sperimentatore venga a conoscenza.</p> <p>4.3.3. Qualora il soggetto che partecipa in una sperimentazione abbia un medico curante ed accetti che questi venga informato della sperimentazione, si raccomanda allo sperimentatore di informare il medico curante del soggetto in merito alla sua partecipazione allo studio.</p> <p>4.3.4. Anche se il soggetto non è obbligato a spiegare i motivi di un suo ritiro prematuro dallo studio, lo sperimentatore deve compiere ogni ragionevole tentativo per accertarne le ragioni, pur rispettando appieno i diritti del soggetto.</p> <p>4.4 Comunicazioni con l'IRB/IEC</p> <p>4.4.1. Prima di iniziare uno studio, lo sperimentatore/istituzione deve ricevere l'approvazione od il parere favorevole scritto e datato dall'IRB/IEC per il protocollo dello studio, per il modulo di consenso informato scritto, per gli aggiornamenti del modulo di consenso, per le procedure di reclutamento dei soggetti (ad esempio comunicazioni informative sullo studio) e per ogni altra eventuale informazione scritta da fornire ai soggetti.</p> <p>4.4.2. Nell'ambito della domanda scritta dello sperimentatore/istituzione all'IRB/IEC, lo sperimentatore/istituzione deve fornire all'IRB/IEC una copia aggiornata del Dossier dello sperimentatore. Se questo viene aggiornato nel corso dello studio, lo sperimentatore/istituzione ne deve fornire una copia all'IRB/IEC.</p> <p>4.4.3. Nel corso dello studio, lo sperimentatore/istituzione deve fornire all'IRB/IEC tutti i documenti soggetti a revisione.</p> <p>4.5 Aderenza al Protocollo</p> <p>4.5.1. Lo sperimentatore/istituzione deve condurre lo studio in conformità al protocollo concordato con lo sponsor e, se necessario, con le autorità regolatorie previa approvazione/parere favorevole da parte dell'IRB/IEC. Lo</p>
--	---

the sponsor and prior review and documented approval/favourable opinion from the IRB/IEC of an amendment, except where necessary to eliminate an immediate hazard(s) to trial subjects, or when the change(s) involves only logistical or administrative aspects of the trial (e.g., change in monitor(s), change of telephone number(s)).

4.5.3.

The investigator, or person designated by the investigator, should document and explain any deviation from the approved protocol.

4.5.4.

The investigator may implement a deviation from, or a change of, the protocol to eliminate an immediate hazard(s) to trial subjects without prior IRB/IEC approval/favourable opinion. As soon as possible, the implemented deviation or change, the reasons for it, and, if appropriate, the proposed protocol amendment(s) should be submitted:

- a) to the IRB/IEC for review and approval/favourable opinion,
- b) to the sponsor for agreement and, if required,
- c) to the regulatory authority(ies).

4.6. Investigational Product(s)

4.6.1.

Responsibility for investigational product(s) accountability at the trial site(s) rests with the investigator/institution.

4.6.2.

Where allowed/required, the investigator/institution may/should assign some or all of the investigator's/institution's duties for investigational product(s) accountability at the trial site(s) to an appropriate pharmacist or another appropriate individual who is under the supervision of the investigator/institution.

4.6.3.

The investigator/institution and/or a pharmacist or other appropriate individual, who is designated by the investigator/institution, should maintain records of the product's delivery to the trial site, the inventory at the site, the use by each subject, and the return to the sponsor or alternative disposition of unused product(s). These records should include dates, quantities,

sperimentatore/istituzione e lo sponsor devono firmare il protocollo od un contratto alternativo per confermare l'accordo.

4.5.2.

Lo sperimentatore non deve attuare alcuna deviazione dal protocollo né modifica dello stesso senza accordo con lo sponsor e senza previa revisione ed approvazione/parere favorevole documentati da parte dell'IRB/IEC della modifica, eccetto quando ciò sia necessario per eliminare un rischio immediato per i soggetti oppure quando i cambiamenti implicano solo aspetti logistici od amministrativi dello studio (ad es. cambiamento del responsabile del monitoraggio, cambiamento del recapito telefonico).

4.5.3.

Lo sperimentatore o la persona designata dallo sperimentatore deve documentare e spiegare ogni eventuale deviazione dal protocollo approvato.

4.5.4.

Lo sperimentatore può attuare una deviazione dal protocollo od un cambiamento dello stesso per eliminare un pericolo immediato per i soggetti partecipanti alla sperimentazione senza previa approvazione/parere favorevole dell'IRB/IEC. Non appena possibile, la deviazione od il cambiamento attuati, le ragioni di ciò e, se è il caso, le modifiche del protocollo devono essere inviate:

- a) all'IRB/IEC per la revisione e l'approvazione/parere favorevole,
- b) allo sponsor per accettazione e, se necessario,
- c) alle autorità regolatorie.

4.6 Prodotto/i in Sperimentazione

4.6.1.

La responsabilità dell'affidabilità del/i prodotto/i in sperimentazione nella/e sede/i dello studio spetta allo sperimentatore/istituzione.

4.6.2.

Nei casi in cui sia consentito/richiesto, lo sperimentatore/istituzione può/deve delegare alcuni o tutti i compiti dello sperimentatore/istituzione per la affidabilità del/i prodotto/i in studio nella/e sede/i dello studio ad un farmacista o ad un'altra persona competente che sia sottoposto alla supervisione dello sperimentatore/istituzione.

batch/serial numbers, expiration dates (if applicable), and the unique code numbers assigned to the investigational product(s) and trial subjects.

Investigators should maintain records that document adequately that the subjects were provided the doses specified by the protocol and reconcile all investigational product(s) received from the sponsor.

4.6.4.

The investigational product(s) should be stored as specified by the sponsor (see 5.13.2 and 5.14.3) and in accordance with applicable regulatory requirement(s).

4.6.5.

The investigator should ensure that the investigational product(s) are used only in accordance with the approved protocol.

4.6.6.

The investigator, or a person designated by the investigator/institution, should explain the correct use of the investigational product(s) to each subject and should check, at intervals appropriate for the trial, that each subject is following the instructions properly.

4.7. Randomization Procedures and Unblinding

The investigator should follow the trial's randomization procedures, if any, and should ensure that the code is broken only in accordance with the protocol. If the trial is blinded, the investigator should promptly document and explain to the sponsor any premature unblinding (e.g., accidental unblinding, unblinding due to a serious adverse event) of the investigational product(s).

4.8. Informed Consent of Trial Subjects

4.8.1.

In obtaining and documenting informed consent, the investigator should comply with the applicable regulatory requirement(s), and should adhere to GCP and to the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki. Prior to the beginning of the trial, the investigator should have the IRB/IEC's written approval/favourable opinion of the written informed consent form and any other written information to be provided to subjects.

4.8.2.

The written informed consent form and any other written information to be provided to subjects should

4.6.3.

Lo sperimentatore/istituzione e/o il farmacista od altra persona competente, designato dallo sperimentatore/istituzione, deve conservare la documentazione relativa alle consegne e all'inventario del prodotto nella sede dello studio, all'uso del prodotto da parte di ciascun soggetto e alla restituzione allo sponsor o allo smaltimento alternativo del/i prodotto/i non utilizzato/i. Queste registrazioni devono comprendere le date, le quantità, i numeri di lotto o di serie, le date di scadenza (se è il caso) ed i numeri di codice unici assegnati al/i prodotto/i in esame ed ai soggetti dello studio. Gli sperimentatori devono conservare le registrazioni che documentino adeguatamente il fatto che i soggetti abbiano ricevuto le dosi specificate dal protocollo e che permettano la ricostruzione quantitativa della destinazione di tutto/i il/i prodotto/i in studio ricevuto/i dallo sponsor.

4.6.4.

I prodotti in studio devono essere conservati come specificato dallo sponsor (vedi 5.13.2 e 5.14.3) ed in conformità con le disposizioni normative applicabili.

4.6.5.

Lo sperimentatore deve assicurare che i prodotti in studio siano usati solo in conformità al protocollo approvato.

4.6.6.

Lo sperimentatore, od una persona designata dallo sperimentatore/istituzione, deve spiegare il corretto impiego del/i prodotto/i in studio a ciascun soggetto e deve controllare, ad intervalli appropriati al tipo di studio, che ciascun soggetto stia seguendo adeguatamente le istruzioni.

4.7 Procedure di Randomizzazione e Apertura del Cieco

Lo sperimentatore deve seguire le procedure di randomizzazione, se previste, e deve far sì che il codice sia aperto solo in conformità al protocollo. Se lo studio è in cieco, lo sperimentatore deve documentare e spiegare tempestivamente allo sponsor i motivi di una qualsiasi apertura prematura del codice (ad esempio apertura accidentale, apertura dovuta ad un evento avverso serio) del/i prodotto/i in studio.

4.8 Consenso Informato dei Soggetti Coinvolti nello Studio

4.8.1.

be revised whenever important new information becomes available that may be relevant to the subject's consent. Any revised written informed consent form, and written information should receive the IRB/IEC's approval/favourable opinion in advance of use. The subject or the subject's legally acceptable representative should be informed in a timely manner if new information becomes available that may be relevant to the subject's willingness to continue participation in the trial. The communication of this information should be documented.

4.8.3.

Neither the investigator, nor the trial staff, should coerce or unduly influence a subject to participate or to continue to participate in a trial.

4.8.4.

None of the oral and written information concerning the trial, including the written informed consent form, should contain any language that causes the subject or the subject's legally acceptable representative to waive or to appear to waive any legal rights, or that releases or appears to release the investigator, the institution, the sponsor, or their agents from liability for negligence.

4.8.5.

The investigator, or a person designated by the investigator, should fully inform the subject or, if the subject is unable to provide informed consent, the subject's legally acceptable representative, of all pertinent aspects of the trial including the written information and the approval/ favourable opinion by the IRB/IEC.

4.8.6.

The language used in the oral and written information about the trial, including the written informed consent form, should be as non-technical as practical and should be understandable to the subject or the subject's legally acceptable representative and the impartial witness, where applicable.

4.8.7.

Before informed consent may be obtained, the investigator, or a person designated by the investigator, should provide the subject or the subject's legally acceptable representative ample time and opportunity to inquire about details of the trial and to decide

Nell'ottenere e documentare il consenso informato, lo sperimentatore deve ottemperare alle disposizioni normative applicabili e deve aderire alla GCP ed ai principi etici che hanno la loro origine nella 'Dichiarazione di Helsinki'. Prima di iniziare lo studio, lo sperimentatore deve avere approvazione/parere favorevole per iscritto dell'IRB/IEC sul modulo di consenso informato scritto e di ogni altra informazione scritta da fornire ai soggetti.

4.8.2.

Il modulo di consenso informato scritto ed ogni altra informazione scritta che deve essere fornita ai soggetti, devono essere riveduti ogni volta che divengano disponibili nuove informazioni importanti pertinenti per il consenso del soggetto. Qualsiasi modulo di consenso informato scritto e le informazioni scritte modificati devono ricevere l'approvazione/parere favorevole dell'IRB/IEC prima di essere usati. Il soggetto od il suo rappresentante legalmente riconosciuto devono essere informati tempestivamente qualora divengano disponibili nuove informazioni rilevanti per la volontà del soggetto a continuare la sua partecipazione allo studio. La comunicazione di queste informazioni deve essere documentata.

4.8.3.

Né lo sperimentatore né il personale che partecipa allo studio devono esercitare alcuna coercizione od influenza indebita su un soggetto per indurlo a partecipare od a continuare a partecipare ad uno studio.

4.8.4.

Nessuna delle informazioni orali e scritte concernenti lo studio, compreso il modulo di consenso informato scritto, deve contenere un linguaggio che costringa il soggetto od il suo rappresentante legalmente riconosciuto a rinunciare, anche solo apparentemente, ad eventuali diritti legali oppure che esoneri o sembri esonerare lo sperimentatore, l'istituzione, lo sponsor od i loro rappresentanti dalla responsabilità per negligenza.

4.8.5.

Lo sperimentatore, o una persona da lui designata, deve informare con completezza il soggetto o, se il soggetto non è in grado di fornire il consenso informato, il suo rappresentante legalmente riconosciuto, di tutti gli aspetti inerenti lo studio, inclusi le informazioni scritte e parere favorevole/approvazione dell'IRB/IEC.

4.8.6.

whether or not to participate in the trial. All questions about the trial should be answered to the satisfaction of the subject or the subject's legally acceptable representative.

4.8.8.

Prior to a subject's participation in the trial, the written informed consent form should be signed and personally dated by the subject or by the subject's legally acceptable representative, and by the person who conducted the informed consent discussion.

4.8.9.

If a subject is unable to read or if a legally acceptable representative is unable to read, an impartial witness should be present during the entire informed consent discussion. After the written informed consent form and any other written information to be provided to subjects, is read and explained to the subject or the subject's legally acceptable representative, and after the subject or the subject's legally acceptable representative has orally consented to the subject's participation in the trial and, if capable of doing so, has signed and personally dated the informed consent form, the witness should sign and personally date the consent form. By signing the consent form, the witness attests that the information in the consent form and any other written information was accurately explained to, and apparently understood by, the subject or the subject's legally acceptable representative, and that informed consent was freely given by the subject or the subject's legally acceptable representative.

4.8.10.

Both the informed consent discussion and the written informed consent form and any other written information to be provided to subjects should include explanations of the following:

- a) That the trial involves research.
- b) The purpose of the trial.
- c) The trial treatment(s) and the probability for random assignment to each treatment.
- d) The trial procedures to be followed, including all invasive procedures.
- e) The subject's responsibilities.
- f) Those aspects of the trial that are experimental.

Il linguaggio usato nelle informazioni orali e scritte concernenti lo studio, compreso il modulo di consenso informato scritto, deve essere il più possibile pratico, non tecnico e deve essere comprensibile per il soggetto o per il suo rappresentante legalmente riconosciuto e per il testimone imparziale, ove applicabile.

4.8.7.

Prima che possa essere ottenuto il consenso informato, lo sperimentatore od una persona da lui designata deve lasciare al soggetto, od al suo rappresentante legalmente riconosciuto, tutto il tempo necessario e la possibilità di informarsi in merito ai particolari dello studio prima di decidere se partecipare o meno ad esso. A tutte le domande relative allo studio deve essere data una risposta soddisfacente per il soggetto o per il suo rappresentante legalmente riconosciuto.

4.8.8.

Prima della partecipazione del soggetto allo studio, il modulo di consenso informato scritto deve essere firmato e datato personalmente dal soggetto, o dal suo rappresentante legalmente riconosciuto, e dalla persona che ha condotto la discussione relativa al consenso informato.

4.8.9.

Se un soggetto o il suo rappresentante legalmente riconosciuto non sono in grado di leggere, un testimone imparziale deve essere presente durante l'intera discussione relativa al consenso informato. Il testimone deve firmare e datare personalmente il modulo di consenso informato dopo che:

- il modulo di consenso informato scritto e qualsiasi altra informazione scritta che deve essere fornita ai soggetti sono stati letti e spiegati al soggetto o ad un suo rappresentante legalmente riconosciuto;
 - il soggetto, o il suo rappresentante legalmente riconosciuto hanno fornito il consenso verbale alla partecipazione allo studio
 - il soggetto o il suo rappresentante legalmente riconosciuto, se in grado di farlo, hanno firmato e datato personalmente il modulo di consenso informato.
- Firmando il modulo di consenso, il testimone attesta che le informazioni contenute nel modulo di consenso informato e qualsiasi altra informazione scritta sono state spiegate accuratamente al soggetto, o al suo rappresentante legalmente riconosciuto, e sono state

- g) The reasonably foreseeable risks or inconveniences to the subject and, when applicable, to an embryo, fetus, or nursing infant.
- h) The reasonably expected benefits. When there is no intended clinical benefit to the subject, the subject should be made aware of this.
- i) The alternative procedure(s) or course(s) of treatment that may be available to the subject, and their important potential benefits and risks.
- j) The compensation and/or treatment available to the subject in the event of trial-related injury.
- k) The anticipated prorated payment, if any, to the subject for participating in the trial.
- l) The anticipated expenses, if any, to the subject for participating in the trial.
- m) That the subject's participation in the trial is voluntary and that the subject may refuse to participate or withdraw from the trial, at any time, without penalty or loss of benefits to which the subject is otherwise entitled.
- n) That the monitor(s), the auditor(s), the IRB/IEC, and the regulatory authority(ies) will be granted direct access to the subject's original medical records for verification of clinical trial procedures and/or data, without violating the confidentiality of the subject, to the extent permitted by the applicable laws and regulations and that, by signing a written informed consent form, the subject or the subject's legally acceptable representative is authorizing such access.
- o) That records identifying the subject will be kept confidential and, to the extent permitted by the applicable laws and/or regulations, will not be made publicly available. If the results of the trial are published, the subject's identity will remain confidential.
- p) That the subject or the subject's legally acceptable representative will be informed in a timely manner if information becomes available that may be relevant to the subject's willingness to continue participation in the trial.
- q) The person(s) to contact for further information regarding the trial and the rights of trial subjects, and whom to contact in the event of trial-related injury.

apparentemente comprese dagli stessi e che il consenso informato è stato liberamente fornito dal soggetto o dal suo rappresentante legalmente riconosciuto.

4.8.10.

Sia la discussione sul consenso informato che il modulo di consenso informato scritto ed ogni altra eventuale informazione scritta che deve essere fornita al soggetto devono comprendere una spiegazione di quanto segue:

- a) Che lo studio implica ricerca.
- b) Lo scopo dello studio.
- c) Il/I trattamento/i previsto/i dallo studio e la probabilità di un'assegnazione per randomizzazione ad uno dei trattamenti.
- d) Le procedure dello studio da seguire, comprese tutte le procedure invasive.
- e) Le responsabilità del soggetto.
- f) Quegli aspetti dello studio che siano sperimentali.
- g) I rischi o gli inconvenienti ragionevolmente prevedibili per il soggetto e, ove applicabile, per l'embrione, il feto od il neonato.
- h) I benefici ragionevolmente previsti. Qualora non vi è alcun beneficio clinico previsto per il soggetto, il soggetto deve esserne consapevole.
- i) La/e procedura/e o il/i ciclo/i di trattamento alternativi che possano essere disponibili per il soggetto ed i loro potenziali benefici e rischi importanti.
- j) L'indennizzo e/o il trattamento disponibile per il soggetto nell'eventualità di un danno correlato allo studio.
- k) L'eventuale rateizzazione prevista del pagamento dell'indennità/rimborso per il soggetto che partecipa allo studio.
- l) Le eventuali spese previste per il soggetto che partecipa allo studio.
- m) Che la partecipazione del soggetto allo studio è volontaria e che il soggetto può rifiutarsi di partecipare allo studio o può ritirarsi dallo studio, in qualsiasi momento, senza alcuna penalità o perdita dei benefici di cui il soggetto ha comunque diritto.
- n) Che allo/agli addetti al monitoraggio, o allo/agli addetti alla verifica, all'IRB/IEC ed alle autorità regolatorie sarà consentito l'accesso diretto alla documentazione medica originale del soggetto per una verifica delle procedure dello studio clinico e/o dei dati, senza violare la riservatezza del soggetto nella misura

<p>r) The foreseeable circumstances and/or reasons under which the subject's participation in the trial may be terminated.</p> <p>s) The expected duration of the subject's participation in the trial.</p> <p>t) The approximate number of subjects involved in the trial.</p> <p>4.8.11. Prior to participation in the trial, the subject or the subject's legally acceptable representative should receive a copy of the signed and dated written informed consent form and any other written information provided to the subjects. During a subject's participation in the trial, the subject or the subject's legally acceptable representative should receive a copy of the signed and dated consent form updates and a copy of any amendments to the written information provided to subjects.</p> <p>4.8.12. When a clinical trial (therapeutic or non-therapeutic) includes subjects who can only be enrolled in the trial with the consent of the subject's legally acceptable representative (e.g., minors, or patients with severe dementia), the subject should be informed about the trial to the extent compatible with the subject's understanding and, if capable, the subject should sign and personally date the written informed consent.</p> <p>4.8.13. Except as described in 4.8.14, a non-therapeutic trial (i.e. a trial in which there is no anticipated direct clinical benefit to the subject), should be conducted in subjects who personally give consent and who sign and date the written informed consent form.</p> <p>4.8.14. Non-therapeutic trials may be conducted in subjects with consent of a legally acceptable representative provided the following conditions are fulfilled:</p> <p>a) The objectives of the trial cannot be met by means of a trial in subjects who can give informed consent personally.</p> <p>b) The foreseeable risks to the subjects are low.</p> <p>c) The negative impact on the subject's well-being is minimized and low. (d) The trial is not prohibited by law.</p>	<p>permessa dalle leggi e dalle regolamentazioni applicabili e che, firmando un modulo di consenso informato, il soggetto od il suo rappresentante legalmente riconosciuto sta autorizzando tale accesso.</p> <p>o) Che le documentazioni che identificano il soggetto saranno mantenute riservate e, nella misura permessa dalle leggi e/o dalle regolamentazioni applicabili, non saranno rese pubblicamente disponibili. Se i risultati dello studio vengono pubblicati, l'identità del soggetto resterà segreta.</p> <p>p) Che il soggetto, od il suo rappresentante legalmente riconosciuto, sarà informato tempestivamente, qualora divengano disponibili informazioni che possano influenzare la volontà del soggetto di continuare la partecipazione allo studio.</p> <p>q) La/e persona/e da contattare per ulteriori informazioni riguardanti lo studio ed i diritti dei soggetti che partecipano allo studio e chi contattare nell'eventualità di un danno correlato allo studio.</p> <p>r) Le circostanze prevedibili e/o le ragioni prevedibili per le quali la partecipazione del soggetto allo studio possa essere interrotta.</p> <p>s) La durata prevista della partecipazione del soggetto allo studio.</p> <p>t) Il numero approssimativo di soggetti che partecipano allo studio.</p> <p>4.8.11. Prima della partecipazione allo studio, il soggetto, od il suo rappresentante legalmente riconosciuto, deve ricevere una copia del modulo di consenso informato scritto firmata e datata ed ogni altra informazione scritta fornita ai soggetti. Durante la partecipazione del soggetto allo studio, il soggetto, od il suo rappresentante legalmente riconosciuto, deve ricevere una copia firmata e datata degli aggiornamenti del modulo di consenso informato ed una copia di eventuali modifiche delle informazioni scritte fornite ai soggetti.</p> <p>4.8.12. Quando uno studio clinico (terapeutico o non terapeutico) include soggetti che possano essere arruolati nello studio solo con il consenso del rappresentante legalmente riconosciuto del soggetto (ad esempio: minori o pazienti con demenza grave), il soggetto deve essere informato in merito allo studio nella misura compatibile con la sua capacità di comprensione</p>
---	---

d) The approval/favourable opinion of the IRB/IEC is expressly sought on the inclusion of such subjects, and the written approval/ favourable opinion covers this aspect.

Such trials, unless an exception is justified, should be conducted in patients having a disease or condition for which the investigational product is intended. Subjects in these trials should be particularly closely monitored and should be withdrawn if they appear to be unduly distressed.

4.8.15.

In emergency situations, when prior consent of the subject is not possible, the consent of the subject's legally acceptable representative, if present, should be requested. When prior consent of the subject is not possible, and the subject's legally acceptable representative is not available, enrolment of the subject should require measures described in the protocol and/or elsewhere, with documented approval/favourable opinion by the IRB/IEC, to protect the rights, safety and well-being of the subject and to ensure compliance with applicable regulatory requirements. The subject or the subject's legally acceptable representative should be informed about the trial as soon as possible and consent to continue and other consent as appropriate (see 4.8.10) should be requested.

e, se è in grado, deve firmare e datare personalmente il modulo di consenso informato scritto.

4.8.13.

Ad eccezione di quanto riferito nel punto 4.8.14, uno studio non terapeutico (cioè uno studio in cui non sia previsto un beneficio clinico diretto per il soggetto), deve essere condotto in soggetti che diano personalmente il loro consenso e che firmino e datino il modulo di consenso informato scritto.

4.8.14.

Studi non terapeutici possono essere condotti in soggetti con il consenso di un rappresentante legalmente riconosciuto, purché siano soddisfatte le seguenti condizioni:

- a) Gli obiettivi dello studio non possono essere raggiunti da uno studio che coinvolga soggetti in grado di fornire personalmente il loro consenso informato.
- b) I rischi prevedibili per i soggetti siano modesti.
- c) L'impatto negativo sul benessere del soggetto sia ridotto al minimo e sia modesto. Lo studio non sia vietato dalla legge.
- d) L'approvazione/parere favorevole dell'IRB/IEC sia espressamente richiesto in merito all'inclusione di questi soggetti e l'approvazione/parere favorevole tratti esaurientemente questo aspetto.

Questi studi, a meno che non sia giustificata un'eccezione, devono essere eseguiti in pazienti che presentino una malattia od una condizione fisica per il cui trattamento sia destinato il prodotto in studio. I soggetti in questi studi devono essere controllati in maniera particolarmente attenta e devono essere ritirati dallo studio se sembrano sottoposti a sofferenze indebite.

4.8.15.

In situazioni d'emergenza, quando non è possibile ottenere il previo consenso del soggetto, bisogna chiedere il consenso del suo rappresentante legalmente riconosciuto, se presente. Qualora non sia possibile ottenere il previo consenso del soggetto, e non è disponibile il suo rappresentante legalmente riconosciuto, l'arruolamento del soggetto deve richiedere le misure descritte nel protocollo e/o in altri documenti, con l'approvazione/parere favorevole documentato dell'IRB/IEC, per tutelare i diritti, la sicurezza ed il benessere del soggetto e per assicurare la conformità alle disposizioni normative applicabili. Il soggetto, od il suo

<p>4.9. Records and Reports ADDENDUM 4.9.0. The investigator/institution should maintain adequate and accurate source documents and trial records that include all pertinent observations on each of the site's trial subjects. Source data should be attributable, legible, contemporaneous, original, accurate, and complete. Changes to source data should be traceable, should not obscure the original entry, and should be explained if necessary (e.g., via an audit trail). 4.9.1. The investigator should ensure the accuracy, completeness, legibility, and timeliness of the data reported to the sponsor in the CRFs and in all required reports. 4.9.2. Data reported on the CRF, that are derived from source documents, should be consistent with the source documents or the discrepancies should be explained. 4.9.3. Any change or correction to a CRF should be dated, initialed, and explained (if necessary) and should not obscure the original entry (i.e. an audit trail should be maintained); this applies to both written and electronic changes or corrections (see 5.18.4 (n)). Sponsors should provide guidance to investigators and/or the investigators' designated representatives on making such corrections. Sponsors should have written procedures to assure that changes or corrections in CRFs made by sponsor's designated representatives are documented, are necessary, and are endorsed by the investigator. The investigator should retain records of the changes and corrections. 4.9.4.</p>	<p>rappresentante legalmente riconosciuto, deve essere informato in merito allo studio il più presto possibile e deve essere chiesto il consenso a continuare ed ogni altro consenso, eventualmente necessario (vedi 4.8.10).</p> <p>4.9 Documentazione e Rapporti ADDENDUM 4.9.0. Lo sperimentatore / l'istituzione dovrebbe adottare un livello adeguato e accurato per la conservazione dei documenti di origine e dei record, della sperimentazione, che includono tutte le osservazioni referenti a ciascuno dei centri e ai relativi soggetti sperimentali. I dati di origine dovrebbero essere attribuibili, leggibili, contemporanei, originali, accurati e completi. Le modifiche ai dati di origine dovrebbero essere tracciabili, non dovrebbe essere oscurata la voce d'origine e dovrebbero essere spiegate se necessario (ad esempio tramite una traccia di controllo). 4.9.1. Lo sperimentatore deve assicurare la precisione, la completezza, la leggibilità e la tempestività dei dati riportati allo sponsor nelle schede raccolte dati (CRF) ed in tutti i rapporti richiesti. 4.9.2. I dati riportati sulla CRF, ottenuti dai documenti originali, devono concordare con questi ultimi; altrimenti, le discrepanze devono essere spiegate. 4.9.3. Ogni cambiamento o correzione della CRF deve essere datato, siglato e spiegato (se necessario) e non deve nascondere l'inserimento originale (cioè deve essere mantenuta la possibilità di verifica), ciò vale sia per le modifiche o le correzioni scritte che elettroniche (vedi 5.18.4 (n)). Lo sponsor deve fornire indicazioni agli sperimentatori e/o ai loro rappresentanti designati per effettuare tali correzioni. Lo sponsor deve avere delle procedure scritte per assicurare che le modifiche o le correzioni nelle CRF apportate dai rappresentanti designati dello sponsor siano documentate, necessarie e approvate dallo sperimentatore. Lo sperimentatore deve conservare le registrazioni delle modifiche e delle correzioni. 4.9.4.</p>
--	--

The investigator/institution should maintain the trial documents as specified in Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial (see 8.) and as required by the applicable regulatory requirement(s). The investigator/institution should take measures to prevent accidental or premature destruction of these documents.

4.9.5.

Essential documents should be retained until at least 2 years after the last approval of a marketing application in an ICH region and until there are no pending or contemplated marketing applications in an ICH region or at least 2 years have elapsed since the formal discontinuation of clinical development of the investigational product. These documents should be retained for a longer period however if required by the applicable regulatory requirements or by an agreement with the sponsor. It is the responsibility of the sponsor to inform the investigator/institution as to when these documents no longer need to be retained (see 5.5.12).

4.9.6.

The financial aspects of the trial should be documented in an agreement between the sponsor and the investigator/institution.

4.9.7.

Upon request of the monitor, auditor, IRB/IEC, or regulatory authority, the investigator/institution should make available for direct access all requested trial-related records.

4.10. Progress Reports

4.10.1.

The investigator should submit written summaries of the trial status to the IRB/IEC annually, or more frequently, if requested by the IRB/IEC.

4.10.2.

The investigator should promptly provide written reports to the sponsor, the IRB/IEC (see 3.3.8) and, where applicable, the institution on any changes significantly affecting the conduct of the trial, and/or increasing the risk to subjects.

4.11. Safety Reporting

4.11.1.

Lo sperimentatore/istituzione deve conservare i documenti dello studio secondo quanto specificato nei Documenti Essenziali per la Conduzione di uno Studio Clinico (vedi 8.) e dalle disposizioni normative applicabili. Lo sperimentatore/istituzione deve adottare delle misure per impedire la distruzione accidentale o prematura di questi documenti.

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. E' responsabilità dello sponsor informare lo sperimentatore/istituzione a partire da quando non è più necessario conservare questi documenti (vedi 5.5.12).

4.9.6.

Gli aspetti finanziari dello studio devono essere documentati in un accordo fra lo sponsor e lo sperimentatore/istituzione.

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.

4.10 Rapporti sullo Stato di Avanzamento

4.10.1.

Lo sperimentatore deve inviare annualmente dei riassunti scritti della situazione dello studio all'IRB/IEC o più di frequente, se richiesto dall'IRB/IEC.

4.10.2.

Lo sperimentatore deve fornire tempestivamente rapporti scritti allo sponsor, all'IRB/IEC (vedi 3.3.8) e, se è il caso, all'istituzione in merito ad eventuali cambiamenti che influenzino la conduzione dello studio e/o che aumentino il rischio per i soggetti.

4.11 Rapporti sulla Sicurezza

4.11.1.

All serious adverse events (SAEs) should be reported immediately to the sponsor except for those SAEs that the protocol or other document (e.g., Investigator's Brochure) identifies as not needing immediate reporting. The immediate reports should be followed promptly by detailed, written reports. The immediate and follow-up reports should identify subjects by unique code numbers assigned to the trial subjects rather than by the subjects' names, personal identification numbers, and/or addresses. The investigator should also comply with the applicable regulatory requirement(s) related to the reporting of unexpected serious adverse drug reactions to the regulatory authority(ies) and the IRB/IEC.

4.11.2.

Adverse events and/or laboratory abnormalities identified in the protocol as critical to safety evaluations should be reported to the sponsor according to the reporting requirements and within the time periods specified by the sponsor in the protocol.

4.11.3.

For reported deaths, the investigator should supply the sponsor and the IRB/IEC with any additional requested information (e.g., autopsy reports and terminal medical reports).

4.12. Premature Termination or Suspension of a Trial

If the trial is prematurely terminated or suspended for any reason, the investigator/institution should promptly inform the trial subjects, should assure appropriate therapy and follow-up for the subjects, and, where required by the applicable regulatory requirement(s), should inform the regulatory authority(ies). In addition:

4.12.1.

If the investigator terminates or suspends a trial without prior agreement of the sponsor, the investigator should inform the institution where applicable, and the investigator/institution should promptly inform the sponsor and the IRB/IEC, and should provide the sponsor and the IRB/IEC a detailed written explanation of the termination or suspension.

4.12.2.

If the sponsor terminates or suspends a trial (see 5.21), the investigator should promptly inform the institution where applicable and the investigator/institution should promptly inform the IRB/IEC and provide the

Tutti gli eventi avversi seri (SAE) devono essere segnalati immediatamente allo sponsor, ad eccezione di quelli che il protocollo od altro documento (ad esempio il Dossier per lo Sperimentatore) identifichi come eventi che non necessitano di essere segnalati immediatamente. I rapporti immediati devono essere seguiti tempestivamente da rapporti scritti, dettagliati. I rapporti immediati e di proseguimento devono identificare i soggetti mediante un codice unico assegnato ai soggetti che partecipano allo studio anziché mediante i nomi dei soggetti, i numeri di identificazione personali e/o l'indirizzo. Lo sperimentatore deve, inoltre, adeguarsi alle disposizioni normative applicabili relative alla segnalazione alle autorità regolatorie ed all'IRB/IEC di reazioni avverse da farmaci serie inattese.

4.11.2.

Gli eventi avversi e/o le anomalie dei valori di laboratorio identificati nel protocollo come critici per la valutazione della sicurezza devono essere segnalati allo sponsor secondo i requisiti di segnalazione ed entro i periodi di tempo specificati dallo sponsor nel protocollo.

4.11.3.

Per i casi di morte segnalati, lo sperimentatore deve fornire allo sponsor ed all'IRB/IEC ogni eventuale informazione supplementare richiesta (per esempio: referti autoptici e rapporti medici conclusivi).

4.12 Conclusione Anticipata o Sospensione dello Studio

Se lo studio viene concluso prematuramente o sospeso per qualsiasi ragione, lo sperimentatore/istituzione deve informare tempestivamente i soggetti che partecipano allo studio, deve assicurare una terapia appropriata ed il follow-up per i soggetti e, se richiesto, dalle disposizioni normative applicabili, deve informare le autorità regolatorie. Inoltre:

4.12.1.

Se lo sperimentatore conclude o sospende uno studio senza un precedente accordo con lo sponsor, lo sperimentatore deve informare l'istituzione, se è il caso, e lo sperimentatore/istituzione deve prontamente informare lo sponsor e l'IRB/IEC e deve fornire allo sponsor ed all'IRB/IEC una spiegazione scritta dettagliata della conclusione o della sospensione dello studio.

4.12.2.

Se lo sponsor conclude o sospende uno studio (vedi 5.21), lo sperimentatore deve prontamente informare

<p>IRB/IEC a detailed written explanation of the termination or suspension.</p> <p>4.12.3. If the IRB/IEC terminates or suspends its approval/favourable opinion of a trial (see 3.1.2 and 3.3.9), the investigator should inform the institution where applicable and the investigator/institution should promptly notify the sponsor and provide the sponsor with a detailed written explanation of the termination or suspension.</p> <p>4.13. Final Report(s) by Investigator Upon completion of the trial, the investigator, where applicable, should inform the institution; the investigator/institution should provide the IRB/IEC with a summary of the trial's outcome, and the regulatory authority(ies) with any reports required.</p> <p>5. SPONSOR ADDENDUM</p> <p>5.0. Quality management The sponsor should implement a system to manage quality throughout all stages of the trial process. Sponsors should focus on trial activities essential to ensuring human subject protection and the reliability of trial results. Quality management includes the design of efficient clinical trial protocols and tools and procedures for data collection and processing, as well as the collection of information that is essential to decision making. The methods used to assure and control the quality of the trial should be proportionate to the risks inherent in the trial and the importance of the information collected. The sponsor should ensure that all aspects of the trial are operationally feasible and should avoid unnecessary complexity, procedures, and data collection. Protocols, case report forms, and other</p>	<p>l'istituzione, se è il caso, e lo sperimentatore/istituzione deve prontamente informare l'IRB/IEC e fornire all'IRB/IEC una spiegazione scritta dettagliata della conclusione o della sospensione dello studio.</p> <p>4.12.3. Se l'IRB/IEC pone fine o sospende la sua approvazione/opinione favorevole di uno studio (vedi 3.1.2 e 3.3.9), lo sperimentatore deve informare l'istituzione, se è il caso, e lo sperimentatore/istituzione deve prontamente notificarlo allo sponsor e fornire allo sponsor una spiegazione scritta dettagliata della conclusione o sospensione dello studio.</p> <p>4.13 Rapporto Finale dello Sperimentatore Al completamento dello studio, lo sperimentatore, se è il caso, deve informare l'istituzione; lo sperimentatore/istituzione deve fornire all'IRB/IEC un riassunto dell'esito dello studio ed alle autorità regolatorie ogni eventuale rapporto richiesto.</p> <p>5. SPONSOR (PROMOTORE) ADDENDUM</p> <p>5.0 Gestione della qualità Lo sponsor dovrebbe implementare un sistema per gestire la qualità in tutte le fasi del processo di prova. Gli sponsor dovrebbero concentrarsi sulle attività di prova essenziali per garantire la protezione dei soggetti umani e l'affidabilità dei risultati degli studi. La gestione della qualità comprende la progettazione di protocolli di sperimentazione clinica efficienti e strumenti e procedure per la raccolta e l'elaborazione dei dati, nonché la raccolta di informazioni essenziali per il processo decisionale. I metodi utilizzati per assicurare e controllare la qualità della sperimentazione dovrebbero essere proporzionati ai rischi inerenti alla sperimentazione e all'importanza delle informazioni raccolte. Lo sponsor dovrebbe garantire che tutti gli aspetti della sperimentazione siano fattibili dal punto di vista operativo e dovrebbero evitare complessità, procedure e raccolta dei dati non necessarie. I protocolli, i moduli di segnalazione dei casi e altri documenti operativi dovrebbero essere chiari, concisi e coerenti. Il sistema di gestione della qualità dovrebbe utilizzare un approccio basato sul rischio come descritto di seguito.</p>
---	---

operational documents should be clear, concise, and consistent.

The quality management system should use a risk-based approach as described below.

5.0.1. Critical process and data identification

During protocol development, the sponsor should identify those processes and data that are critical to ensure human subject protection and the reliability of trial results.

5.0.2. Risk identification

The sponsor should identify risks to critical trial processes and data. Risks should be considered at both the system level (e.g., standard operating procedures, computerized systems, personnel) and clinical trial level (e.g., trial design, data collection, informed consent process).

5.0.3. Risk evaluation

The sponsor should evaluate the identified risks, against existing risk controls by considering:

- a) The likelihood of errors occurring.
- b) The extent to which such errors would be detectable.
- c) The impact of such errors on human subject protection and reliability of trial results.

5.0.4. Risk control

The sponsor should decide which risks to reduce and/or which risks to accept. The approach used to reduce risk to an acceptable level should be proportionate to the significance of the risk. Risk reduction activities may be incorporated in protocol design and implementation, monitoring plans, agreements between parties defining roles and responsibilities, systematic safeguards to ensure adherence to standard operating procedures, and training in processes and procedures.

Predefined quality tolerance limits should be established, taking into consideration the medical and statistical characteristics of the variables as well as the statistical design of the trial, to identify systematic issues that can impact subject safety or reliability of trial results. Detection of deviations from the predefined quality tolerance limits should trigger an evaluation to determine if action is needed.

5.0.5. Risk communication

The sponsor should document quality management activities. The sponsor should communicate quality management activities to those who are involved in or

5.0.1 Processo critico e identificazione dei dati

Durante lo sviluppo del protocollo, lo sponsor deve identificare quei processi e dati che sono fondamentali per garantire la protezione dei soggetti umani e l'affidabilità dei risultati degli studi.

5.0.2 Identificazione del rischio

Lo sponsor dovrebbe identificare i rischi per processi e dati di prova critici. I rischi devono essere considerati a livello di sistema (ad es. Procedure operative standard, sistemi computerizzati, personale) e livello di sperimentazione clinica (ad es. Progettazione di prova, raccolta di dati, processo di consenso informato).

5.0.3 Valutazione del rischio

Lo sponsor deve valutare i rischi identificati, rispetto ai controlli sui rischi esistenti considerando:

- (a) La probabilità che si verifichino degli errori.
- (b) la misura in cui tali errori sarebbero rilevabili.
- (c) L'impatto di tali errori sulla protezione dei soggetti umani e sull'affidabilità dei risultati degli studi.

5.0.4 Controllo del rischio

Lo sponsor dovrebbe decidere quali rischi ridurre e / o quali rischi accettare. L'approccio utilizzato per ridurre il rischio a un livello accettabile dovrebbe essere proporzionato alla significatività del rischio. Le attività di riduzione del rischio possono essere incorporate nella progettazione e attuazione del protocollo, piani di monitoraggio, accordi tra le parti che definiscono ruoli e responsabilità, garanzie sistematiche per garantire l'aderenza alle procedure operative standard e la formazione in processi e procedure.

Dovrebbero essere stabiliti limiti di tolleranza di qualità predefiniti, tenendo conto delle caratteristiche mediche e statistiche delle variabili e della progettazione statistica della sperimentazione, per identificare i problemi sistematici che possono influire sulla sicurezza dei soggetti o sull'affidabilità dei risultati delle prove. Il rilevamento di deviazioni dai limiti di tolleranza di qualità predefiniti dovrebbe innescare una valutazione per determinare se è necessaria un'azione.

5.0.5 Comunicazione del rischio

Lo sponsor dovrebbe documentare le attività di gestione della qualità. Lo sponsor deve comunicare le attività di gestione della qualità a coloro che sono coinvolti o coinvolti in tali attività, per facilitare la revisione del

affected by such activities, to facilitate risk review and continual improvement during clinical trial execution.

5.0.6. Risk review

The sponsor should periodically review risk control measures to ascertain whether the implemented quality management activities remain effective and relevant, taking into account emerging knowledge and experience.

5.0.7. Risk reporting

The sponsor should describe the quality management approach implemented in the trial and summarize important deviations from the predefined quality tolerance limits and remedial actions taken in the clinical study report (ICH E3, Section 9.6 Data Quality Assurance).

5.1. Quality assurance and quality control

5.1.1.

The sponsor is responsible for implementing and maintaining quality assurance and quality control systems with written SOPs to ensure that trials are conducted and data are generated, documented (recorded), and reported in compliance with the protocol, GCP, and the applicable regulatory requirement(s).

5.1.2.

The sponsor is responsible for securing agreement from all involved parties to ensure direct access (see 1.21) to all trial related sites, source data/documents, and reports for the purpose of monitoring and auditing by the sponsor, and inspection by domestic and foreign regulatory authorities.

5.1.3.

Quality control should be applied to each stage of data handling to ensure that all data are reliable and have been processed correctly.

5.1.4.

Agreements, made by the sponsor with the investigator/institution and any other parties involved with the clinical trial, should be in writing, as part of the protocol or in a separate agreement.

rischio e il miglioramento continuo durante l'esecuzione della sperimentazione clinica.

5.0.6 Revisione del rischio

Lo sponsor dovrebbe periodicamente rivedere le misure di controllo dei rischi per accertare se le attività di gestione della qualità implementate rimangono efficaci e pertinenti, tenendo conto delle conoscenze e dell'esperienza emergenti.

5.0.7 Segnalazione dei rischi

Lo sponsor deve descrivere l'approccio di gestione della qualità implementato nello studio e riassumere importanti deviazioni dai limiti di tolleranza di qualità predefiniti e dalle azioni correttive adottate nel rapporto dello studio clinico (ICH E3, sezione 9.6 Garanzia della qualità dei dati).

5.1 Assicurazione e Controllo di Qualità

5.1.1.

Lo sponsor ha la responsabilità di adottare e mantenere sistemi di assicurazione della qualità e di controllo di qualità per mezzo di SOP scritte, al fine di garantire che le sperimentazioni siano condotte ed i dati vengano prodotti, documentati (registrati) e riportati conformemente a quanto stabilito dal protocollo, dalla GCP e dalle disposizioni normative applicabili.

5.1.2.

Lo sponsor ha la responsabilità di assicurare il rispetto degli accordi sottoscritti con tutte le parti interessate, al fine di garantire l'accesso diretto (vedi 1.21) in tutte le sedi della sperimentazione ai dati/documenti originali ed ai rapporti dello studio, allo scopo di consentire la funzione di monitoraggio e di verifica da parte dello sponsor stesso e l'ispezione da parte delle autorità regolatorie nazionali ed estere.

5.1.3.

Il controllo di qualità deve essere effettuato durante ogni fase della gestione dati al fine di garantire l'attendibilità e la corretta elaborazione degli stessi.

5.1.4.

Gli accordi sottoscritti dallo sponsor con lo sperimentatore/istituzione e qualsiasi altra parte coinvolta nella sperimentazione clinica devono essere per iscritto nel protocollo o in un accordo separato.

5.2. Organizzazione di Ricerca a Contratto (CRO)

5.2.1.

<p>5.2. Contract Research Organization (CRO)</p> <p>5.2.1. A sponsor may transfer any or all of the sponsor's trial-related duties and functions to a CRO, but the ultimate responsibility for the quality and integrity of the trial data always resides with the sponsor. The CRO should implement quality assurance and quality control.</p> <p>5.2.2. Any trial-related duty and function that is transferred to and assumed by a CRO should be specified in writing. ADDENDUM The sponsor should ensure oversight of any trial-related duties and functions carried out on its behalf, including trial-related duties and functions that are subcontracted to another party by the sponsor's contracted CRO(s).</p> <p>5.2.3. Any trial-related duties and functions not specifically transferred to and assumed by a CRO are retained by the sponsor.</p> <p>5.2.4. All references to a sponsor in this guideline also apply to a CRO to the extent that a CRO has assumed the trial related duties and functions of a sponsor.</p> <p>5.3. Medical expertise The sponsor should designate appropriately qualified medical personnel who will be readily available to advise on trial related medical questions or problems. If necessary, outside consultant(s) may be appointed for this purpose.</p> <p>5.4. Trial design</p> <p>5.4.1. The sponsor should utilize qualified individuals (e.g. biostatisticians, clinical pharmacologists, and physicians) as appropriate, throughout all stages of the trial process, from designing the protocol and CRFs and planning the analyses to analyzing and preparing interim and final clinical trial reports. 5.4.2. For further guidance: Clinical Trial Protocol and Protocol Amendment(s) (see 6.), the ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports, and other</p>	<p>Lo sponsor può demandare alcuni o tutti i compiti e le funzioni a lui spettanti in materia di sperimentazione ad una CRO facendosi comunque carico della responsabilità finale per la qualità e l'integrità dei dati relativi alla sperimentazione stessa. La CRO ha il compito di adottare sistemi di assicurazione della qualità e di controllo di qualità.</p> <p>5.2.2. Tutti i compiti e le funzioni inerenti la sperimentazione demandati ed assunti da una CRO devono essere specificati per iscritto. ADDENDUM Lo sponsor deve garantire la supervisione di tutti i doveri e le funzioni relativi alla sperimentazione svolti per suo conto, compresi gli incarichi e le funzioni relativi alla sperimentazione che sono subappaltati a un'altra parte dalla (e) CRO (e) contrattuale dello sponsor.</p> <p>5.2.3. Tutti i compiti e le funzioni inerenti la sperimentazione che non vengono specificatamente demandati ed assunti da una CRO sono di competenza dello sponsor stesso.</p> <p>5.2.4. Ogni riferimento allo sponsor nella presente linea guida è egualmente applicabile ad una CRO laddove questa abbia assunto i compiti e le funzioni dello sponsor inerenti la sperimentazione.</p> <p>5.3 Consulenza Medica Lo sponsor deve reclutare personale qualificato facilmente accessibile per ottenerne consulenza riguardo a questioni o problematiche di carattere medico concernenti la sperimentazione. Qualora necessario, consulenti esterni possono essere nominati a tal proposito.</p> <p>5.4 Progettazione dello Studio</p> <p>5.4.1. Lo sponsor deve reclutare personale qualificato (ad esempio esperti in biostatistica, farmacologi clinici e medici) nella misura necessaria, durante tutte le fasi della sperimentazione, dalla progettazione del protocollo e delle CRF, dalla pianificazione delle analisi all'esame ed alla redazione di rapporti intermedi e finali riguardanti la sperimentazione.</p>
---	--

appropriate ICH guidance on trial design, protocol and conduct.

5.5. Trial management, data handling, and record keeping

5.5.1.

The sponsor should utilize appropriately qualified individuals to supervise the overall conduct of the trial, to handle the data, to verify the data, to conduct the statistical analyses, and to prepare the trial reports.

5.5.2.

The sponsor may consider establishing an independent data-monitoring committee (IDMC) to assess the progress of a clinical trial, including the safety data and the critical efficacy endpoints at intervals, and to recommend to the sponsor whether to continue, modify, or stop a trial. The IDMC should have written operating procedures and maintain written records of all its meetings. 5.5.3. When using electronic trial data handling and/or remote electronic trial data systems, the sponsor should:

a) Ensure and document that the electronic data processing system(s) conforms to the sponsor's established requirements for completeness, accuracy, reliability, and consistent intended performance (i.e. validation).

ADDENDUM

The sponsor should base their approach to validation of such systems on a risk assessment that takes into consideration the intended use of the system and the potential of the system to affect human subject protection and reliability of trial results.

b) Maintains SOPs for using these systems.

ADDENDUM

The SOPs should cover system setup, installation, and use. The SOPs should describe system validation and functionality testing, data collection and handling, system maintenance, system security measures, change control, data backup, recovery, contingency planning, and decommissioning. The responsibilities of the sponsor, investigator, and other parties with respect to the use of these computerized systems should be clear, and the users should be provided with training in their use.

c) Ensure that the systems are designed to permit data changes in such a way that the data changes are

5.5 Gestione dello Studio, Gestione dei Dati e Conservazione della Documentazione

5.5.1.

Lo sponsor deve avvalersi di personale qualificato per la supervisione dell'effettuazione della sperimentazione, della gestione e verifica dei dati, per lo svolgimento di analisi statistiche e per la preparazione di rapporti sulla sperimentazione.

5.5.2.

Lo sponsor può prendere in considerazione l'istituzione di un comitato indipendente per il monitoraggio dei dati (IDMC) per valutare l'andamento di una sperimentazione clinica, ivi inclusi i dati relativi alla sicurezza e gli esiti di efficacia critici ad intervalli idonei, e consigli lo sponsor su proseguire, modificare o interrompere una sperimentazione. L'IDMC deve disporre di procedure scritte e conservare registrazioni scritte di tutte le sue riunioni.

5.5.3 Qualora si avvalga di sistemi elettronici di elaborazione dei dati e/o sistemi di inserimento a distanza per la gestione dei dati relativi alla sperimentazione, lo sponsor deve:

a) Garantire e documentare che il sistema elettronico per l'elaborazione dei dati sia conforme ai requisiti di completezza, precisione, affidabilità stabiliti dallo sponsor e che questi siano conformi alle caratteristiche prefissate (cioè Validazione).

ADDENDUM

Lo sponsor dovrebbe basare il proprio approccio alla convalida di tali sistemi su una valutazione del rischio che tenga in considerazione l'uso previsto del sistema e il potenziale del sistema di influenzare la protezione dei soggetti umani e l'affidabilità dei risultati degli studi.

b) Predisporre SOP per l'utilizzazione di questi sistemi.

ADDENDUM

Le SOP dovrebbero coprire l'installazione del sistema, l'installazione e l'uso. Le SOP devono descrivere la convalida del sistema e il test della funzionalità, la raccolta e la gestione dei dati, la manutenzione del sistema, le misure di sicurezza del sistema, il controllo delle modifiche, il backup dei dati, il ripristino, la pianificazione di emergenza e la dismissione. Le responsabilità dello sponsor, dello sperimentatore e di altre parti rispetto all'uso di questi sistemi informatici

documented and that there is no deletion of entered data (i.e. maintain an audit trail, data trail, edit trail).

d) Maintain a security system that prevents unauthorized access to the data.

e) Maintain a list of the individuals who are authorized to make data changes (see 4.1.5 and 4.9.3).

f) Maintain adequate backup of the data.

g) Safeguard the blinding, if any (e.g. maintain the blinding during data entry and processing).

ADDENDUM

h) Ensure the integrity of the data including any data that describe the context, content, and structure. This is particularly important when making changes to the computerized systems, such as software upgrades or migration of data.

5.5.4.
If data are transformed during processing, it should always be possible to compare the original data and observations with the processed data.

5.5.5.
The sponsor should use an unambiguous subject identification code (see 1.58) that allows identification of all the data reported for each subject.

5.5.6.
The sponsor, or other owners of the data, should retain all of the sponsor- specific essential documents pertaining to the trial (see 8. Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial).

5.5.7.
The sponsor should retain all sponsor-specific essential documents in conformance with the applicable regulatory requirement(s) of the country(ies) where the product is approved, and/or where the sponsor intends to apply for approval(s).

5.5.8.
If the sponsor discontinues the clinical development of an investigational product (i.e. for any or all indications, routes of administration, or dosage forms), the sponsor should maintain all sponsor-specific essential documents for at least 2 years after formal discontinuation or in conformance with the applicable regulatory requirement(s).

5.5.9.
If the sponsor discontinues the clinical development of an investigational product, the sponsor should notify all

dovrebbero essere chiare e gli utenti dovrebbero ricevere una formazione sul loro utilizzo.

c) Assicurarsi che i sistemi siano tali da permettere solo modifiche dei dati documentabili e che non vi sia cancellazione alcuna dei dati immessi nel sistema (cioè predisporre un “tracciato di verifica” ed una traccia dei dati e delle correzioni).

d) Predisporre un sistema di sicurezza che impedisca l’accesso non autorizzato ai dati.

e) Conservare un elenco delle persone autorizzate ad apportare modifiche ai dati (vedi 4.1.5 e 4.9.3)

f) Conservare un adeguato sostegno dei dati.

g) Salvaguardare l’eventuale occultamento (es. mantenere l’occultamento durante l’immissione e l’elaborazione dei dati).

ADDENDUM

(h) Garantire l’integrità dei dati, compresi eventuali dati che descrivono il contesto, il contenuto e la struttura. Ciò è particolarmente importante quando si apportano modifiche ai sistemi informatizzati, come aggiornamenti software o migrazione di dati.

5.5.4.
Qualora i dati vengano modificati durante l’elaborazione, deve essere sempre possibile confrontare le osservazioni ed i dati originali con quelli elaborati.

5.5.5.
Lo sponsor deve utilizzare un codice di identificazione univoco (vedi 1.58) che permetta l’identificazione di tutti i dati riportati per ogni soggetto.

5.5.6.
Lo sponsor, o tutti coloro in possesso di dati, devono conservare tutti i documenti essenziali specifici dello sponsor relativi alla sperimentazione (vedi 8. Documenti Essenziali per la Conduzione di uno Studio Clinico).

5.5.7.
Lo sponsor deve conservare tutti i documenti essenziali specifici dello sponsor stesso conformemente a quanto stabilito dalle disposizioni normative applicabili nella nazione in cui il prodotto è stato approvato e/o dove lo sponsor intende presentare domanda di autorizzazione.

5.5.8.
Qualora interrompa lo sviluppo clinico di un prodotto in sperimentazione (cioè per quanto riguarda alcune o tutte le indicazioni, le vie di somministrazione o le forme farmaceutiche), lo sponsor deve conservare tutti i

the trial investigators/institutions and all the regulatory authorities.

5.5.10.

Any transfer of ownership of the data should be reported to the appropriate authority(ies), as required by the applicable regulatory requirement(s).

5.5.11.

The sponsor specific essential documents should be retained until at least 2 years after the last approval of a marketing application in an ICH region and until there are no pending or contemplated marketing applications in an ICH region or at least 2 years have elapsed since the formal discontinuation of clinical development of the investigational product. These documents should be retained for a longer period however if required by the applicable regulatory requirement(s) or if needed by the sponsor.

5.5.12.

The sponsor should inform the investigator(s)/institution(s) in writing of the need for record retention and should notify the investigator(s)/institution(s) in writing when the trial related records are no longer needed.

5.6. Investigator selection

5.6.1.

The sponsor is responsible for selecting the investigator(s)/institution(s). Each investigator should be qualified by training and experience and should have adequate resources (see 4.1, 4.2) to properly conduct the trial for which the investigator is selected. If organization of a coordinating committee and/or selection of coordinating investigator(s) are to be utilized in multicentre trials, their organization and/or selection are the sponsor's responsibility.

5.6.2.

Before entering an agreement with an investigator/institution to conduct a trial, the sponsor should provide the investigator(s)/institution(s) with the protocol and an up-to-date Investigator's Brochure,

documenti essenziali specifici dello sponsor per almeno due anni dalla formale interruzione o conformemente a quanto stabilito dalle disposizioni normative applicabili.

5.5.9.

Qualora interrompa lo sviluppo clinico di un prodotto in sperimentazione, lo sponsor deve informare tutti gli sperimentatori/istituzioni impegnati nella sperimentazione e tutte le autorità regolatorie.

5.5.10.

Qualsiasi trasferimento di proprietà dei dati deve essere notificato alle autorità competenti conformemente a quanto stabilito dalle disposizioni normative applicabili.

5.5.11.

I documenti essenziali specifici dello sponsor devono essere conservati per almeno due 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 due anni dalla interruzione formale dello sviluppo clinico del prodotto in studio.

Tuttavia, tali documenti devono essere conservati più a lungo se così è stato stabilito dalle disposizioni normative applicabili o qualora ne abbia bisogno lo sponsor.

5.5.12.

Lo sponsor deve informare lo sperimentatore/istituzione per iscritto della necessità di conservare la documentazione e deve comunicare per iscritto allo sperimentatore/istituzione quando le documentazioni relative alla sperimentazione non gli siano più necessarie.

5.6 Selezione dello Sperimentatore

5.6.1.

Lo sponsor è responsabile della selezione dello sperimentatore/istituzione. Ogni sperimentatore deve essere qualificato, per preparazione ed esperienza e deve possedere le risorse necessarie (vedi 4.1, 4.2) per poter condurre adeguatamente la sperimentazione per la quale è stato selezionato. Qualora si organizzi un comitato di coordinamento e/o si proceda alla selezione di uno sperimentatore coordinatore in sperimentazioni multicentriche, l'organizzazione e/o la selezione e di competenza dello sponsor.

5.6.2.

Prima di sottoscrivere un accordo con uno sperimentatore/istituzione per la effettuazione di una

<p>and should provide sufficient time for the investigator/institution to review the protocol and the information provided.</p> <p>5.6.3. The sponsor should obtain the investigator's/institution's agreement:</p> <p>a) to conduct the trial in compliance with GCP, with the applicable regulatory requirement(s) (see 4.1.3), and with the protocol agreed to by the sponsor and given approval/favourable opinion by the IRB/IEC (see 4.5.1);</p> <p>b) to comply with procedures for data recording/reporting;</p> <p>c) to permit monitoring, auditing and inspection (see 4.1.4) and</p> <p>d) to retain the trial related essential documents until the sponsor informs the investigator/institution these documents are no longer needed (see 4.9.4 and 5.5.12).</p> <p>The sponsor and the investigator/institution should sign the protocol, or an alternative document, to confirm this agreement.</p> <p>5.7. Allocation of responsibilities Prior to initiating a trial, the sponsor should define, establish, and allocate all trial- related duties and functions.</p> <p>5.8. Compensation to subjects and investigators</p> <p>5.8.1. If required by the applicable regulatory requirement(s), the sponsor should provide insurance or should indemnify (legal and financial coverage) the investigator/the institution against claims arising from the trial, except for claims that arise from malpractice and/or negligence.</p> <p>5.8.2. The sponsor's policies and procedures should address the costs of treatment of trial subjects in the event of trial-related injuries in accordance with the applicable regulatory requirement(s).</p> <p>5.8.3. When trial subjects receive compensation, the method and manner of compensation should comply with applicable regulatory requirement(s).</p>	<p>sperimentazione, lo sponsor deve fornire allo sperimentatore/istituzione il protocollo e la versione aggiornata del Dossier per lo Sperimentatore e deve lasciare allo stesso il tempo necessario per esaminare il protocollo e tutte le informazioni fornite.</p> <p>5.6.3. Lo sponsor deve ottenere l'accordo dello sperimentatore/istituzione su:</p> <p>a) effettuare la sperimentazione conformemente a quanto stabilito dalla GCP, dalle disposizioni normative applicabili (vedi 4.1.3) e dal protocollo concordato con lo sponsor e che ha ricevuto approvazione/parere favorevole dall'IRB/IEC (vedi 4.5.1);</p> <p>b) rispettare le procedure in materia di registrazione/trasmissione dei dati;</p> <p>c) permettere il monitoraggio, la verifica e le ispezioni (vedi 4.1.4) e</p> <p>d) conservare i documenti essenziali riguardanti la sperimentazione fino a quando lo sponsor non informi lo sperimentatore/istituzione che tale documentazione non gli è più necessaria (vedi 4.9.4 e 5.5.12).</p> <p>Lo sponsor e lo sperimentatore/istituzione devono firmare il protocollo o un documento alternativo al fine di confermare tale accordo.</p> <p>5.7 Attribuzione delle Responsabilità Prima di dare inizio ad uno studio, lo sponsor deve definire, stabilire e ripartire tutti gli obblighi e le funzioni relativi alla sperimentazione stessa.</p> <p>5.8 Indennizzo per i Soggetti e per gli Sperimentatori</p> <p>5.8.1. Lo sponsor deve, se stabilito dalle disposizioni normative applicabili, provvedere ad assicurare o a garantire (mediante copertura legale e finanziaria) lo sperimentatore/istituzione contro richieste di indennizzo derivanti dalla conduzione della sperimentazione, con l'esclusione di quei reclami imputabili a imperizia, imprudenza e/o negligenza.</p> <p>5.8.2. Le polizze e le procedure assicurative dello sponsor devono contemplare, secondo quanto stabilito dalle disposizioni normative applicabili, i costi per il trattamento medico dei soggetti sottoposti a sperimentazione qualora si verificassero complicanze causate dalla sperimentazione.</p>
---	--

<p>5.9. Financing The financial aspects of the trial should be documented in an agreement between the sponsor and the investigator/institution.</p> <p>5.10. Notification/submission to regulatory authority(ies) Before initiating the clinical trial(s), the sponsor (or the sponsor and the investigator, if required by the applicable regulatory requirement(s)) should submit any required application(s) to the appropriate authority(ies) for review, acceptance, and/or permission (as required by the applicable regulatory requirement(s)) to begin the trial(s). Any notification/submission should be dated and contain sufficient information to identify the protocol.</p> <p>5.11. Confirmation of review by IRB/IEC 5.11.1. The sponsor should obtain from the investigator/institution: a) The name and address of the investigator's/institution's IRB/IEC. b) A statement obtained from the IRB/IEC that it is organized and operates according to GCP and the applicable laws and regulations. c) Documented IRB/IEC approval/favourable opinion and, if requested by the sponsor, a current copy of protocol, written informed consent form(s) and any other written information to be provided to subjects, subject recruiting procedures, and documents related to payments and compensation available to the subjects, and any other documents that the IRB/IEC may have requested. 5.11.2. If the IRB/IEC conditions its approval/favourable opinion upon change(s) in any aspect of the trial, such as modification(s) of the protocol, written informed</p>	<p>5.8.3. Quando i soggetti dello studio ricevono l'indennizzo spettante loro, il metodo e le modalita di pagamento dovranno essere conformi a quanto stabilito dalle disposizioni normative applicabili.</p> <p>5.9 Accordi Finanziari Gli aspetti finanziari riguardanti la sperimentazione devono essere documentate in un accordo sottoscritto tra lo sponsor e lo sperimentatore/istituzione.</p> <p>5.10 Notifica/Domanda di Autorizzazione alle Autorita Regolatorie Prima di dare inizio alla sperimentazione clinica lo sponsor (o lo sponsor ed lo sperimentatore, se stabilito dalle disposizioni normative applicabili) deve sottoporre tutte le richieste necessarie all'attenzione delle autorita regolatorie affinche queste possano esaminarla, accettarla e/o dare l'autorizzazione ad iniziare la sperimentazione, secondo quanto richiesto dalle disposizioni normative applicabili. Qualsiasi notifica/presentazione deve essere datata e deve contenere le informazioni sufficienti per l'identificazione del protocollo.</p> <p>5.11 Conferma della Revisione da parte dell'IRB/IEC 5.11.1. Lo sponsor deve ottenere dallo sperimentatore/istituzione: a) Il nome e l'indirizzo dell'IRB/IEC dello sperimentatore/istituzione. b) La dichiarazione emessa dall'IRB/IEC riguardo alla propria conformita, da un punto di vista organizzativo ed operativo, alla GCP, alle leggi e alle disposizioni normative applicabili. c) L'approvazione/opinione favorevole documentata dell'IRB/IEC e, qualora venga richiesto dallo sponsor, una copia del protocollo vigente, il/i modulo/i per il consenso informato scritto e qualsiasi altra informazione scritta da fornire ai soggetti, le procedure per il reclutamento degli stessi, la documentazione relativa ai pagamenti ed ai risarcimenti dei quali possono avvalersi i soggetti e qualsiasi altro documento che l'IRB/IEC possa aver richiesto. 5.11.2.</p>
--	--

<p>consent form and any other written information to be provided to subjects, and/or other procedures, the sponsor should obtain from the investigator/institution a copy of the modification(s) made and the date approval/favourable opinion was given by the IRB/IEC.</p> <p>5.11.3. The sponsor should obtain from the investigator/institution documentation and dates of any IRB/IEC reapprovals/re-evaluations with favourable opinion, and of any withdrawals or suspensions of approval/favourable opinion.</p> <p>5.12. Information on investigational product(s)</p> <p>5.12.1. When planning trials, the sponsor should ensure that sufficient safety and efficacy data from nonclinical studies and/or clinical trials are available to support human exposure by the route, at the dosages, for the duration, and in the trial population to be studied.</p> <p>5.12.2. The sponsor should update the Investigator's Brochure as significant new information becomes available (see 7. Investigator's Brochure).</p> <p>5.13. Manufacturing, packaging, labelling, and coding investigational product(s)</p> <p>5.13.1. The sponsor should ensure that the investigational product(s) (including active comparator(s) and placebo, if applicable) is characterized as appropriate to the stage of development of the product(s), is manufactured in accordance with any applicable GMP, and is coded and labelled in a manner that protects the blinding, if applicable. In addition, the labelling should comply with applicable regulatory requirement(s).</p> <p>5.13.2. The sponsor should determine, for the investigational product(s), acceptable storage temperatures, storage conditions (e.g. protection from light), storage times,</p>	<p>Qualora l'IRB/IEC vincoli la propria approvazione/opinione favorevole alla/e modifica/che di qualsiasi aspetto della sperimentazione, come ad esempio la/e modifica/che del protocollo, del modulo per il consenso informato scritto e qualsiasi altra informazione scritta da fornire ai soggetti e/o altre procedure, lo sponsor deve ottenere dallo sperimentatore/istituzione una copia della/e modifica/che apportata/e e dovrà conoscere la data in cui l'approvazione/opinione favorevole è stata espressa dall'IRB/IEC.</p> <p>5.11.3. Lo sponsor deve ottenere dallo sperimentatore/istituzione la documentazione e le date riguardanti ogni riconferma di approvazione/riesame con opinione favorevole dell'IRB/IEC e di qualsiasi revoca o sospensione dell'approvazione/opinione favorevole.</p> <p>5.12 Informazioni sul/i Prodotto/i in Studio</p> <p>5.12.1. Durante la pianificazione della sperimentazione lo sponsor deve assicurarsi che siano disponibili sufficienti dati di sicurezza ed efficacia ottenuti dagli studi non clinici e/o da sperimentazioni cliniche, che possano sostenere l'idoneità del prodotto alla somministrazione a soggetti umani, ai dosaggi, per la durata e per la popolazione selezionata.</p> <p>5.12.2. Lo sponsor deve aggiornare il Dossier per lo Sperimentatore mano a mano che nuove e rilevanti informazioni si rendano disponibili (vedi 7. Dossier per lo Sperimentatore)</p> <p>5.13 Produzione, Confezionamento, Etichettatura e Codifica del/i Prodotto/i in Studio</p> <p>5.13.1. Lo sponsor deve assicurarsi che il prodotto in sperimentazione (inclusi il principio attivo di confronto ed il placebo, se applicabile) sia caratterizzato in modo appropriato in base allo stadio di sviluppo dello stesso, che sia prodotto conformemente alle GMP applicabili e che sia opportunamente codificato ed etichettato in modo da preservare l'eventuale cecità, se applicabile. Inoltre, l'etichettatura deve essere conforme alle disposizioni normative applicabili.</p>
---	---

reconstitution fluids and procedures, and devices for product infusion, if any. The sponsor should inform all involved parties (e.g. monitors, investigators, pharmacists, storage managers) of these determinations.

5.13.3.

The investigational product(s) should be packaged to prevent contamination and unacceptable deterioration during transport and storage.

5.13.4.

In blinded trials, the coding system for the investigational product(s) should include a mechanism that permits rapid identification of the product(s) in case of a medical emergency, but does not permit undetectable breaks of the blinding.

5.13.5.

If significant formulation changes are made in the investigational or comparator product(s) during the course of clinical development, the results of any additional studies of the formulated product(s) (e.g. stability, dissolution rate, bioavailability) needed to assess whether these changes would significantly alter the pharmacokinetic profile of the product should be available prior to the use of the new formulation in clinical trials.

5.14. Supplying and handling investigational product(s)

5.14.1.

The sponsor is responsible for supplying the investigator(s)/institution(s) with the investigational product(s).

5.14.2.

The sponsor should not supply an investigator/institution with the investigational product(s) until the sponsor obtains all required documentation (e.g. approval/favourable opinion from IRB/IEC and regulatory authority(ies)).

5.14.3.

The sponsor should ensure that written procedures include instructions that the investigator/institution should follow for the handling and storage of investigational product(s) for the trial and documentation thereof. The procedures should address

5.13.2.

Lo sponsor deve stabilire le temperature piu adatte alla conservazione del prodotto in sperimentazione, le modalita di conservazione (ad es. proteggere dalla luce), i tempi di conservazione, i fluidi di ricostituzione e le procedure e gli strumenti per l'infusione se necessari. Lo sponsor deve informare tutte le parti interessate (ad es. addetti al monitoraggio, sperimentatori, farmacisti, persone responsabili della conservazione) di tali modalita.

5.13.3.

Il prodotto in sperimentazione deve essere confezionato in modo tale da impedire la contaminazione e qualunque deterioramento durante il trasporto e la conservazione.

5.13.4.

Negli studi in cieco il sistema di codifica per il prodotto in sperimentazione deve essere dotato di un meccanismo che permetta la rapida identificazione del prodotto in caso di emergenza medica ma che prevenga un'apertura del cieco non rilevabile.

5.13.5.

Qualora, durante lo sviluppo clinico, vengano apportati significativi cambiamenti nella formulazione del prodotto in sperimentazione o nel prodotto di confronto i risultati di ogni studio aggiuntivo del prodotto (es. stabilita, tasso di dissoluzione, biodisponibilita) atti a verificare se questi cambiamenti possano alterare in modo significativo il profilo farmacocinetico del prodotto, devono essere disponibili prima dell'utilizzo della nuova formulazione nelle sperimentazioni cliniche.

5.14 Fornitura e Gestione del/i Prodotto/i in Studio

5.14.1.

Lo sponsor ha la responsabilita di fornire allo sperimentatore/istituzione il prodotto in sperimentazione.

5.14.2.

Lo sponsor non deve procedere alla fornitura del prodotto in sperimentazione allo sperimentatore/istituzione fino a quando non e in possesso della documentazione necessaria (es. approvazione/opinione favorevole da parte dell'IRB/IEC e delle autorita regolatorie).

5.14.3.

adequate and safe receipt, handling, storage, dispensing, retrieval of unused product from subjects, and return of unused investigational product(s) to the sponsor (or alternative disposition if authorized by the sponsor and in compliance with the applicable regulatory requirement(s)).

5.14.4.

The sponsor should:

- a) Ensure timely delivery of investigational product(s) to the investigator(s).
- b) Maintain records that document shipment, receipt, disposition, return, and destruction of the investigational product(s) (see 8. Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial).
- c) Maintain a system for retrieving investigational products and documenting this retrieval (e.g. for deficient product recall, reclaim after trial completion, expired product reclaim).
- d) Maintain a system for the disposition of unused investigational product(s) and for the documentation of this disposition.

5.14.5.

The sponsor should:

- a) Take steps to ensure that the investigational product(s) are stable over the period of use.
- b) Maintain sufficient quantities of the investigational product(s) used in the trials to reconfirm specifications, should this become necessary, and maintain records of batch sample analyses and characteristics. To the extent stability permits, samples should be retained either until the analyses of the trial data are complete or as required by the applicable regulatory requirement(s), whichever represents the longer retention period.

5.15. Record access

5.15.1.

The sponsor should ensure that it is specified in the protocol or other written agreement that the investigator(s)/institution(s) provide direct access to source data/documents for trial-related monitoring, audits, IRB/IEC review, and regulatory inspection.

Lo sponsor deve assicurarsi che le procedure scritte contengano le istruzioni alle quali lo sperimentatore/istituzione deve attenersi per la gestione e la conservazione del prodotto in sperimentazione, e della documentazione relativa. Le procedure devono riguardare un'adeguata e sicura ricezione del prodotto, la gestione, la conservazione, la distribuzione, il recupero del prodotto inutilizzato da parte dei soggetti e la restituzione allo sponsor del prodotto in sperimentazione rimasto inutilizzato (o lo smaltimento alternativo se autorizzato dallo sponsor ed in conformita a quanto stabilito dalle disposizioni normative applicabili).

5.14.4.

Lo sponsor deve:

- a) garantire la puntuale consegna allo sperimentatore del prodotto in sperimentazione.
- b) Conservare i documenti attestanti la spedizione, la ricezione, la sistemazione, il recupero e la distruzione del prodotto in sperimentazione (vedi 8. Documenti Essenziali per la Conduzione di uno Studio Clinico).
- c) Mantenere un sistema per il recupero del prodotto in sperimentazione e documentare tale recupero (es. ritiro per carenze del prodotto, recupero dopo il termine dello studio, ritiro del prodotto scaduto).
- d) Mantenere un sistema per lo smaltimento del prodotto in sperimentazione inutilizzato e per la documentazione di tale smaltimento.

5.14.5.

Lo sponsor deve:

- a) Provvedere a garantire la stabilita del prodotto in sperimentazione durante il periodo di utilizzazione.
- b) Conservare una quantita del prodotto utilizzato nella sperimentazione sufficiente a riconfermare le specifiche del prodotto, qualora necessario, e conservare documentazione delle analisi e delle caratteristiche del lotto del campione. Per quanto la stabilita lo permetta devono essere conservati campioni del prodotto fino a quando l'analisi dei dati della sperimentazione sia ultimata oppure per il periodo stabilito dalle disposizioni normative applicabili, qualora queste richiedono un periodo di conservazione piu lungo.

5.15 Accesso alla Documentazione

5.15.1.

<p>5.15.2. The sponsor should verify that each subject has consented, in writing, to direct access to his/her original medical records for trial-related monitoring, audit, IRB/IEC review, and regulatory inspection.</p> <p>5.16. Safety information</p> <p>5.16.1. The sponsor is responsible for the ongoing safety evaluation of the investigational product(s).</p> <p>5.16.2. The sponsor should promptly notify all concerned investigator(s)/institution(s) and the regulatory authority(ies) of findings that could affect adversely the safety of subjects, impact the conduct of the trial, or alter the IRB/IEC's approval/favourable opinion to continue the trial.</p> <p>5.17. Adverse drug reaction reporting</p> <p>5.17.1. The sponsor should expedite the reporting to all concerned investigator(s)/institutions(s), to the IRB(s)/IEC(s), where required, and to the regulatory authority(ies) of all adverse drug reactions (ADRs) that are both serious and unexpected.</p> <p>5.17.2. Such expedited reports should comply with the applicable regulatory requirement(s) and with the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting.</p> <p>5.17.3. The sponsor should submit to the regulatory authority(ies) all safety updates and periodic reports, as required by applicable regulatory requirement(s).</p> <p>5.18. Monitoring</p> <p>5.18.1. Purpose The purposes of trial monitoring are to verify that:</p>	<p>Lo sponsor deve assicurarsi che nel protocollo o in altro accordo scritto sia specificato che lo sperimentatore/istituzione renda possibile l'accesso diretto ai dati/documenti originali per il monitoraggio, per gli audit, per la revisione da parte dell'IRB/IEC e per l'ispezione da parte delle autorità regolatorie, relativi allo studio.</p> <p>5.15.2. Lo sponsor deve accertarsi che ogni soggetto abbia acconsentito, per iscritto, all'accesso diretto alla propria documentazione clinica originale per il monitoraggio, l'audit, la revisione da parte dell'IRB /IEC e l'ispezione delle autorità regolatorie, relativi allo studio.</p> <p>5.16 Informazioni sulla Sicurezza</p> <p>5.16.1. Lo sponsor è responsabile per la continua valutazione della sicurezza del prodotto in sperimentazione.</p> <p>5.16.2. Lo sponsor deve informare tempestivamente tutti/e gli/le sperimentatori/istituzioni interessati/e e le autorità regolatorie qualora si dovesse scoprire che qualcosa potrebbe pregiudicare la sicurezza dei pazienti o potrebbe avere risvolti negativi sulla conduzione della sperimentazione o indurre l'IRB/IEC a mutare la propria approvazione/opinione favorevole riguardo alla continuazione della sperimentazione.</p> <p>5.17 Segnalazione delle Reazioni Avverse da Farmaci</p> <p>5.17.1. Lo sponsor deve notificare prontamente tutte le reazioni avverse da farmaci (ADRs) serie ed inattese a tutti/e gli/le sperimentatori/istituzioni interessati/e, all'IRB/IEC, quando necessario, ed alle autorità regolatorie.</p> <p>5.17.2. Tali segnalazioni urgenti devono essere conformi alle disposizioni normative applicabili ed attenersi a quanto indicato dalla Linea Guida ICH "Gestione dei dati clinici di sicurezza: Definizioni e Standards per la segnalazione accelerata".</p> <p>5.17.3. Lo sponsor deve sottoporre alle autorità regolatorie tutti gli aggiornamenti sulla sicurezza ed i rapporti periodici secondo quanto stabilito dalle disposizioni normative applicabili.</p>
--	---

- a) The rights and well-being of human subjects are protected.
- b) The reported trial data are accurate, complete, and verifiable from source documents.
- c) The conduct of the trial is in compliance with the currently approved protocol/amendment(s), with GCP, and with the applicable regulatory requirement(s).

5.18.2.

Selection and qualifications of monitors

- a) Monitors should be appointed by the sponsor.
- b) Monitors should be appropriately trained, and should have the scientific and/or clinical knowledge needed to monitor the trial adequately. A monitor's qualifications should be documented.
- c) Monitors should be thoroughly familiar with the investigational product(s), the protocol, written informed consent form and any other written information to be provided to subjects, the sponsor's SOPs, GCP, and the applicable regulatory requirement(s).

5.18.3.

Extent and nature of monitoring

The sponsor should ensure that the trials are adequately monitored. The sponsor should determine the appropriate extent and nature of monitoring. The determination of the extent and nature of monitoring should be based on considerations such as the objective, purpose, design, complexity, blinding, size, and endpoints of the trial. In general there is a need for on-site monitoring, before, during, and after the trial; however in exceptional circumstances the sponsor may determine that central monitoring in conjunction with procedures such as investigators' training and meetings, and extensive written guidance can assure appropriate conduct of the trial in accordance with GCP. Statistically controlled sampling may be an acceptable method for selecting the data to be verified.

ADDENDUM

The sponsor should develop a systematic, prioritized, risk-based approach to monitoring clinical trials. The flexibility in the extent and nature of monitoring described in this section is intended to permit varied approaches that improve the effectiveness and efficiency of monitoring. The sponsor may choose on-site monitoring, a combination of on-site and

5.18 Monitoraggio

5.18.1 Finalità

La finalità del monitoraggio di uno studio è di verificare che:

- a) I diritti e il benessere dei soggetti siano tutelati.
- b) I dati riguardanti la sperimentazione siano accurati, completi e verificabili per mezzo dei documenti originali.
- c) La conduzione della sperimentazione sia conforme a quanto stabilito dal protocollo/emendamenti approvati, alla GCP ed alle disposizioni normative applicabili.

5.18.2.

Selezione e Qualifiche dei Responsabili del Monitoraggio

- a) I responsabili del monitoraggio devono essere nominati dallo sponsor.
- b) I responsabili del monitoraggio devono essere addestrati in modo appropriato e devono avere la conoscenza scientifica e/o clinica richiesta per monitorare la sperimentazione adeguatamente. Le qualifiche degli addetti devono essere documentate.
- c) I responsabili del monitoraggio devono possedere un'approfondita conoscenza del prodotto in sperimentazione, del protocollo, del modulo per il consenso informato scritto, di ogni altra informazione scritta destinata ai soggetti, delle SOP dello sponsor, della GCP e delle disposizioni normative applicabili.

5.18.3.

Estensione e Tipo di Monitoraggio

Lo sponsor deve assicurare che le sperimentazioni vengano adeguatamente monitorate. Lo sponsor deve stabilire l'estensione ed il tipo di monitoraggio. L'estensione ed il tipo di monitoraggio devono basarsi su considerazioni quali l'obiettivo, la finalità, la progettazione, la complessità, l'occultamento, la dimensione campionaria e gli esiti dello studio. Generalmente vi è la necessità di svolgere un monitoraggio in loco prima, durante e dopo la sperimentazione. Tuttavia in particolari circostanze lo sponsor può stabilire che il monitoraggio centralizzato in associazione a procedure quali l'addestramento e le riunioni degli sperimentatori, la disponibilità di esaurienti istruzioni scritte possano garantire la corretta conduzione della sperimentazione nel rispetto della GCP. La

<p>centralized monitoring, or, where justified, centralized monitoring. The sponsor should document the rationale for the chosen monitoring strategy (e.g., in the monitoring plan).</p> <p>On-site monitoring is performed at the sites at which the clinical trial is being conducted. Centralized monitoring is a remote evaluation of accumulating data, performed in a timely manner, supported by appropriately qualified and trained persons (e.g., data managers, biostatisticians).</p> <p>Centralized monitoring processes provide additional monitoring capabilities that can complement and reduce the extent and/or frequency of on-site monitoring and help distinguish between reliable data and potentially unreliable data.</p> <p>Review, that may include statistical analyses, of accumulating data from centralized monitoring can be used to:</p> <ul style="list-style-type: none">a) identify missing data, inconsistent data, data outliers, unexpected lack of variability and protocol deviations.b) examine data trends such as the range, consistency, and variability of data within and across sites.c) evaluate for systematic or significant errors in data collection and reporting at a site or across sites; or potential data manipulation or data integrity problems.d) analyze site characteristics and performance metrics.e) select sites and/or processes for targeted on-site monitoring. <p>5.18.4. Monitor's responsibilities</p> <p>The monitor(s) in accordance with the sponsor's requirements should ensure that the trial is conducted and documented properly by carrying out the following activities when relevant and necessary to the trial and the trial site:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Acting as the main line of communication between the sponsor and the investigator.b) Verifying that the investigator has adequate qualifications and resources (see 4.1, 4.2, 5.6) and remain adequate throughout the trial period, that facilities, including laboratories, equipment, and staff, are adequate to safely and properly conduct the trial and remain adequate throughout the trial period.c) Verifying, for the investigational product(s):<ul style="list-style-type: none">i. That storage times and conditions are acceptable, and that supplies are sufficient throughout the trial.	<p>campionatura statisticamente controllata puo rivelarsi un metodo accettabile per la selezione dei dati da verificare.</p> <p>ADDENDUM</p> <p>Lo sponsor dovrebbe sviluppare un approccio sistematico, prioritario, basato sul rischio per monitorare gli studi clinici. La flessibilità nella portata e nella natura del monitoraggio descritto in questa sezione ha lo scopo di consentire diversi approcci che migliorano l'efficacia e l'efficienza del monitoraggio. Lo sponsor può scegliere il monitoraggio in loco, una combinazione di monitoraggio in loco e centralizzato o, ove giustificato, di monitoraggio centralizzato. Lo sponsor dovrebbe documentare le motivazioni alla base della strategia di monitoraggio scelta (ad esempio, nel piano di monitoraggio).</p> <p>Il monitoraggio in loco viene eseguito nei siti in cui viene condotto lo studio clinico. Il monitoraggio centralizzato è una valutazione remota dell'accumulo di dati, eseguita in modo tempestivo, supportata da persone adeguatamente qualificate e formate (ad esempio, responsabili dei dati, biostatisti).</p> <p>I processi di monitoraggio centralizzati forniscono funzionalità di monitoraggio aggiuntive che possono integrare e ridurre l'estensione e / o la frequenza del monitoraggio in loco e aiutare a distinguere tra dati affidabili e dati potenzialmente inaffidabili.</p> <p>La revisione, che può includere analisi statistiche, dell'accumulo di dati dal monitoraggio centralizzato può essere utilizzata per:</p> <ul style="list-style-type: none">(a) identificare i dati mancanti, i dati incoerenti, i dati anomali, l'inattesa mancanza di variabilità e le deviazioni del protocollo.(b) esaminare le tendenze dei dati come l'intervallo, la coerenza e la variabilità dei dati all'interno e tra i siti.(c) valutare errori sistematici o significativi nella raccolta e segnalazione di dati in un sito o tra siti; o potenziale manipolazione dei dati o problemi di integrità dei dati.(d) analizzare le caratteristiche del sito e le metriche sul rendimento.(e) selezionare siti e / o processi per il monitoraggio mirato sul posto. <p>5.18.4 Responsabilità del Monitor</p> <p>Il responsabile del monitoraggio deve garantire, conformemente alle richieste dello sponsor, che la sperimentazione venga condotta e documentata in modo appropriato tramite l'espletamento delle seguenti</p>
--	---

<p>ii. That the investigational product(s) are supplied only to subjects who are eligible to receive it and at the protocol specified dose(s).</p> <p>iii. That subjects are provided with necessary instruction on properly using, handling, storing, and returning the investigational product(s).</p> <p>iv. That the receipt, use, and return of the investigational product(s) at the trial sites are controlled and documented adequately.</p> <p>v. That the disposition of unused investigational product(s) at the trial sites complies with applicable regulatory requirement(s) and is in accordance with the sponsor.</p> <p>d) Verifying that the investigator follows the approved protocol and all approved amendment(s), if any.</p> <p>e) Verifying that written informed consent was obtained before each subject's participation in the trial.</p> <p>f) Ensuring that the investigator receives the current Investigator's Brochure, all documents, and all trial supplies needed to conduct the trial properly and to comply with the applicable regulatory requirement(s).</p> <p>g) Ensuring that the investigator and the investigator's trial staff are adequately informed about the trial.</p> <p>h) Verifying that the investigator and the investigator's trial staff are performing the specified trial functions, in accordance with the protocol and any other written agreement between the sponsor and the investigator/institution, and have not delegated these functions to unauthorized individuals.</p> <p>i) Verifying that the investigator is enrolling only eligible subjects.</p> <p>j) Reporting the subject recruitment rate.</p> <p>k) Verifying that source documents and other trial records are accurate, complete, kept up-to-date and maintained.</p> <p>l) Verifying that the investigator provides all the required reports, notifications, applications, and submissions, and that these documents are accurate, complete, timely, legible, dated, and identify the trial.</p> <p>m) Checking the accuracy and completeness of the CRF entries, source documents and other trial-related records against each other. The monitor specifically should verify that:</p>	<p>attività, se pertinenti e necessarie per la sperimentazione e la sede della stessa:</p> <p>a) Agire da principale tramite per la comunicazione tra sponsor e sperimentatore.</p> <p>b) Verificare che lo sperimentatore sia in possesso di qualifiche e risorse adeguate (vedi 4.1, 4.2, 5.6) e che queste rimangano tali durante l'intero periodo della sperimentazione; che le strutture, ivi compresi i laboratori, le strumentazioni ed il personale siano idonei alla conduzione sicura ed appropriata della sperimentazione e che siano mantenuti adeguati durante l'intero periodo della sperimentazione.</p> <p>c) Verificare, per il prodotto in sperimentazione, che:</p> <p>i) i tempi e le condizioni di conservazione siano accettabili e che le forniture siano sufficienti per la durata della sperimentazione.</p> <p>ii) il prodotto in sperimentazione venga somministrato solo a soggetti in possesso dei requisiti necessari all'assunzione e secondo il dosaggio specificato nel protocollo.</p> <p>iii) vengano fornite ai soggetti le necessarie istruzioni perche possano correttamente utilizzare, gestire, conservare e restituire il prodotto in sperimentazione.</p> <p>iv) il ricevimento, l'utilizzo e la restituzione del prodotto presso le sedi di sperimentazione siano controllati e documentati in modo adeguato.</p> <p>v) lo smaltimento del prodotto in sperimentazione inutilizzato, presso le sedi di sperimentazione, sia conforme alle disposizioni normative applicabili e alle direttive dello sponsor.</p> <p>d) Verificare che lo sperimentatore segua il protocollo approvato e tutti gli eventuali emendamenti approvati.</p> <p>e) Verificare che sia stato ottenuto il consenso informato scritto prima della partecipazione di ogni soggetto alla sperimentazione.</p> <p>f) Garantire che lo sperimentatore riceva la stesura piu recente del Dossier dello Sperimentatore, tutta la documentazione e tutte le forniture necessarie ad un corretto svolgimento della sperimentazione stessa in conformita alle disposizioni normative applicabili.</p> <p>g) Garantire che lo sperimentatore e lo staff della sperimentazione siano adeguatamente informati sulla stessa.</p> <p>h) Verificare che lo sperimentatore e lo staff della sperimentazione stiano adempiendo le funzioni</p>
--	---

<p>i. The data required by the protocol are reported accurately on the CRFs and are consistent with the source documents.</p> <p>ii. Any dose and/or therapy modifications are well documented for each of the trial subjects.</p> <p>iii. Adverse events, concomitant medications and intercurrent illnesses are reported in accordance with the protocol on the CRFs.</p> <p>iv. Visits that the subjects fail to make, tests that are not conducted, and examinations that are not performed are clearly reported as such on the CRFs.</p> <p>v. All withdrawals and dropouts of enrolled subjects from the trial are reported and explained on the CRFs.</p> <p>n) Informing the investigator of any CRF entry error, omission, or illegibility. The monitor should ensure that appropriate corrections, additions, or deletions are made, dated, explained (if necessary), and initialled by the investigator or by a member of the investigator's trial staff who is authorized to initial CRF changes for the investigator. This authorization should be documented.</p> <p>o) Determining whether all adverse events (AEs) are appropriately reported within the time periods required by GCP, the protocol, the IRB/IEC, the sponsor, and the applicable regulatory requirement(s).</p> <p>p) Determining whether the investigator is maintaining the essential documents (see 8. Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial).</p> <p>q) Communicating deviations from the protocol, SOPs, GCP, and the applicable regulatory requirements to the investigator and taking appropriate action designed to prevent recurrence of the detected deviations.</p> <p>5.18.5. Monitoring procedures</p> <p>The monitor(s) should follow the sponsor's established written SOPs as well as those procedures that are specified by the sponsor for monitoring a specific trial.</p> <p>5.18.6. Monitoring report</p> <p>a) The monitor should submit a written report to the sponsor after each trial- site visit or trial-related communication.</p> <p>b) Reports should include the date, site, name of the monitor, and name of the investigator or other individual(s) contacted.</p> <p>c) Reports should include a summary of what the monitor reviewed and the monitor's statements</p>	<p>specificate conformemente al protocollo e secondo qualsiasi altro accordo scritto intercorso tra lo sponsor e lo sperimentatore/istituzione e che non abbiano delegato queste funzioni a individui non autorizzati.</p> <p>i) Verificare che lo sperimentatore stia reclutando solo soggetti idonei.</p> <p>j) Notificare il ritmo di reclutamento dei soggetti.</p> <p>k) Verificare che i documenti originali e altre registrazioni della sperimentazione siano accurati, completi, costantemente aggiornati e conservati.</p> <p>l) Verificare che lo sperimentatore fornisca tutti i rapporti, le notifiche, le richieste e le presentazioni necessarie e che questi documenti siano accurati, completi, tempestivi, leggibili, datati e che permettano l'identificazione della sperimentazione.</p> <p>m) Accertare la precisione e la completezza delle registrazioni nelle CRF, nei documenti originali e in altri documenti relativi alla sperimentazione confrontandoli fra loro. In particolare, il responsabile del monitoraggio deve verificare che:</p> <p>i) I dati richiesti dal protocollo vengano registrati in modo accurato nelle CRF e che siano consistenti con i documenti originali.</p> <p>ii) Qualsiasi modifica nel dosaggio e/o nella terapia sia ben documentata per ogni soggetto dello studio.</p> <p>iii) Tutti gli eventi avversi, la medicazioni concomitanti e le malattie intercorrenti vengano riportate in accordo con il protocollo nelle CRF.</p> <p>iv) Le visite alle quali il soggetto non si sottopone, i test non compiuti e gli esami non effettuati, siano chiaramente riportati come tali nelle CRF.</p> <p>v) Qualsiasi rinuncia o abbandono della sperimentazione da parte di soggetti reclutati venga riportato e giustificato nelle CRF.</p> <p>n) Informare lo sperimentatore di qualsiasi errore, omissione o illeggibilità delle registrazioni nelle CRF. Il responsabile del monitoraggio deve garantire che le correzioni, aggiunte o cancellature siano eseguite in modo appropriato, siano datate e spiegate (se necessario) e che siano firmate dallo sperimentatore o da un membro dello staff partecipante alla sperimentazione autorizzato a sottoscrivere cambiamenti nella CRF in vece dello sperimentatore. Questa autorizzazione deve essere documentata.</p> <p>o) Stabilire se tutti gli eventi avversi (AEs) siano</p>
--	--

concerning the significant findings/facts, deviations and deficiencies, conclusions, actions taken or to be taken and/or actions recommended to secure compliance.
d) The review and follow-up of the monitoring report with the sponsor should be documented by the sponsor's designated representative.

ADDENDUM

e) Reports of on-site and/or centralized monitoring should be provided to the sponsor (including appropriate management and staff responsible for trial and site oversight) in a timely manner for review and follow up. Results of monitoring activities should be documented in sufficient detail to allow verification of compliance with the monitoring plan. Reporting of centralized monitoring activities should be regular and may be independent from site visits.

ADDENDUM

5.18.7. Monitoring plan

The sponsor should develop a monitoring plan that is tailored to the specific human subject protection and data integrity risks of the trial. The plan should describe the monitoring strategy, the monitoring responsibilities of all the parties involved, the various monitoring methods to be used, and the rationale for their use. The plan should also emphasize the monitoring of critical data and processes. Particular attention should be given to those aspects that are not routine clinical practice and that require additional training. The monitoring plan should reference the applicable policies and procedures.

documentati in modo appropriato nei termini di tempo richiesti dalla GCP, dal protocollo, dal IRB/IEC, dallo sponsor e dalle disposizioni normative applicabili.
p) Stabilire se lo sperimentatore stia conservando i documenti essenziali (vedi 8. Documenti Essenziali per la Conduzione di uno Studio Clinico).

q) Comunicare allo sperimentatore il mancato rispetto del protocollo, delle SOP, della GCP e delle disposizioni normative applicabili ed agire nel modo piu adatto per prevenire il ripetersi delle deviazioni rilevate.

5.18.5 Procedure di Monitoraggio

Il responsabile del monitoraggio deve seguire le SOP scritte e stabilite dallo sponsor cosi come le procedure che sono indicate specificamente dallo sponsor per il monitoraggio di una data sperimentazione.

5.18.6 Rapporto di Monitoraggio

a) Il responsabile del monitoraggio deve sottoporre allo sponsor un rapporto scritto dopo ogni visita alla sede della sperimentazione o dopo ogni comunicazione riguardante la sperimentazione stessa.

b) I rapporti devono indicare la data, la sede, il nome del responsabile del monitoraggio ed il nome dello sperimentatore o di altre persone contattate.

c) I rapporti devono comprendere un riassunto di cio che il responsabile del monitoraggio ha controllato e le sue osservazioni riguardanti dati/fatti significativi, deviazioni, carenze, conclusioni, provvedimenti intrapresi o da intraprendere e/o provvedimenti raccomandati per garantire conformita.

d) La revisione e il seguito al rapporto di monitoraggio devono essere documentati dai rappresentanti designati dallo sponsor.

ADDENDUM

(e) Le relazioni di monitoraggio in loco e / o centralizzato dovrebbero essere fornite allo sponsor (inclusa la gestione appropriata e il personale responsabile per la verifica e la supervisione del sito) in modo tempestivo per la revisione e il follow-up. I risultati delle attività di monitoraggio dovrebbero essere documentati in modo sufficientemente dettagliato per consentire la verifica della conformità con il piano di monitoraggio. La segnalazione delle attività di monitoraggio centralizzato dovrebbe essere regolare e potrebbe essere indipendente dalle visite in loco.

ADDENDUM

<p>5.19. Audit If or when sponsors perform audits, as part of implementing quality assurance, they should consider:</p> <p>5.19.1. Purpose The purpose of a sponsor's audit, which is independent of and separate from routine monitoring or quality control functions, should be to evaluate trial conduct and compliance with the protocol, SOPs, GCP, and the applicable regulatory requirements.</p> <p>5.19.2. Selection and qualification of auditors a) The sponsor should appoint individuals, who are independent of the clinical trials/systems, to conduct audits. b) The sponsor should ensure that the auditors are qualified by training and experience to conduct audits properly. An auditor's qualifications should be documented.</p> <p>5.19.3. Auditing procedures a) The sponsor should ensure that the auditing of clinical trials/systems is conducted in accordance with the sponsor's written procedures on what to audit, how to audit, the frequency of audits, and the form and content of audit reports. b) The sponsor's audit plan and procedures for a trial audit should be guided by the importance of the trial to submissions to regulatory authorities, the number of subjects in the trial, the type and complexity of the trial, the level of risks to the trial subjects, and any identified problem(s). c) The observations and findings of the auditor(s) should be documented. d) To preserve the independence and value of the audit function, the regulatory authority(ies) should not</p>	<p>5.18.7 Piano di monitoraggio Lo sponsor dovrebbe sviluppare un piano di monitoraggio che sia adattato alla protezione specifica dei soggetti umani e ai rischi di integrità dei dati della sperimentazione. Il piano dovrebbe descrivere la strategia di monitoraggio, le responsabilità di monitoraggio di tutte le parti coinvolte, i vari metodi di monitoraggio da utilizzare e le motivazioni per il loro utilizzo. Il piano dovrebbe anche sottolineare il monitoraggio dei dati e dei processi critici. Particolare attenzione dovrebbe essere data a quegli aspetti che non sono una pratica clinica di routine e che richiedono una formazione aggiuntiva. Il piano di monitoraggio dovrebbe fare riferimento alle politiche e alle procedure applicabili.</p> <p>5.19 Verifica Qualora lo sponsor dovesse eseguire una verifica, come parte integrante della assicurazione della qualità, deve tenere in considerazione:</p> <p>5.19.1 Finalità La finalità di una verifica, indipendente e separata dal monitoraggio o dalle funzioni di controllo di qualità usuali, deve consistere nella valutazione della conduzione della sperimentazione e dell'osservanza del protocollo, delle SOP, della GCP e delle disposizioni normative applicabili.</p> <p>5.19.2 Selezione e Qualifiche dei Responsabili delle Verifiche a) Lo sponsor deve incaricare, per la conduzione delle verifiche, individui che siano indipendenti dai studi/sistemi clinici. b) Lo sponsor deve garantire che i responsabili delle verifiche siano qualificati per addestramento ed esperienza per una conduzione appropriata delle verifiche. Le qualifiche relative devono essere documentate.</p> <p>5.19.3 Procedure di Verifica a) Lo sponsor deve garantire che la verifica di studi/sistemi clinici sia condotta secondo le procedure scritte dello sponsor riguardo a ciò che deve essere verificato, a come verificarlo, alla frequenza delle verifiche e alla forma ed il contenuto dei rapporti degli addetti alla verifica. b) Il piano e le procedure di verifica dello sponsor per una sperimentazione devono essere dettate dall'importanza</p>
---	--

routinely request the audit reports. Regulatory authority(ies) may seek access to an audit report on a case by case basis when evidence of serious GCP non-compliance exists, or in the course of legal proceedings.
e) When required by applicable law or regulation, the sponsor should provide an audit certificate.

5.20. Noncompliance

5.20.1.

Noncompliance with the protocol, SOPs, GCP, and/or applicable regulatory requirement(s) by an investigator/institution, or by member(s) of the sponsor's staff should lead to prompt action by the sponsor to secure compliance.

ADDENDUM

If noncompliance that significantly affects or has the potential to significantly affect human subject protection or reliability of trial results is discovered, the sponsor should perform a root cause analysis and implement appropriate corrective and preventive actions.

5.20.2.

If the monitoring and/or auditing identifies serious and/or persistent noncompliance on the part of an investigator/institution, the sponsor should terminate the investigator's/institution's participation in the trial. When an investigator's/institution's participation is terminated because of noncompliance, the sponsor should notify promptly the regulatory authority(ies).

5.21. Premature termination or suspension of a trial

If a trial is prematurely terminated or suspended, the sponsor should promptly inform the investigators/institutions, and the regulatory authority(ies) of the termination or suspension and the reason(s) for the termination or suspension. The IRB/IEC should also be informed promptly and

della stessa per la sottomissione alle autorità regolatorie, dal numero dei soggetti arruolati per lo studio, dal tipo e dalla complessità della sperimentazione, dal livello di rischio per ogni soggetto in sperimentazione e da qualsiasi altro problema individuato.

c) Le osservazioni e le conclusioni dei responsabili delle verifiche devono essere documentate.

d) Al fine di preservare l'indipendenza e il valore della funzione delle verifiche, le autorità regolatorie non devono richiedere come prassi abituale i rapporti relativi. Le autorità regolatorie possono richiedere l'accesso ad un rapporto di verifica, a seconda delle circostanze, qualora sussista prova di una grave mancanza nell'osservanza della GCP o nel corso di procedimenti legali.

e) Lo sponsor deve rilasciare un certificato di verifica qualora sia richiesto da regolamentazioni o leggi applicabili.

5.20 Non Conformità

5.20.1.

Una non conformità al protocollo, alle SOP, alla GCP e/o alle disposizioni normative applicabili da parte di uno sperimentatore/istituzione o di un membro/i dello staff dello sponsor deve condurre ad una immediata azione da parte dello sponsor per assicurare la conformità.

ADDENDUM

Se viene rilevata una non conformità che influisce in modo significativo o che ha il potenziale di influire in modo significativo sulla protezione del soggetto umano o sull'affidabilità dei risultati dello studio, lo sponsor deve eseguire un'analisi delle cause alla radice e attuare azioni correttive e preventive appropriate.

5.20.2

Qualora il monitoraggio e/o la verifica evidenziassero una non conformità grave e/o persistente da parte di uno sperimentatore/istituzione, lo sponsor deve porre termine alla partecipazione alla sperimentazione da parte dello sperimentatore/istituzione. Quando la partecipazione di uno sperimentatore/istituzione ad uno studio viene interrotta a causa di inadempienza, lo sponsor deve prontamente metterne a conoscenza le autorità regolatorie.

5.21 Conclusione Anticipata o Sospensione dello Studio

Se una sperimentazione viene prematuramente

provided the reason(s) for the termination or suspension by the sponsor or by the investigator / institution, as specified by the applicable regulatory requirement(s).

5.22. Clinical trial/study reports

Whether the trial is completed or prematurely terminated, the sponsor should ensure that the clinical trial reports are prepared and provided to the regulatory agency(ies) as required by the applicable regulatory requirement(s). The sponsor should also ensure that the clinical trial reports in marketing applications meet the standards of the ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports. (NOTE: The ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports specifies that abbreviated study reports may be acceptable in certain cases.)

5.23. Multicentre trials

For multicentre trials, the sponsor should ensure that:

5.23.1.

All investigators conduct the trial in strict compliance with the protocol agreed to by the sponsor and, if required, by the regulatory authority(ies), and given approval/favourable opinion by the IRB/IEC.

5.23.2.

The CRFs are designed to capture the required data at all multicentre trial sites. For those investigators who are collecting additional data, supplemental CRFs should also be provided that are designed to capture the additional data.

5.23.3.

The responsibilities of coordinating investigator(s) and the other participating investigators are documented prior to the start of the trial.

5.23.4.

All investigators are given instructions on following the protocol, on complying with a uniform set of standards for the assessment of clinical and laboratory findings, and on completing the CRFs.

5.23.5.

Communication between investigators is facilitated.

interrotta o sospesa lo sponsor deve prontamente informare lo sperimentatore/istituzione e le autorità regolatorie dell'interruzione o della sospensione e del/i motivo/i di questa. Lo sponsor o lo sperimentatore/istituzione devono anche informare prontamente l'IRB/IEC per giustificare l'interruzione o la sospensione, come specificato dalle disposizioni normative applicabili.

5.22 Rapporti su Sperimentazione/Studio Clinico

Sia che la sperimentazione venga completata o conclusa prematuramente, lo sponsor deve garantire la redazione di rapporti sulla sperimentazione clinica e che questi vengano sottoposti alle agenzie regolatorie, come richiesto dalle disposizioni normative applicabili. Lo sponsor deve anche garantire che i rapporti della sperimentazione clinica da presentare per la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio soddisfino i requisiti fondamentali della Linea Guida ICH "Struttura e Contenuto dei rapporti di Sperimentazioni Cliniche". (NOTA: La Linea Guida in questione specifica che in alcuni casi sono ritenuti accettabili anche rapporti abbreviati sugli studi).

5.23 Studi Multicentrici

Per gli studi multicentrici lo sponsor deve garantire che:

5.23.1.

Tutti gli sperimentatori conducano la sperimentazione in stretta osservanza del protocollo concordato con lo sponsor e, se richiesto, con le autorità regolatorie, e che ha ricevuto l'approvazione/parere favorevole dell'IRB/IEC.

5.23.2.

Le CRF siano state strutturate per raccogliere i dati richiesti da tutte le sedi di sperimentazioni. Agli sperimentatori che stanno raccogliendo dati aggiuntivi dovranno essere fornite anche le ulteriori CRF progettate per la raccolta di tali dati supplementari.

5.23.3.

Le responsabilità dello sperimentatore coordinatore e degli altri sperimentatori partecipanti siano documentate prima dell'inizio della sperimentazione.

5.23.4.

A tutti gli sperimentatori vengano date istruzioni su come seguire il protocollo, come attenersi all'insieme dei

<p>6. CLINICAL TRIAL PROTOCOL AND PROTOCOL AMENDMENT(S)</p> <p>The contents of a trial protocol should generally include the following topics. However, site specific information may be provided on separate protocol page(s), or addressed in a separate agreement, and some of the information listed below may be contained in other protocol referenced documents, such as an Investigator's Brochure.</p> <p>6.1. General Information</p> <p>6.1.1. Protocol title, protocol identifying number, and date. Any amendment(s) should also bear the amendment number(s) and date(s).</p> <p>6.1.2. Name and address of the sponsor and monitor (if other than the sponsor).</p> <p>6.1.3. Name and title of the person(s) authorized to sign the protocol and the protocol amendment(s) for the sponsor.</p> <p>6.1.4. Name, title, address, and telephone number(s) of the sponsor's medical expert (or dentist when appropriate) for the trial.</p> <p>6.1.5. Name and title of the investigator(s) who is (are) responsible for conducting the trial, and the address and telephone number(s) of the trial site(s).</p> <p>6.1.6. Name, title, address, and telephone number(s) of the qualified physician (or dentist, if applicable), who is responsible for all trial-site related medical (or dental) decisions (if other than investigator).</p> <p>6.1.7. Name(s) and address(es) of the clinical laboratory(ies) and other medical and/or technical department(s) and/or institutions involved in the trial.</p> <p>6.2. Background Information</p> <p>6.2.1. Name and description of the investigational product(s).</p> <p>6.2.2.</p>	<p>requisiti fondamentali per l'accertamento dei dati clinici e di laboratorio e su come completare le CRF.</p> <p>5.23.5. Tra gli sperimentatori la comunicazione sia facilitata.</p> <p>6. CLINICAL TRIAL PROTOCOL AND PROTOCOL AMENDMENT(S)</p> <p>I contenuti di un protocollo di sperimentazione devono generalmente includere i punti indicati di seguito. Tuttavia, alcune informazioni specifiche riguardanti le sedi della sperimentazione possono essere fornite su pagina/e di protocollo separate, o indicate in un accordo separato. Alcune delle informazioni elencate di seguito possono essere contenute in altri documenti facenti riferimento al protocollo come il Dossier dello Sperimentatore.</p> <p>6.1 Informazioni di Carattere Generale</p> <p>6.1.1. Titolo del protocollo, numero di identificazione del protocollo e data. Ogni emendamento deve anche essere numerato e datato.</p> <p>6.1.2. Nome e indirizzo dello sponsor e del responsabile del monitoraggio (se diverso da quello dello sponsor).</p> <p>6.1.3. Nome e qualifica delle persone autorizzate a firmare il protocollo e gli emendamenti al protocollo a nome dello sponsor.</p> <p>6.1.4. Nome, qualifica, indirizzo e recapito telefonico del medico specialista (od odontoiatra se appropriato) dello sponsor per quello studio.</p> <p>6.1.5. Nome e qualifica dello sperimentatore/i che e/sono responsabile/i della conduzione della sperimentazione ed indirizzo e recapito telefonico della/e sede/i della stessa.</p> <p>6.1.6. Nome, qualifica, indirizzo e recapito telefonico del medico (od odontoiatra, se appropriato) responsabile di tutte le decisioni mediche (od odontoiatriche) nella sede della sperimentazione (se diverso dallo sperimentatore).</p> <p>6.1.7. Nome, indirizzo del/i laboratorio/i clinico/i e altro/i dipartimento/i medico/i e/o tecnico/i e/o istituzione/i coinvolti nella sperimentazione.</p>
--	--

<p>A summary of findings from nonclinical studies that potentially have clinical significance and from clinical trials that are relevant to the trial.</p> <p>6.2.3. Summary of the known and potential risks and benefits, if any, to human subjects.</p> <p>6.2.4. Description of and justification for the route of administration, dosage, dosage regimen, and treatment period(s).</p> <p>6.2.5. A statement that the trial will be conducted in compliance with the protocol, GCP and the applicable regulatory requirement(s).</p> <p>6.2.6. Description of the population to be studied.</p> <p>6.2.7. References to literature and data that are relevant to the trial, and that provide background for the trial.</p> <p>6.3. Trial objectives and purpose A detailed description of the objectives and the purpose of the trial.</p> <p>6.4. Trial design The scientific integrity of the trial and the credibility of the data from the trial depend substantially on the trial design. A description of the trial design, should include:</p> <p>6.4.1. A specific statement of the primary endpoints and the secondary endpoints, if any, to be measured during the trial.</p> <p>6.4.2. A description of the type/design of trial to be conducted (e.g. double-blind, placebo-controlled, parallel design) and a schematic diagram of trial design, procedures and stages.</p> <p>6.4.3. A description of the measures taken to minimize/avoid bias, including: a) Randomization. b) Blinding.</p> <p>6.4.4. A description of the trial treatment(s) and the dosage and dosage regimen of the investigational product(s).</p>	<p>6.2 Informazioni di Base</p> <p>6.2.1. Nome e descrizione del prodotto in sperimentazione.</p> <p>6.2.2. Riassunto dei risultati degli studi non clinici che potrebbero avere rilevanza clinica e di altre sperimentazioni cliniche che sono pertinenti per lo studio.</p> <p>6.2.3. Riassunto degli eventuali rischi e benefici conosciuti e potenziali, se ve ne sono, per l'uomo.</p> <p>6.2.4. Descrizione e giustificazione della via di somministrazione, del dosaggio, del regime di dosaggio e della durata del trattamento.</p> <p>6.2.5. Dichiarazione che la sperimentazione sarà condotta in ottemperanza al protocollo, alla GCP e alle disposizioni normative applicabili.</p> <p>6.2.6. Descrizione della popolazione da studiarsi.</p> <p>6.2.7. Riferimenti alla letteratura e ai dati che sono di attinenza alla sperimentazione e che forniscono una base di partenza per la sperimentazione stessa.</p> <p>6.3. Obiettivi e Finalità dello Studio Dettagliata descrizione degli obiettivi e della finalità della sperimentazione.</p> <p>6.4. Progettazione dello Studio L'integrità scientifica della sperimentazione e la credibilità dei dati originati dalla stessa dipendono fondamentalmente dalla progettazione dello studio. La progettazione dello studio deve comprendere:</p> <p>6.4.1. Una dichiarazione specifica degli esiti primari e secondari, se ve ne sono, che dovranno essere misurati durante la sperimentazione.</p> <p>6.4.2. Una descrizione del tipo/progetto dello studio da condurre (ad es. in doppio cieco, vs. placebo, a gruppi paralleli) e un diagramma schematico della progettazione dello studio, delle procedure e delle diverse fasi.</p>
---	---

<p>Also include a description of the dosage form, packaging, and labelling of the investigational product(s).</p> <p>6.4.5. The expected duration of subject participation, and a description of the sequence and duration of all trial periods, including follow-up, if any.</p> <p>6.4.6. A description of the "stopping rules" or "discontinuation criteria" for individual subjects, parts of trial and entire trial.</p> <p>6.4.7. Accountability procedures for the investigational product(s), including the placebo(s) and comparator(s), if any.</p> <p>6.4.8. Maintenance of trial treatment randomization codes and procedures for breaking codes.</p> <p>6.4.9. The identification of any data to be recorded directly on the CRFs (i.e. no prior written or electronic record of data), and to be considered to be source data.</p> <p>6.5. Selection and withdrawal of subjects</p> <p>6.5.1. Subject inclusion criteria.</p> <p>6.5.2. Subject exclusion criteria.</p> <p>6.5.3. Subject withdrawal criteria (i.e. terminating investigational product treatment/trial treatment) and procedures specifying:</p> <p>a) When and how to withdraw subjects from the trial/ investigational product treatment.</p> <p>b) The type and timing of the data to be collected for withdrawn subjects.</p> <p>c) Whether and how subjects are to be replaced.</p> <p>d) The follow-up for subjects withdrawn from investigational product treatment/trial treatment.</p> <p>6.6. Treatment of Subjects</p> <p>6.6.1. The treatment(s) to be administered, including the name(s) of all the product(s), the dose(s), the dosing schedule(s), the route/mode(s) of administration, and the treatment period(s), including the follow-up</p>	<p>6.4.3. Una descrizione delle misure prese per minimizzare/evitare errori sistematici (bias), comprendente:</p> <p>a) randomizzazione</p> <p>b) occultamento.</p> <p>6.4.4. Una descrizione del trattamento dello studio, del dosaggio e del regime di dosaggio del prodotto in sperimentazione. Dovra essere inclusa anche una descrizione della forma farmaceutica, della confezione e dell'etichettatura del prodotto in sperimentazione.</p> <p>6.4.5. La durata prevista della partecipazione del soggetto ed una descrizione della sequenza e della durata di tutti i periodi della sperimentazione, compreso l'eventuale prosieguo.</p> <p>6.4.6. Una descrizione delle "norme per l'interruzione" e dei "criteri di cessazione" validi per i singoli soggetti, per l'intera sperimentazione e per parti di essa.</p> <p>6.4.7. Procedure per controllare l'affidabilità del prodotto sperimentale, inclusi eventuali placebo e prodotti di confronto.</p> <p>6.4.8. Conservazione dei codici di randomizzazione e delle procedure per la decodifica di tali codici.</p> <p>6.4.9. Identificazione di qualunque dato da registrare direttamente sulle CRF (cioè nessuna precedente registrazione scritta od elettronica di dati) e da considerarsi come dati originali.</p> <p>6.5 Selezione e Ritiro dei Soggetti</p> <p>6.5.1. Criteri di inclusione dei soggetti.</p> <p>6.5.2. Criteri di esclusione dei soggetti.</p> <p>6.5.3. Criteri per il ritiro dei soggetti (cioè interruzione del trattamento col prodotto in sperimentazione /trattamento sperimentale) e procedure indicanti:</p> <p>a) Quando e come ritirare i soggetti dalla</p>
--	--

<p>period(s) for subjects for each investigational product treatment/trial treatment group/arm of the trial.</p> <p>6.6.2. Medication(s)/treatment(s) permitted (including rescue medication) and not permitted before and/or during the trial.</p> <p>6.6.3. Procedures for monitoring subject compliance.</p> <p>6.7. Assessment of Efficacy</p> <p>6.7.1. Specification of the efficacy parameters.</p> <p>6.7.2. Methods and timing for assessing, recording, and analysing of efficacy parameters.</p> <p>6.8. Assessment of Safety</p> <p>6.8.1. Specification of safety parameters.</p> <p>6.8.2. The methods and timing for assessing, recording, and analysing safety parameters.</p> <p>6.8.3. Procedures for eliciting reports of and for recording and reporting adverse event and intercurrent illnesses.</p> <p>6.8.4. The type and duration of the follow-up of subjects after adverse events.</p> <p>6.9. Statistics</p> <p>6.9.1. A description of the statistical methods to be employed, including timing of any planned interim analysis(es).</p> <p>6.9.2.</p>	<p>sperimentazione/trattamento col prodotto in studio.</p> <p>b) Tipo e tempi per la raccolta dei dati relativi ai soggetti ritirati.</p> <p>c) Se e come i soggetti possono essere sostituiti.</p> <p>d) Follow-up per i soggetti ritirati dalla sperimentazione/trattamento col prodotto in sperimentazione.</p> <p>6.6 Trattamento dei Soggetti</p> <p>6.6.1. Il trattamento da somministrare, inclusi i nomi di tutti i prodotti, il dosaggio, lo schema posologico, la via/modalità di somministrazione e la durata della terapia, compresi il periodo di follow-up dei soggetti per ogni trattamento con prodotto in sperimentazione/gruppo di trattamento/braccio di studio.</p> <p>6.6.2. Medicazioni/trattamenti permessi (incluse le cure mediche di soccorso) e non permessi prima e/o durante la sperimentazione.</p> <p>6.6.3. Procedure per monitorare la compliance del soggetto.</p> <p>6.7 Valutazione dell'Efficacia</p> <p>6.7.1. Specificazione dei parametri di efficacia.</p> <p>6.7.2. Metodi e tempi per l'accertamento, la registrazione e l'analisi dei parametri di efficacia.</p> <p>6.8 Valutazione della Sicurezza</p> <p>6.8.1. Specificazione dei parametri di sicurezza.</p> <p>6.8.2. Metodi e tempi per l'accertamento, la registrazione e l'analisi dei parametri di sicurezza.</p> <p>6.8.3. Procedure per la stesura di rapporti per la registrazione e la segnalazione di eventi avversi e malattie intercorrenti.</p> <p>6.8.4. Tipo e durata del seguito dei soggetti in seguito ad eventi avversi.</p> <p>6.9 Statistica</p> <p>6.9.1.</p>
---	--

<p>The number of subjects planned to be enrolled. In multicentre trials, the numbers of enrolled subjects projected for each trial site should be specified. Reason for choice of sample size, including reflections on (or calculations of) the power of the trial and clinical justification.</p> <p>6.9.3. The level of significance to be used.</p> <p>6.9.4. Criteria for the termination of the trial.</p> <p>6.9.5. Procedure for accounting for missing, unused, and spurious data.</p> <p>6.9.6. Procedures for reporting any deviation(s) from the original statistical plan (any deviation(s) from the original statistical plan should be described and justified in protocol and/or in the final report, as appropriate).</p> <p>6.9.7. The selection of subjects to be included in the analyses (e.g. all randomized subjects, all dosed subjects, all eligible subjects, evaluable subjects).</p> <p>6.10. Direct access to source data/documents The sponsor should ensure that it is specified in the protocol or other written agreement that the investigator(s)/institution(s) will permit trial-related monitoring, audits, IRB/IEC review, and regulatory inspection(s), providing direct access to source data/documents.</p> <p>6.11. Quality control and quality assurance</p> <p>6.12. Ethics Description of ethical considerations relating to the trial.</p> <p>6.13. Data handling and record keeping</p> <p>6.14. Financing and insurance Financing and insurance if not addressed in a separate agreement.</p> <p>6.15. Publication policy</p>	<p>Descrizione dei metodi statistici da impiegare, compresi i tempi di eventuali analisi intermedie programmate.</p> <p>6.9.2. Il numero pianificato di soggetti da arruolare. Nel caso di sperimentazioni multicentriche, deve essere specificato il numero di pazienti stabilito per ogni sede, la motivazione della scelta della dimensione del gruppo campione, comprese le osservazioni (o i calcoli) sulla potenza dello studio e la giustificazione clinica.</p> <p>6.9.3. Il livello di significatività da utilizzare.</p> <p>6.9.4. Criteri per la conclusione della sperimentazione.</p> <p>6.9.5. Procedura per la gestione dei dati mancanti, inutilizzati o spuri.</p> <p>6.9.6. Procedure per la segnalazione di qualunque deviazione dal piano statistico originale (qualunque deviazione dal piano statistico originale deve essere descritta e giustificata nel protocollo e/o nel rapporto finale, nel modo appropriato).</p> <p>6.9.7. La selezione dei soggetti da includere nelle analisi (es. tutti i soggetti randomizzati, tutti i soggetti trattati, tutti i soggetti eligibili, soggetti valutabili).</p> <p>6.10 Accesso Diretto ai Dati/Documenti Originali Lo sponsor deve garantire che nel protocollo, o in altro accordo scritto, sia specificato che lo sperimentatore/istituzione permetterà il monitoraggio, la verifica, la revisione dell'IRB/IEC, l'ispezione delle autorità regolatorie relative allo studio fornendo accesso diretto a dati/documenti originali.</p> <p>6.11 Procedure di Controllo e di Assicurazione della Qualità</p> <p>6.12 Aspetti Etici Descrizione di considerazioni etiche relative alla sperimentazione.</p> <p>6.13 Gestione dei Dati e Conservazione della Documentazione</p>
---	---

Publication policy, if not addressed in a separate agreement.

6.16. Supplements

(NOTE: Since the protocol and the clinical trial/study report are closely related, further relevant information can be found in the ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports.)

7. Investigator's brochure

7.1. Introduction

The Investigator's Brochure (IB) is a compilation of the clinical and nonclinical data on the investigational product(s) that are relevant to the study of the product(s) in human subjects. Its purpose is to provide the investigators and others involved in the trial with the information to facilitate their understanding of the rationale for, and their compliance with, many key features of the protocol, such as the dose, dose frequency/interval, methods of administration: and safety monitoring procedures. The IB also provides insight to support the clinical management of the study subjects during the course of the clinical trial. The information should be presented in a concise, simple, objective, balanced, and non-promotional form that enables a clinician, or potential investigator, to understand it and make his/her own unbiased risk-benefit assessment of the appropriateness of the proposed trial. For this reason, a medically qualified person should generally participate in the editing of an IB, but the contents of the IB should be approved by the disciplines that generated the described data.

This guideline delineates the minimum information that should be included in an IB and provides suggestions for its layout. It is expected that the type and extent of information available will vary with the stage of development of the investigational product. If the investigational product is marketed and its pharmacology is widely understood by medical practitioners, an extensive IB may not be necessary. Where permitted by regulatory authorities, a basic product information brochure, package leaflet, or

6.14 Accordi Finanziari e Assicurazioni

Il finanziamento e l'assicurazione, se non trattati in un accordo separato.

6.15 Criteri di Pubblicazione

I criteri di pubblicazione, se non trattati in un accordo separato.

6.16 Supplementi

(NOTA: dal momento che il protocollo ed il rapporto della sperimentazione/studio clinico sono strettamente correlati, ulteriori informazioni in materia potranno essere trovate nella Linea Guida ICH "Struttura e Contenuto dei rapporti di Sperimentazioni Cliniche")

7. DOSSIER PER LO SPERIMENTATORE

7.1 Introduzione

Il Dossier per lo Sperimentatore (IB) è una raccolta di dati clinici e non clinici, sul/i prodotto/i in sperimentazione che sono di pertinenza per lo studio del/i prodotto/i nell'uomo. Il suo scopo è quello di fornire agli sperimentatori e alle persone coinvolte nello studio clinico informazioni che rendano più agevole la comprensione del rationale del protocollo e l'aderenza a diversi fattori chiave del protocollo, quali il dosaggio, la frequenza/l'intervallo delle dosi, i metodi di somministrazione e le procedure per il monitoraggio della sicurezza del prodotto. La IB rappresenta, inoltre, uno strumento di conoscenza per la gestione clinica dei soggetti durante la sperimentazione. Le informazioni devono essere presentate in una forma concisa, semplice, oggettiva, equilibrata e non promozionale che permetta al clinico, o al potenziale sperimentatore, di comprenderle chiaramente e di fare una valutazione imparziale rischio-beneficio circa l'appropriatezza dello studio proposto. Per questa ragione una persona qualificata da un punto di vista medico deve di solito partecipare alla redazione della IB, il cui contenuto, tuttavia, deve essere approvato anche dagli specialisti delle diverse discipline che hanno fornito i dati. Questa linea guida indica le informazioni minime che devono essere incluse in una IB e fornisce suggerimenti per la sua stesura. Si presuppone che il tipo e l'ampiezza delle informazioni disponibili possano essere diversi in relazione allo stadio di sviluppo del prodotto in

labelling may be an appropriate alternative, provided that it includes current, comprehensive, and detailed information on all aspects of the investigational product that might be of importance to the investigator. If a marketed product is being studied for a new use (i.e., a new indication), an IB specific to that new use should be prepared. The IB should be reviewed at least annually and revised as necessary in compliance with a sponsor's written procedures. More frequent revision may be appropriate depending on the stage of development and the generation of relevant new information. However, in accordance with Good Clinical Practice, relevant new information may be so important that it should be communicated to the investigators, and possibly to the Institutional Review Boards (IRBs)/Independent Ethics Committees (IECs) and/or regulatory authorities before it is included in a revised IB.

Generally, the sponsor is responsible for ensuring that an up-to-date IB is made available to the investigator(s) and the investigators are responsible for providing the up-to-date IB to the responsible IRBs/IECs. In the case of an investigator sponsored trial, the sponsor-investigator should determine whether a brochure is available from the commercial manufacturer. If the investigational product is provided by the sponsor-investigator, then he or she should provide the necessary information to the trial personnel. In cases where preparation of a formal IB is impractical, the sponsor-investigator should provide, as a substitute, an expanded background information section in the trial protocol that contains the minimum current information described in this guideline.

7.2. General considerations

The IB should include:

7.2.1. Title page

This should provide the sponsor's name, the identity of each investigational product (i.e., research number, chemical or approved generic name, and trade name(s) where legally permissible and desired by the sponsor), and the release date. It is also suggested that an edition number, and a reference to the number and date of the edition it supersedes, be provided. An example is given in Appendix 1.

sperimentazione. Una IB di ampio contenuto può non essere necessaria se il prodotto in studio e in commercio e la sua farmacologia e largamente conosciuta dalla classe medica. Se consentito dalle autorità regolatorie, un dossier informativo di base sul prodotto, o il foglio illustrativo o l'etichetta possono rappresentare una valida alternativa, purché essi comprendano informazioni aggiornate, esaurienti e dettagliate su tutti gli aspetti del prodotto in studio che possano essere importanti per lo sperimentatore. Se un prodotto in commercio deve essere studiato per un nuovo impiego (cioè una nuova indicazione) deve essere preparata una specifica IB per il nuovo impiego proposto. La IB deve essere rivista almeno una volta all'anno e sottoposta a revisione per quanto necessario in accordo alle procedure scritte dello sponsor. In relazione allo stadio di sviluppo del prodotto o nel caso si rendano disponibili nuove informazioni rilevanti, una revisione più frequente può essere appropriata. Comunque, in accordo con la Good Clinical Practice, nuove informazioni di rilievo possono essere così importanti da dover essere comunicate agli sperimentatori e possibilmente alle Commissioni Istituzionali di Revisione (IRB)/Comitati Etici Indipendenti (IEC) e/o alle autorità regolatorie ancor prima di essere incluse nella IB revisionata.

Generalmente, e responsabilità dello sponsor assicurare che l'aggiornamento della IB sia reso disponibile allo/gli sperimentatore/i ed è responsabilità degli sperimentatori fornire la IB aggiornata agli IRB/IEC responsabili per lo studio. Nel caso in cui uno studio sia promosso da uno sperimentatore, lo sperimentatore-sponsor deve accertare di poter disporre di un dossier sul prodotto fornito dal fabbricante commerciale. Se il prodotto in studio è fornito dallo sperimentatore sponsor, allora questi deve fornire le necessarie informazioni al personale coinvolto nella sperimentazione. Nel caso in cui la preparazione di una IB formale sia inattuabile, lo sperimentatore-sponsor deve ampliare, in sostituzione della IB, la sezione del protocollo clinico riguardante le informazioni retrospettive e contenente le informazioni di minima, aggiornate, descritte in questa linea guida.

7.2 Considerazioni Generali

La IB deve comprendere:

<p>7.2.2. Confidentiality statement The sponsor may wish to include a statement instructing the investigator/recipients to treat the IB as a confidential document for the sole information and use of the investigator's team and the IRB/IEC.</p> <p>7.3. Contents of the investigator's brochure The IB should contain the following sections, each with literature references where appropriate:</p> <p>7.3.1. Table of contents An example of the Table of Contents is given in Appendix 2</p> <p>7.3.2. Summary A brief summary (preferably not exceeding two pages) should be given, highlighting the significant physical, chemical, pharmaceutical, pharmacological, toxicological, pharmacokinetic, metabolic, and clinical information available that is relevant to the stage of clinical development of the investigational product.</p> <p>7.3.3. Introduction A brief introductory statement should be provided that contains the chemical name (and generic and trade name(s) when approved) of the investigational product(s), all active ingredients, the investigational product (s) pharmacological class and its expected position within this class (e.g. advantages), the rationale for performing research with the investigational product(s), and the anticipated prophylactic, therapeutic, or diagnostic indication(s). Finally, the introductory statement should provide the general approach to be followed in evaluating the investigational product.</p> <p>7.3.4. Physical, chemical, and pharmaceutical properties and formulation A description should be provided of the investigational product substance(s) (including the chemical and/or structural formula(e)), and a brief summary should be given of the relevant physical, chemical, and pharmaceutical properties. To permit appropriate safety measures to be taken in the course of the trial, a description of the formulation(s) to be used, including excipients, should be provided and justified if clinically relevant. Instructions for the storage and handling of the dosage form(s) should also be given.</p>	<p>7.2.1 Frontespizio Questo deve riportare il nome dello sponsor, l'identificazione del prodotto in studio (es. sigla sperimentale, nome chimico o nome generico approvato e nome commerciale se legalmente permesso o se voluto dallo sponsor) e la data di distribuzione. Si consiglia inoltre di riportare il numero progressivo dell'edizione ed un riferimento al numero e alla data della edizione precedente sostituita. Un esempio di frontespizio e presentato in Appendice 1.</p> <p>7.2.2 Dichiarazione di Riservatezza Lo sponsor puo includere delle istruzioni per lo sperimentatore/i destinatari affinche la IB sia gestita come un documento riservato destinato all'esclusivo uso ed all'informazione dello staff clinico e dell'IRB /IEC.</p> <p>7.3 Contenuto del Dossier per lo Sperimentatore La IB deve contenere le seguenti sezioni, ciascuna con i riferimenti bibliografici ove appropriato:</p> <p>7.3.1 Indice Un esempio di indice e presentato nell'Appendice 2.</p> <p>7.3.2 Riassunto Deve essere fornito un breve riassunto (preferibilmente di non piu di due pagine) che metta in luce i dati disponibili e significativi fisico-chimici, farmaceutici, farmacologici, tossicologici, farmacocinetici, metabolici e clinici pertinenti allo stadio di sviluppo clinico del prodotto in sperimentazione.</p> <p>7.3.3 Introduzione Deve essere fornito un breve paragrafo introduttivo che contenga il nome chimico (e il nome generico e quello commerciale se approvato) del/i prodotto/i in studio, tutti i principi attivi, la classe farmacologica del/i prodotto/i e la sua posizione prevista nell'ambito della classe (es. vantaggi), il rationale per condurre la ricerca con il/i prodotto/i in oggetto e le indicazioni profilattiche, terapeutiche o diagnostiche previste. Infine, l'introduzione deve fornire l'approccio generale da seguire nella valutazione del prodotto in studio.</p> <p>7.3.4 Formulazione e Proprieta Fisico-Chimiche e Farmaceutiche Si deve fornire una descrizione della/e sostanza/e in studio (compresa la formula chimica e/o di struttura) e un breve riassunto riguardante le proprieta chimico-fisiche e farmaceutiche relative alla sostanza.</p>
---	--

Any structural similarities to other known compounds should be mentioned.

7.3.5. Nonclinical studies

Introduction:

The results of all relevant nonclinical pharmacology, toxicology, pharmacokinetic, and investigational product metabolism studies should be provided in summary form. This summary should address the methodology used, the results, and a discussion of the relevance of the findings to the investigated therapeutic and the possible unfavourable and unintended effects in humans.

The information provided may include the following, as appropriate, if known/available:

- **Species tested**
- **Number and sex of animals in each group**
- **Unit dose (e.g., milligram/kilogram (mg/kg))**
- **Dose interval**
- **Route of administration**
- **Duration of dosing**
- **Information on systemic distribution**
- **Duration of post-exposure follow-up**
- **Results, including the following aspects:**
 - **Nature and frequency of pharmacological or toxic effects**
 - **Severity or intensity of pharmacological or toxic effects**
 - **Time to onset of effects**
 - **Reversibility of effects**
 - **Duration of effects**
 - **Dose response**

Tabular format/listings should be used whenever possible to enhance the clarity of the presentation.

The following sections should discuss the most important findings from the studies, including the dose response of observed effects, the relevance to humans, and any aspects to be studied in humans. If applicable, the effective and nontoxic dose findings in the same animal species should be compared (i.e., the therapeutic index should be discussed). The relevance of this information to the proposed human dosing should be addressed. Whenever possible, comparisons should be made in terms of blood/tissue levels rather than on a mg/kg basis.

a) Nonclinical pharmacology

Al fine di poter prendere le misure di sicurezza appropriate nel corso della sperimentazione, si deve descrivere e giustificare, se pertinente da un punto di vista clinico, la/e formulazione/i da utilizzare, compresi gli eccipienti. Si devono inoltre fornire istruzioni per la conservazione e per le modalità di impiego della/e forma/e farmaceutica/che. Devono essere menzionate tutte le analogie strutturali con altri composti conosciuti.

7.3.5 Studi Non Clinici

Introduzione:

Si devono riassumere i risultati di tutti i pertinenti studi non clinici di farmacologia, tossicologia, farmacocinetica e sul metabolismo del prodotto in studio. Questo riassunto deve riguardare la metodologia usata, i risultati e discutere la pertinenza tra i dati ottenuti e gli effetti terapeutici in studio e i possibili effetti sfavorevoli e non desiderati nell'uomo. Le informazioni da fornire possono comprendere, per quanto appropriato, i seguenti dati se noti/disponibili:

- specie saggiate
- numero e sesso degli animali in ciascun gruppo
- unità di dose (es. mg/Kg)
- intervallo delle dosi
- via di somministrazione
- durata del trattamento
- informazioni sulla distribuzione sistemica
- durata del controllo dopo l'esposizione
- risultati, comprendenti i seguenti aspetti:
 - natura e frequenza degli effetti farmacologici o tossici
 - gravità o intensità degli effetti farmacologici o tossici
 - tempo di insorgenza degli effetti
 - reversibilità degli effetti
 - durata degli effetti
 - relazione di dose-risposta.

Se possibile le informazioni devono essere riassunte in forma di tabelle o di tabulati per rendere più chiara la presentazione.

Le seguenti sezioni devono illustrare i risultati più importanti emersi dagli studi, compresi la relazione dose-risposta degli effetti osservati, l'attinenza all'uomo e tutti gli aspetti da studiare nell'uomo. Se appropriato, i risultati sulla dose efficace e non tossica devono essere comparati nella stessa specie animale (es. deve essere discusso l'indice terapeutico). Deve essere trattata l'attinenza fra queste informazioni e la dose proposta per

<p>A summary of the pharmacological aspects of the investigational product and, where appropriate, its significant metabolites studied in animals, should be included. Such a summary should incorporate studies that assess potential therapeutic activity (e.g. efficacy models, receptor binding, and specificity) as well as those that assess safety (e.g., special studies to assess pharmacological actions other than the intended therapeutic effect(s)).</p> <p>b) Pharmacokinetics and product metabolism in animals A summary of the pharmacokinetics and biological transformation and disposition of the investigational product in all species studied should be given. The discussion of the findings should address the absorption and the local and systemic bioavailability of the investigational product and its metabolites, and their relationship to the pharmacological and toxicological findings in animal species.</p> <p>c) Toxicology A summary of the toxicological effects found in relevant studies conducted in different animal species should be described under the following headings where appropriate:</p> <ul style="list-style-type: none">- Single dose- Repeated dose- Carcinogenicity- Special studies (e.g. irritancy and sensitisation)- Reproductive toxicity- Genotoxicity (mutagenicity) <p>7.3.6. Effects in humans</p> <p>Introduction: A thorough discussion of the known effects of the investigational product(s) in humans should be provided, including information on pharmacokinetics, metabolism, pharmacodynamics, dose response, safety, efficacy, and other pharmacological activities. Where possible, a summary of each completed clinical trial should be provided. Information should also be provided regarding results of any use of the investigational product(s) other than from in clinical trials, such as from experience during marketing.</p> <p>a) Pharmacokinetics and product metabolism in humans</p>	<p>l'uomo. Qualora sia possibile deve essere effettuata una comparazione in termini di livelli plasmatici/livelli tissutali piuttosto che sulla base di mg/kg.</p> <p>a) Farmacologia non clinica Si deve includere un riassunto riguardante gli aspetti farmacologici del prodotto in studio e, se appropriato, dei suoi metaboliti significativi studiati negli animali. Questo riassunto deve includere studi che accertino la potenziale attività terapeutica (ad es. modelli di efficacia, legame recettoriale e specificità) e quelli che accertino la sicurezza del prodotto (ad es. studi speciali per accertare gli effetti farmacologici oltre a quelli terapeutici voluti).</p> <p>b) Farmacocinetica e Metabolismo negli Animali Devono essere riassunti i dati di farmacocinetica, del metabolismo e dell'eliminazione del prodotto in studio in tutte le specie studiate. La discussione dei dati ottenuti deve riguardare l'assorbimento e la biodisponibilità locale e sistemica del prodotto in studio e dei suoi metaboliti e la loro relazione con i dati farmacologici e tossicologici nelle specie animali.</p> <p>c) Tossicologia Gli effetti tossicologici, ottenuti da studi condotti su diverse specie animali, devono essere riassunti e descritti, se appropriato, relativamente a:</p> <ul style="list-style-type: none">- Dose singola- Dose ripetuta- Cancerogenesi- Studi speciali (es. studi su fenomeni di irritazione e sensibilizzazione)- Tossicità sulla riproduzione- Genotossicità (mutagenesi) <p>7.3.6. Effetti nell'Uomo</p> <p>Introduzione: Deve essere presentata una discussione approfondita sugli effetti conosciuti del/i prodotto/i in studio nell'uomo che comprenda le informazioni circa la farmacocinetica, il metabolismo, la farmacodinamica, la relazione dose-risposta, la sicurezza, l'efficacia ed altre attività farmacologiche. Qualora possibile, si deve fornire un riassunto di ciascuno studio clinico già completato. Devono essere fornite oltre alle informazioni derivanti dagli studi clinici, anche quelle risultanti da qualsiasi utilizzo del/i prodotto/i in studio, come ad esempio i dati ottenuti dalla commercializzazione del prodotto.</p> <p>a) Farmacocinetica e Metabolismo nell'Uomo</p>
---	--

<p>- A summary of information on the pharmacokinetics of the investigational product(s) should be presented, including the following, if available:</p> <ul style="list-style-type: none">- Pharmacokinetics (including metabolism, as appropriate, and absorption, plasma protein binding, distribution, and elimination).- Bioavailability of the investigational product (absolute, where possible, and/or relative) using a reference dosage form.- Population subgroups (e.g., gender, age, and impaired organ function).- Interactions (e.g., product-product interactions and effects of food).- Other pharmacokinetic data (e.g., results of population studies performed within clinical trial(s). <p>b) Safety and efficacy A summary of information should be provided about the investigational product's/products' (including metabolites, where appropriate) safety, pharmacodynamics, efficacy, and dose response that were obtained from preceding trials in humans (healthy volunteers and/or patients). The implications of this information should be discussed. In cases where a number of clinical trials have been completed, the use of summaries of safety and efficacy across multiple trials by indications in subgroups may provide a clear presentation of the data. Tabular summaries of adverse drug reactions for all the clinical trials (including those for all the studied indications) would be useful. Important differences in adverse drug reaction patterns/incidences across indications or subgroups should be discussed.</p> <p>The IB should provide a description of the possible risks and adverse drug reactions to be anticipated on the basis of prior experiences with the product under investigation and with related products. A description should also be provided of the precautions or special monitoring to be done as part of the investigational use of the product(s).</p> <p>c) Marketing experience The IB should identify countries where the investigational product has been marketed or approved. Any significant information arising from the marketed use should be summarised (e.g., formulations, dosages, routes of administration, and</p>	<p>– Si deve presentare un riassunto riguardante la farmacocinetica del/i prodotto/i in studio comprendente, se disponibili, i seguenti dati:</p> <ul style="list-style-type: none">– Farmacocinetica (comprendente il metabolismo, se appropriato, e l'assorbimento, il legame alle proteine plasmatiche, la distribuzione e l'eliminazione).– Biodisponibilità del prodotto in studio (assoluta, ove possibile, e/o relativa) usando una forma farmaceutica di riferimento.– Sottogruppi di popolazioni (es. sesso, età ed alterata funzionalità organica).– Interazioni (es. interazioni fra prodotti ed interazioni con gli alimenti).– Altri dati di farmacocinetica (es. risultati di studi di popolazioni condotti nell'ambito di studi clinici). <p>b) Sicurezza ed Efficacia Si deve fornire un riassunto delle informazioni sui dati di sicurezza del/i prodotto/i in studio (compresa quella dei metaboliti, se appropriato), di farmacodinamica, di efficacia e di relazione dose-risposta che sono stati ottenuti da precedenti studi nell'uomo (volontari sani e/o pazienti). Le implicazioni delle suddette informazioni devono essere discusse. Nei casi in cui un certo numero di sperimentazioni cliniche sia stato completato, una chiara presentazione dei dati potrà essere costituita dall'impiego di riassunti sulla sicurezza e l'efficacia riferiti alle varie sperimentazioni, suddivisi in sottogruppi a seconda delle indicazioni. Saranno utili tabelle riassuntive delle reazioni avverse al farmaco per tutti gli studi clinici (compresi anche quelli effettuati su tutte le altre indicazioni studiate). Devono essere discusse le differenze importanti nel modello/incidenza delle reazioni avverse da farmaco attraverso le indicazioni o i sottogruppi. La IB deve fornire una descrizione dei possibili rischi e delle reazioni avverse al farmaco che possano essere previsti sulla base di precedenti esperienze con il prodotto in studio o con prodotti correlati. Si deve anche fornire una descrizione delle precauzioni da rispettare o del monitoraggio speciale da effettuare nell'uso sperimentale del/i prodotto/i.</p> <p>c) Esperienze di Commercializzazione del Prodotto La IB deve indicare i paesi dove il prodotto in studio è stato approvato o è in commercio. Qualsiasi informazione significativa ottenuta dalla commercializzazione del prodotto deve essere riassunta (es. formulazioni, dosaggi,</p>
---	---

adverse product reactions). The IB should also identify all the countries where the investigational product did not receive approval/registration for marketing or was withdrawn from marketing/registration.

7.3.7. Summary of Data and Guidance for the Investigator

This section should provide an overall discussion of the nonclinical and clinical data, and should summarise the information from various sources on different aspects of the investigational product(s), wherever possible. In this way, the investigator can be provided with the most informative interpretation of the available data and with an assessment of the implications of the information for future clinical trials.

Where appropriate, the published reports on related products should be discussed. This could help the investigator to anticipate adverse drug reactions or other problems in clinical trials.

The overall aim of this section is to provide the investigator with a clear understanding of the possible risks and adverse reactions, and of the specific tests, observations, and precautions that may be needed for a clinical trial. This understanding should be based on the available physical, chemical, pharmaceutical, pharmacological, toxicological, and clinical information on the investigational product(s). Guidance should also be provided to the clinical investigator on the recognition and treatment of possible overdose and adverse drug reactions that is based on previous human experience and on the pharmacology of the investigational product.

7.4. Appendix 1:

TITLE PAGE (Example)

SPONSOR'S NAME

Product:

Research Number:

Name(s): Chemical, Generic (if approved)

Trade Name(s) (if legally permissible and desired by the sponsor)

INVESTIGATOR'S BROCHURE

Edition Number:

Release Date:

vie di somministrazione, reazioni avverse da farmaco). La IB deve anche indicare tutti i paesi in cui il prodotto non è stato approvato/registrato per la commercializzazione o è stato ritirato dal commercio o revocato.

7.3.7. Riassunto dei Dati e Guida per lo Sperimentatore

Questa sezione deve presentare una discussione generale dei dati clinici e non-clinici e deve riassumere le informazioni provenienti da varie fonti sui diversi aspetti del/i prodotto/i in studio, qualora sia possibile. In questo modo lo sperimentatore può disporre dell'interpretazione più esauriente dei dati disponibili e di una valutazione delle implicazioni connesse per futuri studi clinici.

Se appropriato, devono essere discussi i rapporti pubblicati riguardanti prodotti correlati. Ciò può costituire un ausilio per lo sperimentatore a prevedere reazioni avverse da farmaco o altri problemi durante gli studi clinici.

Lo scopo complessivo di questa sezione e quello di fornire allo sperimentatore un mezzo per giudicare chiaramente i possibili rischi e le reazioni avverse, nonché i test specifici, le osservazioni e le precauzioni che possano rendersi necessari per la conduzione di uno studio clinico. Tale giudizio deve essere basato sulle informazioni disponibili di tipo fisicochimico, farmaceutico, farmacologico, tossicologico e clinico riguardanti il prodotto in studio. Devono, inoltre, essere fornite allo sperimentatore indicazioni da seguire per il riconoscimento ed il trattamento di eventuali casi di sovradosaggio e di reazioni avverse da farmaco basate su precedenti esperienze nell'uomo e sulle proprietà farmacologiche del prodotto in studio.

7.4 APPENDICE 1:

FRONTESPIZIO (Esempio)

NOME DELLO SPONSOR

Prodotto:

Codice Sperimentale:

Nome/i: Nome chimico, nome generico (se approvato)

Nome/i commerciale/i (se legalmente permesso e se voluto dallo sponsor)

DOSSIER PER LO SPERIMENTATORE

<p>Replaces Previous Edition Number: Date:</p> <p>7.5. Appendix 2:</p> <p>TABLE OF CONTENTS OF INVESTIGATOR'S BROCHURE (Example)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Confidentiality Statement (optional) - Signature Page (optional) 1 Table of Contents 2 Summary 3 Introduction 4 Physical, Chemical, and Pharmaceutical Properties and Formulation 5 Nonclinical Studies <ul style="list-style-type: none"> 5.1 Nonclinical Pharmacology 5.2 Pharmacokinetics and Product Metabolism in Animals 5.3 Toxicology 6 Effects in Humans <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>NB: References on 1. Publications</p> <p>2. Reports</p> <p>These references should be found at the end of each chapter</p> <p>Appendices (if any)</p> <p>8. Essential documents for the conduct of a clinical trial</p> <p>8.1. Introduction</p> <p>Essential Documents are those documents which individually and collectively permit evaluation of the conduct of a trial and the quality of the data produced. These documents serve to demonstrate the compliance of the investigator, sponsor and monitor with the standards of Good Clinical Practice and with all applicable regulatory requirements.</p> <p>Essential Documents also serve a number of other important purposes. Filing essential documents at the investigator/institution and sponsor sites in a timely manner can greatly assist in the successful management of a trial by the investigator, sponsor and monitor.</p>	<p>Edizione Numero:</p> <p>Data di pubblicazione:</p> <p>Sostituisce l'Edizione Precedente Numero:</p> <p>Data:</p> <p>7.5 APPENDICE 2:</p> <p>INDICE DEL DOSSIER DELLO SPERIMENTATORE (Esempio)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Riservatezza (facoltativo) – Pagina delle firme (facoltativa) 1 Indice 2 Riassunto 3 Introduzione 4 Formulazione e Proprieta Fisico-Chimiche e Farmaceutiche 5 Studi Non Clinici <ul style="list-style-type: none"> 5.1 Farmacologia Non Clinica 5.2 Farmacocinetica e Metabolismo negli Animali 5.3 Tossicologia 6 Effetti nell'Uomo <ul style="list-style-type: none"> 6.1 Farmacocinetica e Metabolismo nell'Uomo 6.2 Sicurezza ed Efficacia 6.3 Esperienze di Commercializzazione del Prodotto 7 Riassunto dei Dati e Guida per lo Sperimentatore <p>NB: Riferimenti a 1. Pubblicazioni</p> <p>2. Rapporti</p> <p>I riferimenti devono essere inseriti alla fine di ciascun capitolo</p> <p>Appendici (eventuali)</p> <p>8. Documenti essenziali per la conduzione di una sperimentazione clinica</p> <p>8.1 Introduzione</p> <p>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.</p> <p>I documenti essenziali servono a numerosi altri ed importanti scopi. L'archiviazione dei documenti essenziali</p>
---	---

<p>These documents are also the ones which are usually audited by the sponsor's independent audit function and inspected by the regulatory authority(ies) as part of the process to confirm the validity of the trial conduct and the integrity of data collected.</p> <p>The minimum list of essential documents which has been developed follows. The various documents are grouped in three sections according to the stage of the trial during which they will normally be generated: 1) before the clinical phase of the trial commences, 2) during the clinical conduct of the trial, and 3) after completion or termination of the trial. A description is given of the purpose of each document, and whether it should be filed in either the investigator/institution or sponsor files, or both. It is acceptable to combine some of the documents, provided the individual elements are readily identifiable.</p> <p>Trial master files should be established at the beginning of the trial, both at the investigator/institution's site and at the sponsor's office. A final close-out of a trial can only be done when the monitor has reviewed both investigator/institution and sponsor files and confirmed that all necessary documents are in the appropriate files.</p> <p>Any or all of the documents addressed in this guideline may be subject to, and should be available for, audit by the sponsor's auditor and inspection by the regulatory authority(ies).</p> <p>ADDENDUM</p> <p>The sponsor and investigator/institution should maintain a record of the location(s) of their respective essential documents including source documents. The storage system used during the trial and for archiving (irrespective of the type of media used) should provide for document identification, version history, search, and retrieval.</p> <p>Essential documents for the trial should be supplemented or may be reduced where justified (in advance of trial initiation) based on the importance and relevance of the specific documents to the trial.</p> <p>The sponsor should ensure that the investigator has control of and continuous access to the CRF data reported to the sponsor. The sponsor should not have exclusive control of those data.</p>	<p>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.</p> <p>Di seguito è riportata la lista minima dei documenti essenziali. I diversi documenti sono raggruppati in tre sezioni a seconda della fase dello studio durante la quale essi vengono normalmente prodotti: 1) prima dell'inizio della fase clinica dello studio, 2) durante la conduzione della fase clinica dello studio e 3) dopo il completamento o l'interruzione dello studio. Viene fornita una descrizione dello scopo di ciascun documento e se esso debba essere conservato nell'archivio dello sperimentatore/istituzione o in quello dello sponsor, o in entrambi. E' accettabile che alcuni documenti siano riuniti insieme, purché i singoli elementi siano prontamente identificabili.</p> <p>Gli archivi principali della sperimentazione devono essere allestiti all'inizio dello studio, sia presso lo sperimentatore/sede sperimentale che presso gli uffici dello sponsor. La visita di chiusura dello studio può essere effettuata solo dopo che il monitor abbia rivisto sia l'archivio dello sperimentatore/istituzione che quello dello sponsor ed abbia confermato che tutti i documenti necessari si trovano nei rispettivi archivi di competenza. Alcuni o tutti i documenti ai quali si riferisce questa linea guida possono essere soggetti a, e dovranno essere disponibili per, la verifica da parte dello sponsor e ispezione da parte delle autorità regolatorie.</p> <p>ADDENDUM</p> <p>Lo sponsor e lo sperimentatore / istituzione dovrebbero tenere un registro delle sedi dei rispettivi documenti essenziali, inclusi i documenti di origine. Il sistema di archiviazione utilizzato durante la prova e per l'archiviazione (indipendentemente dal tipo di supporto utilizzato) deve fornire l'identificazione del documento, la cronologia delle versioni, la ricerca e il recupero. I documenti essenziali per lo studio devono essere integrati o possono essere ridotti ove giustificati (prima</p>
---	--

<p>When a copy is used to replace an original document (e.g., source documents, CRF), the copy should fulfill the requirements for certified copies.</p> <p>The investigator/institution should have control of all essential documents and records generated by the investigator/institution before, during, and after the trial.</p>	<p>dell'avvio del processo) in base all'importanza e alla pertinenza dei documenti specifici del processo.</p> <p>Lo sponsor deve assicurarsi che lo sperimentatore abbia il controllo e l'accesso continuo ai dati del CRF segnalati allo sponsor. Lo sponsor non dovrebbe avere il controllo esclusivo di tali dati.</p> <p>Quando una copia viene utilizzata per sostituire un documento originale (ad esempio, documenti di origine, CRF), la copia deve soddisfare i requisiti per le copie certificate.</p> <p>Lo sperimentatore / istituzione dovrebbe avere il controllo di tutti i documenti e le registrazioni essenziali generati dallo sperimentatore / istituzione prima, durante e dopo lo studio.</p>
--	--

8.2. Before the clinical phase of the trial commences

During this planning stage the following documents should be generated and should be on file before the trial formally start

	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
	- ADVERTISEMENT FOR SUBJECT RECRUITMENT (if used)	To document that recruitment measures are appropriate and not coercive	X	
8.2.4	FINANCIAL ASPECTS OF THE TRIAL	To document the financial agreement between the investigator/institution and the sponsor for the trial	X	X
8.2.5	INSURANCE STATEMENT (where required)	To document that compensation to subject(s) for trial-related injury will be available	X	X

8.2.6	SIGNED AGREEMENT BETWEEN INVOLVED PARTIES, e.g.: - investigator/institution and sponsor - investigator/institution and CRO - sponsor and CRO - investigator/institution and authority(ies) (where required)	To document agreements	 X X X	 X X(where required) X X
8.2.7	DATED, DOCUMENTED APPROVAL/FAVOURABLE OPINION OF INSTITUTIONAL REVIEW BOARD (IRB) /INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE (IEC) OF THE FOLLOWING: - protocol and any amendments - CRF (if applicable) - informed consent form(s) - any other written information to be provided to the subject(s) - advertisement for subject recruitment (if used) - subject compensation (if any) - any other documents given approval/ favourable opinion	To document that the trial has been subject to IRB/IEC review and given approval/favourable opinion. To identify the version number and date of the document(s)	X	X
8.2.8	INSTITUTIONAL REVIEW BOARD/INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE COMPOSITION	To document that the IRB/IEC is constituted in agreement with GCP	X	X (where required)
8.2.9	REGULATORY AUTHORITY(IES) AUTHORISATION/APPROVAL/ NOTIFICATION OF PROTOCOL	To document appropriate authorisation/approval/notification by the regulatory authority(ies) has been obtained prior to initiation of the	X (where required)	X (where required)

	(where required)	trial in compliance with the applicable regulatory requirement(s)		
8.2.10	CURRICULUM VITAE AND/OR OTHER RELEVANT DOCUMENTS EVIDENCING QUALIFICATIONS OF INVESTIGATOR(S) AND SUB-INVESTIGATOR(S)	To document qualifications and eligibility to conduct trial and/or provide medical supervision of subjects	X	X
8.2.11	NORMAL VALUE(S)/RANGE(S) FOR MEDICAL/LABORATORY/TECHNICAL PROCEDURE(S) AND/OR TEST(S) INCLUDED IN THE PROTOCOL	To document normal values and/or ranges of the tests	X	X
8.2.12	MEDICAL/LABORATORY/TECHNICAL PROCEDURES /TESTS - certification or - accreditation or - established quality control and/or external quality assessment or - other validation (where required)	To document competence of facility to perform required test(s), and support reliability of results	X (where required)	X
8.2.13	SAMPLE OF LABEL(S) ATTACHED TO INVESTIGATIONAL PRODUCT CONTAINER(S)	To document compliance with applicable labelling regulations and appropriateness of instructions provided to the subjects		X
8.2.14	INSTRUCTIONS FOR HANDLING OF INVESTIGATIONAL PRODUCT(S) AND TRIAL-RELATED MATERIALS (if not included in protocol or Investigator's Brochure)	To document instructions needed to ensure proper storage, packaging, dispensing and disposition of investigational products and trial-related materials	X	X
8.2.15	SHIPPING RECORDS FOR INVESTIGATIONAL PRODUCT(S) AND TRIAL-RELATED MATERIALS	To document shipment dates, batch numbers and method of shipment of investigational product(s) and trial-related	X	X

		materials. Allows tracking of product batch, review of shipping conditions, and accountability		
8.2.16	CERTIFICATE(S) OF ANALYSIS OF INVESTIGATIONAL PRODUCT(S) SHIPPED	To document identity, purity, and strength of investigational product(s) to be used in the trial		X
8.2.17	DECODING PROCEDURES FOR BLINDED TRIALS	To document how, in case of an emergency, identity of blinded investigational product can be revealed without breaking the blind for the remaining subjects' treatment	X	X (Third party if applicable)
8.2.18	MASTER RANDOMISATION LIST	To document method for randomisation of trial population		X (Third party if applicable)
8.2.19	PRE-TRIAL MONITORING REPORT	To document that the site is suitable for the trial (may be combined with 8.2.20)		X
8.2.20	TRIAL INITIATION MONITORING REPORT	To document that trial procedures were reviewed with the investigator and the investigator's trial staff (may be combined with 8.2.19)	X	X

8.2. Prima dell'inizio della Fase Clinica dello Studio

Durante questa fase di programmazione i seguenti documenti devono essere preparati ed archiviati prima che lo studio inizi formalmente

	Titolo del documento	Scopo	Locazione del file da	
			Sperimentatore /Istituzione	Sponsor
8.2.1	Dossier per lo Sperimentatore	Per documentare che le informazioni scientifiche pertinenti ed attuali sul prodotto in studio sono state fornite allo sperimentatore	X	X
8.2.2	Protocollo ed eventuali emendamenti firmati ed esemplare della Scheda Raccolta Dati (CRF)	Per documentare l'accordo sperimentatore-sponsor sul protocollo/emendamento(i) e sulla CRF	X	X
8.2.3	Informazioni per i soggetti – Modulo di Consenso Informato (comprese le eventuali traduzioni)		X	X

	– Altre Informazioni Scritte	Per documentare il consenso informato	X	X
	– Avvisi per il reclutamento dei soggetti (se usati)	Per documentare che ai soggetti sono state date informazioni scritte appropriate (sia nel contenuto che nell'enunciazione) per rafforzare la loro capacità a dare un consenso pienamente informato	X	
8.2.4	Aspetti finanziari dello studio	Per documentare l'accordo finanziario tra lo studio	X	X
8.2.5	Assicurazione (se richiesta)	Per documentare che sarà disponibile, per il(i) soggetto(i), un indennizzo per danni attribuibili allo studio	X	X
8.2.6	Accordi firmati fra le parti, es.: – sperimentatore/istituzione e sponsor – sperimentatore/istituzione e CRO – sponsor e CRO – sperimentatore/istituzione ed autorità (se richiesto)	Per documentare gli accordi	X X X	X X(se richiesto) X X
8.2.7	Approvazione/parere favorevole datato e documentato dell'IRB/IEC riguardo a: – Protocollo ed eventuali emendamenti – CRF (se pertinente) – Modulo(i) di Consenso Informato – Altre informazioni scritte da fornire al(i) soggetto(i) – Avvisi per il reclutamento dei soggetti (se usati) – eventuale compenso per il soggetto – altri documenti approvati	Per documentare che lo studio è stato oggetto di revisione da parte dell'IRB/IEC ed è stato approvato. Per identificare la versione e la data del(i) documento(i).	X	X
8.2.8	Composizione dell'IRB/IEC	Per documentare che la costituzione dell'IRB/IEC è in accordo alla Buona Pratica Clinica	X	X (se richiesto)

8.2.9	Autorizzazione/Approvazione/ Notifica del Protocollo delle (se richiesto) Autorità Regolatorie (ove richiesto)	Per documentare che una appropriata Autorizzazione/Approvazione/Notifica delle Autorità Regolatorie è stata ottenuta prima di iniziare lo studio in conformità alle disposizione normative applicabili	X (se richiesto)	X (se 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)	Per documentare la qualifica e l' idoneità a condurre lo studio e/o ad effettuare la supervisione medica dei soggetti	X	X
8.2.11	Valori normali/range per le procedure mediche/strumentali/di laboratorio e/o gli esami compresi nel protocollo	Per documentare i valori normali e/o gli intervalli degli esami	X	X
8.2.12	Procedure/esami medici/strumentali/ di laboratorio: – certificazione o – accreditamento o – controlli di qualità e/o accertamenti di qualità esterni o – altre validazioni (se richieste)	Per documentare la competenza della struttura a condurre gli esami richiesti e per convalidare l'attendibilità dei risultati	X (se richiesto)	X
8.2.13	Esemplare dell'etichetta(e) applicata al(i) contenitore(i) del prodotto in studio	Per documentare la conformità alle regolamentazioni applicabili sull'etichettatura e l'adeguatezza delle istruzioni fornite ai soggetti		X
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)	Per documentare le istruzioni necessarie ad assicurare l'appropriata conservazione, confezionamento, distribuzione e smaltimento dei prodotti in studio e dei materiali relativi allo studio	X	X
8.2.15	Registrazioni dell'invio del(i) prodotto(i) in studio e dei materiali relativi allo prodotto(i) in studio	Per documentare le date di invio, i numeri di lotto ed il metodo usato per la spedizione del(i) studio e dei materiali relativi allo studio. Ciò consente di risalire ai lotti del	X	X

		prodotto, di rivedere le condizioni di spedizione e la contabilità		
8.2.16	Certificato(i) di analisi del(i) prodotto(i) in studio inviato deve	Per documentare l'identità chimica, la purezza e la concentrazione del(i) prodotto(i) in studio che essere usato per la sperimentazione		X
8.2.17	Procedure di decodifica per gli studi in cieco	Per documentare come, in caso di emergenza, l'identità del prodotto in cieco possa essere rivelata senza aprire il codice del trattamento dei restanti soggetti	X	X (terze parti se applicabili)
8.2.18	Lista generale di randomizzazione	Per documentare il metodo usato per la studio		X (terze parti se applicabili)
8.2.19	Rapporto di monitoraggio pre-studio	Per documentare l'adeguatezza del centro per lo studio (può essere unificato con il documento 8.2.20)		X
8.2.20	Rapporto di monitoraggio di avvio studio	Per documentare che le procedure dello studio sono collaboratori state riviste con lo sperimentatore ed i suoi (può essere unificato con il documento 8.2.19)	X	X

8.3. During the Clinical Conduct of the Trial

In addition to having on file the above documents, the following should be added to the files during the trial as evidence that all new relevant information is documented as it becomes available

	Title of Document	Purpose	Located in Files of	
			Investigator /Institution	Sponsor

8.3.1	INVESTIGATOR'S BROCHURE UPDATES	To document that investigator is informed in a timely manner of relevant information as it becomes available	X	X
8.3.2	ANY REVISION TO: - protocol/amendment(s) and CRF - informed consent form - any other written information provided to subjects - advertisement for subject recruitment (if used)	To document revisions of these trial related documents that take effect during trial	X	X
8.3.3	DATED, DOCUMENTED APPROVAL/FAVOURABLE OPINION OF INSTITUTIONAL REVIEW BOARD (IRB) /INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE (IEC) OF THE FOLLOWING: - protocol amendment(s) - revision(s) of: informed consent form any other written information to be provided to the subject advertisement for subject recruitment (if used) - any other documents given approval/favourable	To document that the amendment(s) and/or revision(s) have been subject to IRB/IEC review and were given approval/favourable opinion. To identify the version number and date of the document(s).	X	X
8.3.4	REGULATORY AUTHORITY(IES) AUTHORISATIONS/APPROVALS/NOTIFICATIONS WHERE REQUIRED FOR: - protocol amendment(s) and other documents	To document compliance with applicable regulatory requirements	X (where required)	X
8.3.5	CURRICULUM VITAE FOR NEW INVESTIGATOR(S) AND/OR SUB-INVESTIGATOR(S)	(see 8.2.10)	X	X

8.3.6	UPDATES TO NORMAL VALUE(S)/RANGE(S) FOR MEDICAL/ LABORATORY/ TECHNICAL PROCEDURE(S)/TEST(S) INCLUDED IN THE PROTOCOL	To document normal values and ranges that are revised during the trial (see 8.2.11)	X	X
8.3.7	UPDATES OF MEDICAL/LABORATORY/ TECHNICAL PROCEDURES/TESTS - certification or - accreditation or - established quality control and/or external quality assessment or - other validation (where required)	To document that tests remain adequate throughout the trial period (see 8.2.12)	X (where required)	X
8.3.8	DOCUMENTATION OF INVESTIGATIONAL PRODUCT(S) AND TRIAL-RELATED MATERIALS SHIPMENT	(see 8.2.15.)	X	X
8.3.9	CERTIFICATE(S) OF ANALYSIS FOR NEW BATCHES OF INVESTIGATIONAL PRODUCTS	(see 8.2.16)		X
8.3.10	MONITORING VISIT REPORTS	To document site visits by, and findings of, the monitor		X
8.3.11	RELEVANT COMMUNICATIONS OTHER THAN SITE VISITS - letters - meeting notes - notes of telephone calls	To document any agreements or significant discussions regarding trial administration, protocol violations, trial conduct, adverse event (AE) reporting To document any agreements or significant discussions regarding trial administration, protocol violations, trial conduct, adverse event (AE) reporting	X	X
8.3.12	SIGNED INFORMED CONSENT FORMS	To document that consent is obtained in accordance with GCP and protocol and dated prior to participation of each subject in trial. Also to document direct access permission (see 8.2.3)	X	

8.3.13	SOURCE DOCUMENTS	To document the existence of the subject and substantiate integrity of trial data collected. To include original documents related to the trial, to medical treatment, and history of subject	X	
8.3.14	SIGNED, DATED AND COMPLETED CASE REPORT FORMS (CRF)	To document that the investigator or authorised member of the investigator's staff confirms the observations recorded	X (copy)	X (original)
8.3.15	DOCUMENTATION OF CRF CORRECTIONS	To document all changes/additions or corrections made to CRF after initial data were recorded	X (copy)	X (original)
8.3.16	NOTIFICATION BY ORIGINATING INVESTIGATOR TO SPONSOR OF SERIOUS ADVERSE EVENTS AND RELATED REPORTS	Notification by originating investigator to sponsor of serious adverse events and related reports in accordance with 4.11	X	X
8.3.17	NOTIFICATION BY SPONSOR AND/OR INVESTIGATOR, WHERE APPLICABLE, TO REGULATORY AUTHORITY(IES) AND IRB(S)/IEC(S) OF UNEXPECTED SERIOUS ADVERSE DRUG REACTIONS AND OF OTHER SAFETY INFORMATION	Notification by sponsor and/or investigator, where applicable, to regulatory authorities and IRB(s)/IEC(s) of unexpected serious adverse drug reactions in accordance with 5.17 and 4.11.1 and of other safety information in accordance with 5.16.2 and 4.11.2	X (where required)	X
8.3.18	NOTIFICATION BY SPONSOR TO INVESTIGATORS OF SAFETY INFORMATION	Notification by sponsor to investigators of safety information in accordance with 5.16.2	X	X
8.3.19	INTERIM OR ANNUAL REPORTS TO IRB/IEC AND AUTHORITY(IES)	Interim or annual reports provided to IRB/IEC in accordance with 4.10 and to authority(ies) in accordance with 5.17.3	X	X (where required)
8.3.20	SUBJECT SCREENING LOG	To document identification of subjects who entered pre-trial screening	X	X (where required)
8.3.21	SUBJECT IDENTIFICATION CODE LIST	To document that investigator/institution keeps a confidential list of names of all subjects allocated to trial numbers on enrolling in the trial. Allows investigator/institution to reveal identity of any subject	X	

8.3.22	SUBJECT ENROLMENT LOG	To document chronological enrolment of subjects by trial number	X	
8.3.23	INVESTIGATIONAL PRODUCTS ACCOUNTABILITY AT THE SITE	To document that investigational product(s) have been used according to the protocol	X	X
8.3.24	SIGNATURE SHEET	To document signatures and initials of all persons authorised to make entries and/or corrections on CRFs	X	X
8.3.25	RECORD OF RETAINED BODY FLUIDS/ TISSUE SAMPLES (IF ANY)	To document location and identification of retained samples if assays need to be repeated	X	X

8.3 Durante la Conduzione della Fase Clinica dello Studio

Oltre ad avere nel file i suddetti documenti, i seguenti devono essere aggiunti ai file durante lo studio a riprova che tutte le nuove e pertinenti informazioni sono state documentate, non appena disponibili.

	Titolo del documento	Scopo	Locazione del file da	
			Sperimentatore /Istituzione	Sponsor
8.3.1	Aggiornamenti del Dossier per lo Sperimentatore (I.B.)	Per documentare che lo sperimentatore viene informato tempestivamente delle informazioni pertinenti non appena disponibili	X	X
8.3.2	Revisioni di – protocollo/emendamento(i) e CRF – modulo di Consenso Informato – altre informazioni scritte fornite ai soggetti – avvisi per il reclutamento dei soggetti (se usati)	Per documentare le revisioni di questi documenti che sono entrate in vigore durante lo studio	X	X
8.3.3	Approvazione/Parere favorevole datato e documentato dell'IRB/IEC riguardo a: – emendamento(i) del protocollo – revisione di: – modulo di consenso informato – altre informazioni scritte da fornire ai soggetti – avvisi per il reclutamento dei soggetti (se usati)	Per documentare che l'(gli) emendamento(i) e/o le revisioni sono state sottoposti al IRB/IEC ed hanno ricevuto approvazione/ parere favorevole. Per identificare la versione e la data del(i) documento(i)	X	X

	<ul style="list-style-type: none"> – altri documenti che hanno ricevuto approvazione/parere favorevole – revisione continua dello studio (se richiesta) 			
8.3.4	Autorizzazione/Approvazione/ Notifica delle Autorità Regolatorie, ove richiesto, per: <ul style="list-style-type: none"> – emendamento(i) del protocollo e di altri documenti 	Per documentare la conformità alle disposizioni normative applicabili	X (se richiesto)	X
8.3.5	Curriculum Vitae per nuovo(i) sperimentatore(i) e/o co-sperimentatore(i)	Vedi 8.2.10	X	X
8.3.6	Aggiornamenti dei valori normali/ range per le procedure/esami medici/ strumentali/ di laboratorio compresi nel protocollo	Per documentare i valori normali e i range che sono stati rivisti durante lo studio (vedi 8.2.11)	X	X
8.3.7	Aggiornamenti delle procedure/ esami medici/strumentali/di laboratorio: <ul style="list-style-type: none"> – certificazione o – accreditamento o – controlli di qualità e/o accertamenti di qualità esterni o – altre validazioni (se richieste) 	Per documentare che gli esami rimangono adeguati per tutto il corso dello (ove richiesto) studio (vedi 8.2.12)	X (se richiesto)	X
8.3.8	Documentazione di invio del(i) prodotto(i) in studio e dei materiali relativi allo studio	(vedi 8.2.15)	X	X
8.3.9	Certificato(i) di analisi per nuovi lotti di prodotti in studio	(vedi 8.2.16)		X
8.3.10	Rapporti di visite di monitoraggio	Per documentare le visite presso il centro e le osservazioni dell'addetto al monitoraggio		X
8.3.11	Altre comunicazioni pertinenti oltre ai rapporti delle visite	Per documentare qualsiasi accordo o discussione significativi riguardante gli aspetti amministrativi dello studio, le	X	X

	<ul style="list-style-type: none"> - lettere - appunti degli incontri - appunti delle chiamate telefoniche 	violazioni del protocollo, la conduzione dello studio, la segnalazione degli Eventi Avversi		
8.3.12	Moduli di consenso informato firmati	Per documentare che il consenso è stato ottenuto in accordo con la Buona Pratica Clinica e con il protocollo e datato prima della partecipazione del soggetto allo studio. Per documentare inoltre il permesso all'accesso diretto (vedi 8.2.3)	X	
8.3.13	Documenti originali	Per documentare l'esistenza del soggetto e per convalidare l'integrità dei dati di studio raccolti. Per raccogliere i documenti originali relativi allo studio, ai trattamenti clinici e la storia clinica del soggetto	X	
8.3.14	Schede raccolta dati (CRF) completate, firmate, datate	Per documentare che lo sperimentatore, o un membro autorizzato del suo staff, con- (copia) (originale)	X (copia)	X (originale)
8.3.15	Documentazione delle correzioni nelle CRF	Per documentare tutte le variazioni/ aggiunte o correzioni fatte sulle CRF dopo la registrazione dei dati iniziali	X (copia)	X (originale)
8.3.16	Notifica dello sperimentatore allo sponsor di eventi avversi gravi e dei relativi rapporti	Notifica dello sperimentatore allo sponsor di eventi avversi gravi e dei relativi rapporti in conformità con il punto 4.11	X	X
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	Notifica dello sponsor e/o dello sperimentatore, se applicabile, alle autorità regolatorie e all'IRB/IEC di reazioni avverse da farmaco gravi ed inattese in conformità con i punti 5.17 e 4.11.1 ed altre informazioni di sicurezza in conformità con il punto 5.16.2	X (se richiesto)	X
8.3.18	Notifica dello sponsor agli sperimentatori delle informazioni di sicurezza	Notifica dello sponsor agli sperimentatori delle informazioni di sicurezza in conformità con il punto 5.16.2	X	X
8.3.19	Rapporti intermedi o annuali all'IRB/IEC e alle Autorità	Rapporti intermedi o annuali forniti all'IRB/ IEC in conformità con il punto 4.10 e alle autorità in conformità con il punto 5.17.3	X	X (se richiesto)

8.3.20	Registro dei soggetti valutati	Per documentare l'identificazione dei soggetti che sono entrati nella fase pre-studio di selezione	X	X (se richiesto)
8.3.21	Lista dei codici di identificazione dei soggetti	Per documentare che lo sperimentatore/ istituzione conserva una lista confidenziale dei nomi di tutti i soggetti ai quali è stata attribuita una numerazione relativa allo studio al momento dell'arruolamento. Permette allo sperimentatore/istituzione di rivelare l'identità di ciascun soggetto	X	
8.3.22	Registro dei soggetti arruolati	Per documentare l'arruolamento da un punto di vista cronologico, mediante la numerazione attribuita ai soggetti	X	
8.3.23	Gestione quantitativa del(i) prodotto(i) in studio presso la sede sperimentale	Per documentare che il(i) prodotto(i) in studio è stato usato in accordo al protocollo	X	X
8.3.24	Foglio delle firme	Per documentare le firme e le iniziali di tutte	X	X
8.3.25	Registrazione di eventuali campioni di natura organica (fluidi/tessuti) conservati	Per documentare il luogo di conservazione e l'identificazione di campioni se i saggi devono essere ripetuti	X	X

8.4. After Completion or Termination of the Trial

After completion or termination of the trial, all of the documents identified in sections 8.2 and 8.3 should be in the file together with the following.

	Title of Document	Purpose	Located in Files of	
			Investigator /Institution	Sponsor
8.4.1	INVESTIGATIONAL PRODUCT(S) ACCOUNTABILITY AT SITE	To document that the investigational product(s) have been used according to the protocol. To documents the final accounting of investigational product(s) received at the site, dispensed to subjects, returned by the subjects, and returned to sponsor	X	X
8.4.2	DOCUMENTATION OF INVESTIGATIONAL PRODUCT DESTRUCTION	To document destruction of unused investigational products by sponsor or at site	X (if destroyed At site)	X
8.4.3	COMPLETED SUBJECT IDENTIFICATION CODE LIST	To permit identification of all subjects enrolled in the trial in case follow-up is required. List should be kept in a confidential manner and for agreed upon time	X	
8.4.4	AUDIT CERTIFICATE (if available)	To document that audit was performed		X
8.4.5	FINAL TRIAL CLOSE-OUT MONITORING REPORT	To document that all activities required for trial close-out are completed, and copies of essential documents are held in the appropriate files		X

8.4.6	TREATMENT ALLOCATION AND DECODING DOCUMENTATION	Returned to sponsor to document any decoding that may have occurred		X
8.4.7	FINAL REPORT BY INVESTIGATOR TO IRB/IEC WHERE REQUIRED, AND WHERE APPLICABLE, TO THE REGULATORY AUTHORITY(IES)	To document completion of the trial	X	
8.4.8	CLINICAL STUDY REPORT	To document results and interpretation of trial	X (if applicable)	x

8.4 Dopo il Completamento o l'Interruzione dello Studio

Dopo il completamento o l'interruzione dello studio, tutti i documenti identificati nelle sezioni 8.2 e 8.3 devono essere in archivio assieme ai seguenti:

	Titolo del documento	Scopo	Localione del file da	
			Sperimentatore /Istituzione	Sponsor
8.4.1	Gestione quantitativa del(i) prodotto(i) in studio presso la sede della sperimentazione	Per documentare che il(i) prodotto(i) in studio è stato usato in accordo al protocollo. Per documentare il conteggio finale del(i)prodotto(i) in studio ricevuto presso la sede, distribuito ai soggetti, restituito dai soggetti e restituito allo sponsor	X	X
8.4.2	Documentazione riguardante la distruzione del prodotto in studio	Per documentare la distruzione, da parte dello sponsor o presso la sede, del prodotto in studio inutilizzato	X (se distrutto nel sito)	X
8.4.3	Lista completa del codice di identificazione dei soggetti	Per permettere l'identificazione di tutti i soggetti arruolati nello studio, nel caso in cui siano richiesti controlli successivi. La lista deve essere conservata come un documento riservato e per un periodo di tempo concordato	X	

8.4.4	Certificato di Verifica (se disponibile)	Per documentare l'effettuazione della verifica		X
8.4.5	Rapporto di monitoraggio di chiusura dello studio	Per documentare che tutte le attività richieste per la chiusura dello studio sono state completate e che i documenti essenziali sono conservati negli archivi appropriati		X
8.4.6	Documentazione riguardante l'attribuzione e la decodifica del trattamento	Restituita allo sponsor per documentare qualsiasi decodifica che possa essere stata effettuata		X
8.4.7	Rapporto finale dello sperimentatore all'IRB/IEC ove richiesto e, se applicabile, alle Autorità Regolatorie	Per documentare il completamento dello studio	X	
8.4.8	Rapporto clinico dello studio	Per documentare i risultati e l'interpretazione dello studio	X (se applicabile)	X

ANNEX 2

REQUIREMENTS AND TASKS OF THE GCP INSPECTORS REFERRED TO IN ARTICLES 4 AND 7

1. Requirements

- a) Degree in medicine and surgery, pharmacy, chemistry and pharmaceutical technology, biology, medical biotechnology
- b) At least 60 hours of theoretical training received within the 12 months preceding the commencement of GCP inspection or GCP auditing activities on the following topics:
 - 1) quality systems and quality assurance;
 - 2) methodology and regulation of clinical trials;
 - 3) GCP;
 - 4) Good Manufacturing Practice (GMP) standards with specific reference to the investigational medicinal product;
 - 5) pharmacovigilance;
 - 6) auditor's duties as referred to in paragraph 5.19 of the GCP.
- c) At least 20 days shadowing, in the 12 months preceding the commencement of the autonomous activity of GCP auditing or GCP inspections, with a GCP inspector from a Regulatory Authority of a GCP - ICH participating State or an auditor with previous experience as a GCP inspector; this shadowing shall take place at least 50% of the time during visits to the trial centres;
- d) At least 4 months of activity in the 12 months preceding the commencement of the autonomous activity as a GCP inspector or GCP auditor, in the fields of quality assurance and/or quality control or supervision of medicinal products or clinical trials;
- e) At least 20 days of audits at, or in remote connection with, clinical trial centres for medicinal products in the last 12 months prior to the assignment.
- f) Inspectors shall have attended specific annual refresher courses of no less than 30 hours on one or more of the following topics in the year preceding that of designation and during the period of designation:
 - methodology and regulation of clinical trials;
 - GCP;
 - GMP for the investigational medicinal product;
 - quality systems;
 - pharmacovigilance;
 - clinical-scientific topics relevant to clinical trials;
 - other topics related to the tasks to be performed.
- g) Experience in staff training in the field of GCP, advice on requirements and experience in drafting standard operating procedures of phase 1 trial centres; experience in drafting procedures and supporting the quality system of sponsor of the trial in public or equivalent hospitals or scientific institutes for research, hospitalization and healthcare (IRCCSs), or auditing such quality systems.
- h) Knowledge of San Marino and EU regulations on clinical trials.
- i) In order to maintain the requirements, the inspector shall carry out, at least 10 days per year, GCP inspection activities or GCP audits on trial centres or trials, except in cases of force majeure.

A justified interruption of the activities shall not be an obstacle to their resumption and shall not lead to loss of qualification. However, in cases of a justified interruption of more than twelve months, or which in any case results in the non-completion of the days of activity referred to in I) above, the inspector shall necessarily carry out at least two audit visits or GCP inspections by shadowing suitably qualified personnel.

2. Procedures

- a) Each inspector shall sign a declaration indicating any financial or other connections between him/her and the subjects to be inspected. This declaration shall be taken into account when assigning inspections to individual inspectors, in order to avoid conflicts of interest.
- b) Each inspector shall promptly submit to the archive of the Health Authority the updated documents related of his/her qualifications, training and experience.
- c) Inspections shall be conducted in teams of two inspectors, except in cases of necessity. The inspection team shall be coordinated by the inspector with the greatest experience in the field, unless otherwise appropriate.
- d) The inspectors shall follow the procedures aimed at harmonising inspection activities and the related quality system with the EU requirements to accept, for authorisation purposes, the results of trials conducted in non-EU countries.

3. Tasks of Inspectors:

- a) Conducting inspection activities according to a programme prepared in conformity with the quality system procedures for inspection activities;
- b) Preparing the procedures, including those for carrying out the various types of inspections, and the necessary documents for the implementation of the quality system for inspection activities and the execution of the tasks for the operation of this system, in order to ensure that the inspection procedures are observed and constantly monitored and in order to ensure the necessary harmonisation with the relevant EU procedures for the acceptance by the EU of the results of trials conducted in non-EU countries;
- c) Proposing a programme of GCP courses for staff involved in trials, and participating as trainers;
- d) Collaborating with the Working Group referred to in Art. 7, paragraph 4 on GCP issues.

4. Conflicts of interest and impartiality

- a) Inspectors shall not subject to any influence that might affect their impartiality or judgement.
- b) Inspectors shall have no conflicts of interest. They shall be autonomous with respect to all parties listed below:
 1. Sponsor,
 2. Investigators involved in the clinical trial,
 3. Subjects financing clinical trials,
 4. Any other party involved in conducting the clinical trial.
- c) Each inspector shall submit an annual declaration of his/her financial interests and other connections with parties that may be subject to inspection. This declaration shall be taken into account when assigning an inspector to a specific inspection.

5. Powers of Inspectors

- a) Inspections shall be carried out by inspectors designated by the Republic of San Marino.

- b) Inspectors shall have the right to inspect clinical trial sites, documents, facilities, registers, including individual patient files, quality arrangements, data and all other resources and aspects that the inspector considers relevant to the clinical trial.
- c) When carrying out an inspection, inspectors shall have the right to enter the sites and all other related premises and to access the relevant trial-related data.
- d) Inspectors may make copies of registers and documents, print electronic registers and take photographs of the premises and equipment.
- e) Inspectors may ask any representative or staff member of the inspected facility and any party involved in the clinical trial for explanations concerning the subject and purpose of the inspection, and record the answers.
- f) Inspectors may contact clinical trial subjects directly, in particular if there is reasonable suspicion that they have not been adequately informed of their participation in the clinical trial.

ANNEX 3

REQUIREMENTS AND TASKS OF THE WORKING GROUP SUPPORTING THE CERS AND THE INVESTIGATORS OF THE REPUBLIC OF SAN MARINO FOR THE PURPOSE OF COMPLIANCE WITH THE GCP REFERRED TO IN ARTICLES 5 AND 7

Objectives and Tasks of the Working Group

To optimise the execution of trials in accordance with the GCP through the following activities:

- a) To organise training events on GCP for trial staff and members of the organisational chart of non-profit sponsors operating in the Republic of San Marino, concerning in particular ethical, regulatory, technical, scientific and quality aspects of the trials.
- b) To support the CERS and the investigators of the Republic of San Marino, who shall also act as non-profit sponsors of trials, for the purposes of preparing the correct technical documentation required under the GCP for the performance of the trials, as well as for the purposes of meeting the requirements necessary for the eligibility of centres and for the sponsor's duties.

Members and Requirements of the Working Group

1. Expert in regulatory and legislative aspects of trials
2. Expert in GCP, requirements of trial centres and quality systems of sponsor of clinical trials
3. Expert in medical statistics and clinical epidemiology
4. Expert in pharmacovigilance and pharmacoconomics applied to clinical pharmacology

Requirements

Scientific-professional curriculum with documented competence and experience in this field