

Raccomandazioni per la redazione dei protocolli di ricerca per i trial clinici e relative documentazioni (Modificato da SPIRIT 2013 Checklist) *

Sezione/item	Item	Descrizione
Informazioni amministrative		
Titolo	1	Indicare il titolo del protocollo identificando il disegno dello studio, la popolazione, gli interventi e, se necessario, l'acronimo relativo al tipo di trial (es. RCT).
Registrazione del trial	2	Indicare l'identificativo del trial e il nome del registro (<i>clinicaltrial.gov</i>). Se non ancora registrato indicare il nome del registro in cui si intende registrare il protocollo.
Versione del protocollo	3	Indicare la data e la versione del protocollo
Finanziamento	4	Indicare le fonti e le tipologie di finanziamento, materiali ed ogni altro supporto.
Ruoli e responsabilità	5a	Indicare nomi, affiliazioni e ruoli di tutti i coautori del protocollo.
	5b	Indicare nominativo e contatti dello sponsor del trial.
	5c	Indicare, se presente, il ruolo dello sponsor e dei finanziatori nel disegno dello studio; nella raccolta, gestione, analisi e interpretazione dei dati; nella scrittura dei report e nella decisione di sottomettere i report per la pubblicazione, specificando il loro ruolo rispetto alle decisioni finali sulle attività indicate.
	5d	Indicare la composizione, le regole e le responsabilità del centro coordinatore, dello <i>steering committee</i> , del comitato per la definizione degli endpoint, del team per la gestione dei dati e, se presente, di altri individui o gruppi che supervisionano lo studio (item 21a per il comitato di monitoraggio dei dati).
Abstract	6	Produrre un abstract riportante background, obiettivi, disegno dello studio, setting, partecipanti, dimensione campionaria, interventi studiati, outcome primari e secondari, analisi statistiche.
Introduzione		
Background e rationale	6a	Descrivere il prodotto che si intende sperimentare, come un farmaco, una procedura chirurgica, un dispositivo medico o un nutraceutico, indicandone rispettivamente le caratteristiche farmacologiche, tecniche o i principi attivi.
	6b	Descrivere il rationale a supporto dell'esecuzione del trial, includendo una sintesi degli studi rilevanti (pubblicati e non) esaminando i benefici e i rischi per ciascun intervento.

	6c	Spiegare la scelta del/i comparatore/i (es placebo, trattamenti alternativi).
Obiettivi	7	Specificare gli obiettivi e le ipotesi che si intendono testare.
Disegno sperimentale	8	Descrivere il disegno dello studio inclusa la tipologia di trial (es gruppi paralleli, singolo gruppo, crossover), il rapporto per l'assegnazione agli interventi (es nuovo farmaco:standard) e il <i>framework</i> (es, superiorità, equivalenza, non-inferiorità, esplorativo).

Metodi: Partecipanti, interventi e outcome

<i>Setting</i> dello studio	9	Descrivere il/i <i>setting</i> dello studio (es ospedale universitario) e, se pertinente, elencare i paesi in cui saranno raccolti i dati.
Criteri di eleggibilità	10a	Descrivere i parametri utilizzati per l'identificazione dei partecipanti allo studio.
	10b	Specificare i criteri di inclusione ed esclusione dei partecipanti allo studio. Se pertinente, indicare i criteri di eleggibilità per i centri e le figure che effettueranno gli interventi (es. chirurghi, psicoterapeuti).
Interventi	11a	Descrivere gli interventi specificando le modalità con cui verranno eseguiti per ciascun gruppo di studio, aggiungendo sufficienti dettagli da permetterne la replicabilità. Specificare inoltre dove e con quali tempistiche verranno effettuati. <ul style="list-style-type: none"> • <i>Farmaci e nutraceutici</i> – specificare dosaggio, posologia e via di somministrazione; indicare la composizione del trattamento, il packaging e l'etichettatura; indicare l'<i>accountability</i> del farmaco • <i>Dispositivi medici</i> – se applicabile, descriverne gli elementi e la procedura di utilizzo ai fini del trattamento;
	11b	Indicare i criteri per l'interruzione o la modifica degli interventi assegnati ad un dato partecipante (es modifiche al dosaggio dei farmaci a seguito di eventi avversi, per richiesta dei partecipanti, in presenza di un miglioramento o peggioramento della patologia)
	11c	Indicare le strategie per migliorare l'aderenza ai protocolli d'intervento e le procedure per il monitoraggio dell'aderenza (es test di laboratorio, restituzione delle compresse).
	11d	Indicare interventi e trattamenti concomitanti permessi o vietati nel corso del trial.

Outcome	12	Indicare gli outcome primari e secondari, specificando i parametri che saranno misurati (es pressione sanguigna sistolica), le misurazioni analizzate (es cambiamenti dal valore alla baseline, valore finale, <i>time to event</i>), le misure di sintesi che saranno prodotte (es, mediana, proporzioni) e il momento della rilevazione per ciascun outcome. Si raccomanda fortemente di fornire una spiegazione della rilevanza clinica degli outcome.
Flow-chart	13	Indicare i tempi di arruolamento, di valutazione degli interventi (incluso ogni <i>run-in</i> e <i>washout</i>) e delle visite per i partecipanti. Si raccomanda fortemente di produrre un diagramma schematico (Allegato 1).
Dimensione campionaria	14	Specificare il numero stimato di partecipanti necessario per raggiungere l'obiettivo principale dello studio e come questo è stato determinato, inclusi gli assunti clinici e statistici a supporto del calcolo [significatività (α); potenza dello studio ($1-\beta$)].
Arruolamento	15	Indicare le strategie per ottenere un arruolamento adeguato al raggiungimento della dimensione campionaria target.

Metodi: Assegnazione degli interventi (per i trial controllati)

Assegnazione:

Generazione della sequenza	16a	Indicare il metodo per la generazione della sequenza di assegnazione (es numeri random assegnati dal computer) e i fattori utilizzati per ogni eventuale stratificazione. Per ridurre la probabilità di predire la sequenza random, i dettagli per ciascuna restrizione (es blocchi) dovrebbero essere forniti in un documento separato non accessibile a chi arruola i partecipanti e assegna gli interventi.
Meccanismo per l'allocation concealment	16b	Descrivere il meccanismo che si intende utilizzare per implementare la sequenza di allocazione (es telefono centralizzato; buste sigillate opacizzate e numerate in sequenza), descrivere ogni step per nascondere la sequenza fino all'assegnazione degli interventi.
Implementazione	16c	Indicare chi effettuerà la generazione della sequenza di allocazione, chi arruolerà i partecipanti e chi assegnerà gli interventi ai partecipanti.
Cecità (masking)	17a	Indicare chi non sarà a conoscenza dell'assegnazione degli interventi (es pazienti, curanti, chi valuta gli outcome, chi analizza i dati) e con quali modalità.
	17b	Se lo studio è in cieco, specificare le circostanze per cui sarà possibile rivelare l'assegnazione all'intervento per un dato partecipante e le procedure con cui potrà essere fatto nel corso del trial.

Metodi: Raccolta, gestione e analisi dei dati

Metodi per la raccolta dei dati	18a	Pianificare la valutazione e raccolta dei dati relativi agli outcome, incluso ogni processo adoperato per promuovere la qualità dei dati (es misure in duplicato, formazione dei rilevatori), una descrizione degli strumenti utilizzati per lo studio (es questionari, test di laboratorio) ed una descrizione della affidabilità e validità (se conosciute). Inserire il riferimento al form di raccolta dati se non allegato al protocollo.
	18b	Descrivere le strategie pianificate per la ritenzione dei pazienti e il completamento del follow-up, incluso l'elenco dei dati relativi agli outcome da raccogliere per i partecipanti che interrompono o deviano dal protocollo d'intervento.
Data management	19	Descrivere la pianificazione per l'inserimento, la codifica, la sicurezza e la conservazione dei dati incluso ogni relative processo volto a promuovere la qualità del dato, (inserimento in doppio, controlli ad intervalli dei valori inseriti). Inserire i riferimenti alle procedure di management dei dati che si intendono utilizzare se non specificate nel protocollo.
Metodi statistici	20a	Descrivere i metodi statistici che si intendono utilizzare per l'analisi degli outcome primari e secondari.
	20b	Descrivere i metodi statistici per ogni analisi aggiuntiva (es analisi per sottogruppi, analisi aggiustate).
	20c	Definire l'analisi della popolazione che non aderisce al protocollo ed altri metodi statistici per gestire I dati mancanti.

Metodi: Monitoraggio

Monitoraggio dei dati	21a	Descrivere la composizione del comitato per il monitoraggio dei dati (<i>data monitoring committee</i> - DMC); dichiarare se questo è indipendente dallo sponsor e gli eventuali interessi concorrenti; inserire I riferimenti alla fonte da cui è possibile ottenere ulteriori dettagli sul suo documento costitutivo (<i>charter</i>) se non specificato nel protocollo. Se non previsto, fornire una spiegazione del perché il DMC non è necessario.
	21b	Descrivere le line guida per ogni eventuale analisi ad interim e per l'interruzione dello studio includendo un chiaro riferimento a chi debba essere a conoscenza dei risultati di tali analisi e a chi debba prendere la decisione definitiva rispetto all'interruzione dello studio.
Eventi avversi	22	Descrivere come è stata pianificata la raccolta, la valutazione, il <i>reporting</i> , la gestione degli eventi avversi (sia richiesti che spontaneamente riportati) ed ogni altro evento indesiderato legato agli interventi del trial o comunque riconducibile allo studio.

Auditing 23 Indicare, se previsti, la frequenza e le procedure per gli audit che saranno condotti nel corso del trial e se tale processo sarà indipendente dagli investigatori e dallo sponsor.

Considerazioni etiche e diffusione dei risultati

Approvazione etica della ricerca 24 Indicare come si intende procedere per la richiesta dell'approvazione da parte di un comitato etico di ricerca o una commissione di revisione istituzionale (REC/IRB).

Emendamenti al protocollo 25 Indicare come si intende comunicare importanti modifiche al protocollo (es cambiamenti nei criteri di eleggibilità, negli outcome, nelle analisi) alle parti interessate (es investigatori, REC/IRB, partecipanti al trial, registro dei trial, riviste, regolatori). Ogni deviazione dal protocollo deve essere documentata e motivata da un rationale ed essere sottoposta ad approvazione.

Consenso o assenso 26a Indicare chi raccoglierà il consenso o l'assenso da parte dei partecipanti o loro surrogati autorizzati (es) e con quali modalità (Item 32).

26b Se applicabile, indicare le modalità per richiedere consensi aggiuntivi per la raccolta e l'utilizzo di dati e materiali biologici dei partecipanti in studi ancillari.

Confidenzialità 27 Definire come saranno raccolte, condivise e conservate le informazioni sui partecipanti potenziali e arruolati in modo da proteggerne la confidenzialità prima, durante e dopo il trial.

Dichiarazione di conflitto d'interesse 28 Indicare la presenza di finanziamenti ed ogni potenziale conflitto di interesse per ciascun investigatore per l'intero trial e per ogni sito in cui si svolgerà lo studio.

Accesso ai dati 29a Il *Principal Investigator* (PI) o un suo delegato devono permettere all'Autorità Regolatoria (AIFA) eventuali ispezioni, al Comitato Etico Indipendente o allo Sponsor (o suo delegato) di avere accesso libero e condurre le opportune verifiche su tutta la documentazione originale dello studio, incluso il consenso informato firmato dai soggetti arruolati nello studio e i file relativi ai pazienti. Chi avrà accesso alla documentazione dovrà adoperare ogni ragionevole precauzione per mantenere la riservatezza dei dati dei soggetti in accordo con la legislazione in vigore.

29b Dichiarare chi avrà accesso al dataset finale dello studio e rendere disponibili eventuali accordi contrattuali che limitano tale accesso agli investigatori.

Assistenza ancillare e successiva al trial 30 Descrivere, se previste, le modalità di erogazione di trattamenti ancillari o successivi al trial e le modalità di risarcimento per i partecipanti (o i soggetti arruolati) che hanno riportato danni dalla partecipazione al trial.

- | | | |
|---------------------------------------|-----|---|
| Politiche di diffusione dei risultati | 31a | Pianificare le modalità con cui investigatori e sponsor intendono comunicare i risultati del trial ai partecipanti, ai professionisti sanitari, e ad altri gruppi rilevanti (es pubblicazioni, partecipazione a congressi, database). |
| | 31b | Definire le linee guida per stabilire l'eleggibilità alla authorship e qualsiasi ricorso previsto a scrittori professionisti. |
| | 31c | Definire, se applicabile, se si intende concedere accesso pubblico al testo integrale del protocollo, al dataset con le informazioni a livello dei pazienti e alle codifiche statistiche. |

Appendici

- | | | |
|-------------------------------------|-----|--|
| Materiali per il consenso informato | 32a | Form del modello per il consenso informato e altra documentazione relativa fornita ai partecipanti e surrogati autorizzati.
Il form deve contenere una spiegazione sulla natura del trial, i suoi obiettivi, le procedure coinvolte, la durata attesa, i potenziali rischi e benefici ed ogni discomfort che può interessare i partecipanti. Ai partecipanti deve essere garantito un tempo sufficiente per prendere in considerazione la partecipazione al trial prima di decidere. Il consenso deve chiarire debitamente che la partecipazione al trial è volontaria e che la persona è libera di uscire dalla sperimentazione senza conseguenze sulle sue possibilità di trattamento e sui rapporti con il medico curante. |
| | 32b | Tutti i pazienti devono datare e firmare il consenso informato prima di entrare nello studio e prima di qualsiasi attività inerente la sperimentazione. |
| | 32c | In caso di emendamenti che potrebbero direttamente influire sulla continuazione della partecipazione al trial da parte della persona, deve essere acquisito un ulteriore consenso da parte dello stesso. |
| Materiali biologici | 33 | Pianificare la raccolta, la valutazione di laboratorio e la conservazione del materiale biologico per le analisi genetiche o molecolari per il trial attuale e, se previsto, per l'utilizzo futuro in studi ancillari. |
| Considerazioni etiche | 34a | Il trial deve essere condotto in accordo al protocollo, disegnato per assicurare l'aderenza alle Good Clinical Practice come indicato negli allegati: <ul style="list-style-type: none"> – ICH Harmonised Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice, 1996. Note for Guidance on Good Clinical Practice CPMP/ICH/135/95 – EU Directive 2001/20/EC, 2005/28/EC – Declaration of Helsinki (1964, e suoi emendamenti e chiarificazioni). <p>Il PI, o un suo delegato, accetta, firmando il protocollo, di rispettare quanto riportato.</p> |

	34b	Tenendo conto del disegno dello studio descritto nel protocollo, il consenso informato che si propone e altro materiale informativo per i partecipanti, deve essere sottomesso alla valutazione del Comitato Etico e dell’Autorità Regolatoria (AIFA).
Bibliografia	35	Indicare le fonti bibliografiche utilizzate per la redazione del protocollo
Centri partecipanti	36	Per gli studi multicentrici allegare un elenco dei centri partecipanti

A cura di: Stefania Boccia, Luca Giraldi, Anna Acampora, Sezione di Igiene, Istituto di Sanità Pubblica, 10/2018

* Per spiegazioni più dettagliate, fare riferimento alla check-list “SPIRIT 2013 Explanation & Elaboration”. <https://www.bmj.com/content/346/bmj.e7586>