



Università Politecnica delle Marche
Dipartimento di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in Scienze delle Professioni Sanitarie Tecniche Assistenziali

**PRESENTAZIONE DELLA DOCUMENTAZIONE ESSENZIALE PER UNA RICHIESTA DI PARERE
AL COMITATO ETICO LOCALE PER UNO STUDIO INTERVENTISTICO RANDOMIZZATO A
BRACCIA PARALLELE, NON FARMACOLOGICO, NO PROFIT**

Tesi di Laurea di:
Drssa Monica Marino

Relatore
Prof.ssa Oretta Grelli

Anno Accademico 2020-2021

Introduzione

| | |
|--|----|
| 1. Evidence-based Medicine: importanza della sperimentazione clinica nella pratica clinica | 4 |
| 1.1. Lo studio clinico: definizione, obiettivi, tipologie | 4 |
| 1.1.1. Studi clinici osservazionali | 5 |
| 1.1.2. Studi clinici sperimentali | 7 |
| 1.2. Stesura di un protocollo di ricerca | 7 |
| 1.3. Evidence-based Medicine (EBM): importanza della sperimentazione clinica nella pratica clinica..... | 16 |
| 2. Comitati Etici Indipendenti..... | 18 |
| 2.1. Aspetti generali e scopo dell'organizzazione..... | 18 |
| 2.2. Composizione e membri..... | 19 |
| 2.3. Procedure e funzioni..... | 20 |
| 2.4. Aspetti normativi alla base del regolamento di ogni CE europeo: Dichiarazione di Helsinki. | 23 |
| 2.4.1. Rischi, oneri e vantaggi | 24 |
| 2.4.2. Gruppi e individui vulnerabili..... | 25 |
| 2.4.3. Requisiti scientifici e protocolli di ricerca | 25 |
| 2.4.4. Comitati etici di ricerca..... | 25 |
| 2.4.5. Privacy e riservatezza..... | 26 |
| 2.4.6. Consenso informato..... | 26 |
| 2.4.7. Uso del placebo..... | 27 |
| 2.4.8. Disposizioni post-studio..... | 27 |
| 2.4.9. Registrazione dello studio, pubblicazione e diffusione dei dati..... | 28 |
| 3. Documentazione per la richiesta di parere per uno studio interventistico no profit non farmacologico..... | 29 |
| 3.1. Protocollo dello studio dal titolo "Valutazione dell'utilizzo di una colazione a basso indice glicemico in bambini e adolescenti con diabete tipo 1: effetti sul controllo glicemico" (documento in allegato) | 29 |
| 3.2. Foglio informativo per il consenso informato, modulo di consenso informato, per uno studio interventistico randomizzato no profit non farmacologico..... | 42 |
| 3.3. Polizza assicurativa per la partecipazione a studi interventistici nella Regione Marche: cosa prevede la normativa..... | 52 |
| 4. Bibliografia..... | 53 |

Introduzione

Questa tesi nasce dall'interesse verso la ricerca clinica e il suo ruolo nel migliorare la salute delle persone.

Lo sviluppo scientifico e gli avanzamenti tecnologici contribuiscono a creare nuove prospettive di benessere e hanno conseguenze importanti per la società.

Chiunque si dedichi alla ricerca riconosce nella libertà di studio e sperimentazione una condizione necessaria alla propria attività.

Tuttavia, analizzando il rapporto tra scienza ed etica ci si trova di fronte a delle domande. Quale bilanciamento esiste tra la libertà di ricerca e la dignità umana? Quali sono i principi etici che regolano la sperimentazione clinica sui soggetti umani?

Al contrario di come si potrebbe pensare, i diritti del singolo individuo non sono un ostacolo al progresso scientifico. La metodologia utilizzata nella costruzione di un disegno di studio non tiene conto soltanto del raggiungimento dell'obiettivo primario dello stesso, ma anche dalle variabili che circondano l'unità di misurazione, in questo caso i soggetti umani, nella loro unicità.

L'esigenza di arrivare a una idea condivisa sul rapporto tra scienza ed etica, che sia capace di non limitare la ricerca ma al tempo stesso rispettosa delle libertà e dei diritti di tutti, è una questione prioritaria.

L'obiettivo di questa tesi è la presentazione della documentazione necessaria a una richiesta di approvazione per uno studio clinico specifico dal titolo *"Valutazione dell'utilizzo di una colazione a basso indice glicemico in bambini e adolescenti con diabete tipo 1: effetti sul controllo glicemico"* diretta al Comitato Etico Indipendente locale.

La suddetta documentazione non ha soltanto un valore amministrativo-legale, ma anche ontologico per lo specifico studio clinico. La sperimentazione clinica non esisterebbe senza una attenta regolazione del suo profilo etico. Il Comitato Etico, in particolare, ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere delle persone in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela.

Nei principi etici che vigono nella sperimentazione clinica risiede lo stesso diritto degli sperimentatori di svolgere la propria attività di ricerca.

1. Evidence-based Medicine (EBM): il ruolo e l'utilizzo della sperimentazione clinica nella pratica clinica

Il primo capitolo prende in esame i fondamenti dell'Evidence-Based Medicine per contestualizzare l'argomento principale del progetto di tesi, ovvero la stesura di un protocollo di studio per uno studio clinico interventistico randomizzato e la sottoposizione del medesimo all'attenzione del Comitato Etico Regionale. In particolare, i sotto capitoli successivi introdurranno: il concetto di "studio clinico" prima in generale, poi soffermando l'attenzione sulle tipologie di studio che si possono utilizzare a seconda dei casi, le linee guida per la corretta stesura di un protocollo per uno studio clinico, e infine l'esposizione delle finalità dell'EBM.

1.1. Lo studio clinico: definizione, obiettivi, tipologie

Il progredire della scienza per il miglioramento dello stato di salute delle persone è possibile attraverso l'utilizzo del metodo scientifico, per mezzo di cui la nostra sicurezza di sapere è determinata non da qualche fattore umano ma da una realtà esterna, permanente e non influenzata dal nostro pensiero. Il metodo scientifico è lo studio sistematico, controllato, empirico e critico di ipotesi sulle relazioni intercorrenti tra vari fenomeni¹.

Il metodo scientifico è la modalità tipica con cui la scienza procede per raggiungere una conoscenza della realtà oggettiva, affidabile, verificabile e condivisibile; esso consiste, da una parte, nella raccolta di evidenza empirica e misurabile attraverso l'osservazione e l'esperimento; dall'altra, nella formulazione di ipotesi e teorie da sottoporre nuovamente al vaglio dell'esperimento².

La ricerca scientifica è un'attività umana avente lo scopo di scoprire, interpretare e revisionare fatti, eventi, comportamenti o teorie relative alla natura usando il metodo scientifico.

Nell'ambito dell'utilizzo del metodo scientifico in medicina, lo studio clinico rappresenta un mezzo per favorire il progresso e il miglioramento dello stato di salute.

Con il termine studio clinico si intende uno studio epidemiologico con cui si cerca di aumentare la conoscenza sulla incidenza, eziologia, diagnosi e terapia di uno stato morboso³.

Infatti, lo studio clinico risponde a un quesito di ricerca su una alterazione dello stato di salute, sulla sua:

- 1) **Eziologia:** valutare la responsabilità eziologica dei fattori di rischio;
- 2) **Diagnosi:** valutare l'accuratezza dei test diagnostici;
- 3) **Prognosi:** valutare la storia naturale di malattia e la potenza dei fattori prognostici;
- 4) **Terapia:** valutare l'efficacia degli interventi sanitari preventivi, terapeutici, assistenziali, educazionali, riabilitativi, palliativi, ecc...

Lo studio clinico praticamente si concretizza nella realizzazione di un esperimento rigorosamente controllato ed eticamente progettato, nel quale i soggetti che partecipano vengono assegnati alle diverse modalità di intervento in modo simultaneo (nello stesso lasso di tempo), in maniera aleatorie e allo stesso tempo supervisionati in modo simultaneo.

Si distinguono diversi tipi di studio clinico in base al disegno dello studio:

- 1) **Osservazionale:** Studio epidemiologico analitico nel quale il ricercatore non determina l'assegnazione dei soggetti a ciascun gruppo, ma si limita a registrare (osservare) quello che avviene nella realtà.
- 2) **Sperimentale:** studio clinico controllato con distribuzione aleatoria in cui il ricercatore manipola le condizioni di ricerca e distribuisce i gruppi in modo aleatorio. L'obiettivo degli studi sperimentali è stimare l'efficacia di un intervento preventivo, di cura o riabilitazione.

1.1.1. Gli studi clinici osservazionali

Sono caratterizzati dall'assenza di intervento attivo da parte dei ricercatori, che si limitano a osservare i fenomeni. Si distinguono in descrittivi e analitici.

Negli studi descrittivi, i ricercatori osservano e descrivono, senza effettuare analisi statistiche: case report e serie di casi (case series). Gli studi descrittivi rivestono un ruolo importante nel riconoscimento di nuove malattie e di presentazioni insolite in malattie frequenti, oltre che per identificazione di nuovi fattori di rischio, inclusi gli effetti avversi dei farmaci e di altri interventi sanitari. Un frequente errore nella loro interpretazione è sovrastimarne l'importanza nei risultati; in realtà, le ipotesi generate dagli studi descrittivi dovrebbero essere testate, prima di generalizzarne i risultati, mediante studi analitici.

Negli studi analitici i ricercatori non si limitano a osservare e descrivere, ma analizzano i dati delle osservazioni raccolte. Formalmente tali studi prevedono quindi l'utilizzo dell'analisi statistica. Essi comprendono gli studi di coorte, studi caso controllo, studi trasversali.

Gli studi di coorte si dividono in base alla presenza o assenza della coorte parallela di pazienti. Gli studi con coorte parallela possono essere utilizzati sia per valutare l'efficacia degli interventi sanitari, sia per rispondere a quesiti di eziologia e rischio. In entrambi i casi, accanto alla coorte di soggetti esposti al trattamento o al fattore di rischio viene osservata una coorte parallela di soggetti non esposti (concurrent cohort). Possono essere prospettici e retrospettivi.

Gli studi di coorte senza coorte parallela vengono generalmente utilizzati per rispondere a quesiti di prognosi, arruolando pazienti allo stesso stadio di malattia in una "coorte di partenza" (inception cohort). I pazienti vengono seguiti prospettivamente sia per misurare l'incidenza degli esiti nella storia naturale della malattia, sia per identificare il "peso" dei fattori prognostici, per lo sviluppo successivo di modelli predittivi.

Gli studi di prognosi possono essere prospettivi e anche retrospettivi, anche se nel secondo caso la validità interna diminuisce notevolmente.

Gli studi caso-controllo sono studi retrospettivi che confrontano due gruppi idealmente identici per caratteristiche cliniche, demografiche, socioeconomiche: i "casi" che presentano uno specifico esito di interesse e i "controlli" che non presentano tale esito. In entrambi i gruppi i ricercatori indagano – con questionari, analisi della documentazione clinica e altre fonti – l'esposizione pregressa a specifici fattori di rischio potenzialmente correlati con l'esito di interesse. Gli studi caso-controllo sono ideali per la ricerca eziologica, in particolare quando l'outcome è raro e l'esposizione può essere facilmente misurata. Rispetto agli studi di coorte prospettici con coorte parallela producono evidenze meno robuste.

Gli studi trasversali, infine, vengono utilizzati per valutare l'accuratezza diagnostica dei test. Infatti, il gold-standard della ricerca diagnostica è uno studio trasversale (cross-sectional) dove un gruppo di pazienti con sospetto di malattia viene sottoposto, in maniera cieca e indipendente, al test diagnostico in studio e al gold-standard diagnostico di riferimento. Gli studi trasversali sono "puntuali" perché esposizioni ed esito vengono misurati contestualmente.

1.1.2. Gli studi clinici sperimentali

Definiti anche trial o sperimentazioni cliniche sono caratterizzati dall'intervento attivo dello sperimentatore e sono sempre prospettici^{4,5}. Tali studi comprendono tre varianti: trial non controllati, trial controllati non randomizzati, trial controllati e randomizzati.

I trial non controllati comprendono quegli studi dove il trattamento sperimentale viene assegnato a tutti i pazienti eleggibili consecutivamente osservati. In assenza del gruppo di controllo, l'efficacia del trattamento sperimentale viene riportata come beneficio assoluto.

I trial controllati non randomizzati sono caratterizzati dalla presenza di un gruppo di controllo, in cui esiti vengono confrontati con quelli del gruppo di pazienti trattati. L'assegnazione dei pazienti non è causale.

I trial controllati randomizzati invece, oltre alla presenza di un gruppo di controllo, sono caratterizzati dall'assegnazione casuale dei pazienti attraverso le procedure di randomizzazione. Questa assicura che tutti i fattori prognostici, sia noti sia sconosciuti, si distribuiscano equamente nei due gruppi di pazienti. Costituiscono il gold-standard della sperimentazione clinica per valutare l'efficacia degli interventi sanitari.

1.2. Stesura di un protocollo di ricerca

Il protocollo è un documento di riferimento che guida tutta la conduzione dello studio, è lo strumento che si utilizza per:

- Risoluzione dei problemi che si possono presentare durante la conduzione dello studio (previsti prima di iniziare lo studio)
- Valutare la bontà dello studio prima, durante e dopo la sua conduzione perché uno studio scientifico in campo biomedico viene condotto per migliorare la salute del paziente, se questo non è l'obiettivo di uno studio, quello studio non è etico, quindi non viene condotto. Uno studio per essere etico deve essere condotto con una rigorosa metodologia scientifica (usa un metodo oggettivo, riproducibile descritto nel protocollo)

Ogni deviazione dal protocollo che si evidenzia durante la conduzione dello studio deve essere valutata e inserita nel protocollo (Ministero della Salute, 2004), perché lo studio per essere

scientifico deve essere riproducibile, quindi la metodologia usata deve essere documentata e consultabile durante e dopo lo studio.

Il protocollo contiene:

- La motivazione e il razionale dello studio;
- Gli obiettivi
- La metodologia (che comprende vari aspetti)
- Le modalità organizzative, amministrative, operative (risorse utilizzare)
- Le fonti di finanziamento
- Il piano di diffusione dei risultati.

La scrittura di un protocollo è un processo multidisciplinare⁶, collaborativo, sincrono che ricorda e anticipa quello che sarà il processo di conduzione dello studio. In biologia e in medicina gli studi vengono condotti in modo collaborativo e multidisciplinare.

Le competenze necessarie per scrivere un protocollo e condurre lo studio sono:

- Cliniche
- Biologiche
- Biostatistiche
- Trattamento dei dati
- Regolatorie e normative
- Organizzativo/amministrative

Sono competenze generali che riguardano tutti gli studi, ma ciascun contesto di studio potrebbe richiedere competenze specifiche.

All'interno del team vengono definiti dei ruoli, che in parte corrispondono con le competenze e in parte possono raccogliere più competenze nella stessa persona:

- Coordinatore che ha il compito di condurre la stesura del protocollo, di raccogliere tutti i contributi e utilizzarli in modo armonico
- Ricercatori/clinici
- Biostatistico
- Data manager, si occupa della rilevazione del trattamento e della registrazione dei dati
- Project manager, si occupa della conduzione operativa dello studio

- Responsabile amministrativo
- Sponsor, se c'è, uno o più

Studi particolari potrebbero avere la necessità di introdurre dei ruoli aggiuntivi rispetto a quelli sopracitati che sono i ruoli fondamentali che riguardano tutti gli studi condotti, quindi necessari per condurre qualunque tipo di studio. Ruolo non vuol dire persone fisiche diverse, c'è un'interazione tra competenze e ruolo che si risolvono in un numero di persone che corrispondono al team. Sia i ruoli che le competenze possono essere diversi in funzione degli obiettivi dello studio.

Nella scrittura di un protocollo viene seguito un procedimento logico che è applicabile a qualsiasi tipo di studio, parte da un'idea, che viene concretizzata in obiettivi di studio attraverso la definizione del razionale.

L'indice di un protocollo, che si trova nel documento che rappresenta il protocollo di studio, è un elemento descrittivo/formale ed è diverso dalla sequenza di scrittura che è, invece, un processo logico. Sono diversi nell'ordine dei paragrafi. L'indice di un protocollo ha un ordine formale/descrittivo, che non necessariamente ha una corrispondenza con la sequenza di scrittura che è un processo logico. L'indice viene fatto alla fine della stesura del protocollo, dopo che sono stati analizzati e presi in considerazione i diversi aspetti, capitoli, punti che riguardano un protocollo di studi.

Il protocollo inizia dall'idea, che nasce dall'esperienza e dalle conoscenze a priori.

Dall'idea, attraverso lo studio della bibliografia e lo studio delle evidenze scientifiche, si definisce il razionale dello studio.

Il razionale dello studio fornisce tutte le motivazioni per giustificare lo studio:

1. Descrizione del problema di salute
2. Revisione della letteratura: conoscenze esistenti, quesiti aperti
3. Definizione dei benefici apportati alla problematica dopo lo studio

Al razionale è collegato direttamente all'obiettivo dello studio. Esiste, pertanto, una connessione logica tra due elementi, in questo caso tra due sezioni del protocollo. Ogni cambiamento delle due sezioni comporta il cambiamento anche nell'altra, nessuna delle due sezioni è prioritaria rispetto all'altra.

L'obiettivo, che si basa sul razionale dello studio e sulla base della bibliografia e delle evidenze scientifiche disponibili sull'argomento, è la base di tutto lo studio. Ovvero, sulla base di quest'ultimo si scriverà tutto il protocollo, e contiene tutti gli elementi che definiscono il risultato atteso:

1. Cosa (variabile che misuro)
2. Quanto (entità dell'effetto)
3. Come (metodo di misurazione)
4. Quando (tempo/i di misurazione)
5. In quali soggetti (popolazione in studio)
6. Rispetto a cosa (confronto)
7. In che misura (+/-/=)

Le caratteristiche del fenomeno oggetto dello studio sono:

- Esposizione/intervento
- Soggetti/pazienti
- Esito/malattia
- Variabili potenzialmente associate a esposizione ed esito

Per misure d'interesse si intendono le misure che si intendono utilizzare per sintetizzare le caratteristiche del fenomeno oggetto di studio, per raccogliere i dati e i risultati che occorrono per raggiungere gli obiettivi:

- Tipologia delle misure
- Pertinenza
- Rilevanza clinica
- Valore per cui l'obiettivo è raggiunto.

Il legame che esiste tra l'obiettivo e le variabili d'interesse è un legame di sequenza temporale, cioè le variabili si possono scrivere solo dopo che l'obiettivo sia stato completato.

Si può porre l'attenzione su molti aspetti: vengono prese in esame le variabili individuali, ovvero le caratteristiche che riguardano l'individuo, quindi che caratterizzano l'unità di osservazione; si possono considerare alcune variabili che riguardano sia l'individuo che la malattia; una serie di variabili che riguardano il fenomeno in studio specifico. Sono tutte variabili che si declinano in ogni soggetto, unità di osservazione.

Per misure d'interesse si intendono misure che sintetizzano una parte di queste variabili per raggiungere l'obiettivo.

La seconda sezione legata in sequenza temporale all'obiettivo è la definizione della popolazione bersaglio e dei criteri di reclutamento. Popolazione bersaglio e criteri di reclutamento sono tra loro connessi da una connessione logico semantica, in quanto la popolazione bersaglio è la popolazione in cui si vuole condurre lo studio, cioè è la popolazione verso cui è diretto l'interesse. Non è il gruppo di soggetti che realmente vengono sottoposti ad osservazione o sperimentazione, ma questo gruppo è una parte di questa popolazione, ovvero un campione. La popolazione bersaglio, quindi, è definibile ma non è fisicamente circoscrivibile e realmente raggiungibile. Ciò accade sempre negli studi in ambito socioassistenziale, biologico-assistenziale, biomedico perché ciò che viene studiato in un gruppo di individui si vorrebbe applicarlo, estenderlo a tutti gli individui con quelle caratteristiche.

La popolazione bersaglio è definibile attraverso i criteri di reclutamento, cioè i criteri con cui si scelgono gli individui che poi vanno a far parte del campione. I criteri di reclutamento definiscono la popolazione bersaglio:

1. Criteri di inclusione dettagliati
2. Criteri di esclusione dettagliati

Rilevabili/misurabili con metodi standardizzati per tutte le unità di osservazione che potenzialmente possono entrare a far parte del campione. Si parte nel definire i criteri d'inclusione e poi si passa a definire i criteri di esclusione, spesso ridondanti ma a volte necessari a definire la popolazione bersaglio.

Una volta individuate le variabili d'interesse e la popolazione bersaglio ci sono gli elementi per definire il progetto di studio, quindi il disegno (design) dello studio, ovvero:

- La tipologia dello studio (se osservazionale o interventistico; profit – no profit, multicentrico – monocentrico, randomizzato – non randomizzato)
- La definizione dei gruppi di soggetti/pazienti (quanti gruppi e come sono identificati)
- La descrizione di come avviene lo studio.

Quando si parla di strumenti di rilevazione dei dati devono essere validati e descritti ed eventualmente riportati in bibliografia.

Devono essere definiti i periodi d'osservazione.

Il disegno dello studio è sequenzialmente e temporalmente legato all'obiettivo e alla definizione delle variabili d'interesse.

La sezione successiva del protocollo riguarda i metodi statistici e la dimensione del campione. Questa sezione è legata temporalmente alle precedenti. Per poter scrivere la parte più strettamente statistica del protocollo è indispensabile conoscere gli obiettivi, il disegno dello studio e le variabili e le misure d'interesse usate per raggiungere l'obiettivo.

Nella sezione metodi statistici/dimensione del campione vengono riportati.

- Il piano di analisi dei dati: misure di calcolo, analisi e stima d'interesse. In maniera abbastanza generale, spesso nella maggior parte dei protocolli, soprattutto di quelli di sperimentazione o di sorveglianza dei farmaci viene sottolineato che il piano di analisi dettagliato sarà riportato in un documento a parte da compilare dopo l'inizio dello studio.
- Il calcolo della dimensione del campione: entità attesa del fenomeno, potenza, livello di significatività, errore massimo, precisione delle stime.

I due paragrafi sono strettamente collegati e devono essere riportati entrambi.

Alcune definizioni di queste parti fondamentali della dimensione del campione dipendono dall'analisi clinica del fenomeno, non soltanto dall'analisi quantitativa-statistica. Per esempio, l'entità attesa del fenomeno, più è ampio il campione più si riesce a trovare una differenza statisticamente significativa anche molto piccola e che potrebbe da un punto di vista clinico non ha nessun significato. La scelta dei valori da cui partire per la dimensione del campione è una scelta più clinica che statistica, più concettuale che quantitativa. Occorre capire quale effetto rilevare e quanto deve essere evidente per avere un significato da un punto di vista biochimico, biologico, biomedico.

Non è la stessa cosa stabilire la dimensione campionaria per la stima di una media oppure per il confronto delle mede di due gruppi. Ci sono degli indicatori numerici-statistici che portano dietro un ragionamento logico, medico, biomedico.

La sezione dedicata alle fonti di rilevazione è legata in maniera sequenziale temporale alle variabili e misure d'interesse, si basa sull'uso di documenti esterni che sono:

- Database/registri

- Tracciati record
- Strumenti validati di rilevazione.

La sezione fonti e metodi di rilevazione delle variabili riporta:

- Descrizione dettagliata
- Accessibilità
- Limiti
- Validità strumenti di misura
- Valori di riferimento.

È utile riportare nel protocollo tutti i dettagli delle fonti e metodi di rilevazione, perché guida facilmente la conduzione dello studio e lo rende facilmente standardizzabile per tutti i soggetti e tutte le unità di osservazione. Questo è fondamentale negli studi multicentrici, dove più centri con diversi operatori partecipano reclutando i soggetti, lavorando in maniera indipendente. È indispensabile, quindi, per la buona riuscita dello studio avere a disposizione degli strumenti standardizzati e ben descritti senza ambiguità. Il protocollo deve guidare e togliere i dubbi.

Questa sezione è legata ai metodi statistici in modo logico-concettuale perché strettamente collegate e una modifica in una delle due sezioni comporta una modifica nell'altra sezione.

Una volta definite e scritto tutte le sezioni, si hanno gli strumenti per definire la tempistica del protocollo di studio. La tempistica viene scritta all'inizio del protocollo, perché è intuitivamente più semplice, ma si può definire solo dopo aver definito tutte le altre parti.

Per tempistica dello studio si intende la durata e gli intervalli:

- Dello studio
- Del rilevamento
- Del trattamento/esposizione
- Del follow-up

Insieme alla tempistica, alla fine, viene definito il titolo. Viene definito alla fine perché deve essere comprensivo di tutto quello che accade nello studio. Deve essere un titolo esplicativo, deve contenere:

- Quesito di ricerca/obiettivo
- Disegno dello studio

- Popolazione bersaglio

A seguire ci sono tutti gli altri aspetti contenuti in un protocollo di studio che sono sempre presenti come categorie di sezione in tutti i protocolli di studio, articolati in maniera diversa in funzione dell'argomento d'interesse:

- Le modalità di conservazione dei dati e diffusione dei risultati
- Aspetti etici
- Aspetti organizzativi
- Assicurazione
- Finanziamenti
- Bibliografica

Per ogni tipologia di studio si aggiungono elementi specifici. Il disegno dello studio suggerisce delle sezioni aggiuntive.

Nella valutazione degli interventi terapeutici si usa uno studio sperimentale.

Gli studi sperimentali di fase 1 sono quelli in cui viene definita la molecola in studio, vengono definite la farmacocinetica e la tolleranza del farmaco. Sono studi che vengono effettuati reclutando persone che sono nella maggior parte dei casi sane e sono di piccole dimensioni.

Vengono utilizzati studi interventistici di fase due per valutare strumenti diagnostici. Per strumenti diagnostici si intendono i metodi diagnostici strumentali di laboratorio, ma anche questionari come quelli utilizzati per diagnosticare un disagio psichico. Gli studi di fase 2 vengono effettuati per stabilire la validità del metodo diagnostico.

Gli studi di fase 3 sono sperimentazioni sull'efficacia di un intervento. Gli studi clinici randomizzati controllati sono gli studi d'eccellenza per valutare l'efficacia dell'intervento terapeutico.

Per quanto riguarda la valutazione dell'efficacia dei metodi diagnostici negli studi di fase 3, essi riguardano la valutazione della capacità predittiva del metodo diagnostico. Nella valutazione dei metodi diagnostici esistono anche studi di fase 4 dove si stima quanto il risultato del test si associato alla condizione patologica di interesse. Quindi, si studia, in pratica, l'impatto del metodo diagnostico sulla malattia.

Lo studio osservazionale non prevede l'intervento dell'osservatore, si limita ad osservare quello che avviene in natura senza controllare come il fenomeno d'interesse venga assunto dai soggetti, è possibile che in questo tipo di studi intervengano più fattori di distorsione, in quanto non controllati, è necessario quindi individuare i criteri e i metodi per misurarli ed eventualmente controllarli.

È necessario definire bene l'obiettivo dello studio e da questo a cascata ragionare su come questo obiettivo può essere raggiunto.

Al protocollo può essere necessario allegare altri documenti inerenti all'organizzazione, l'assicurazione, il finanziamento, le risorse, le competenze, ecc. in funzione del contesto in cui si sviluppa lo studio e alle motivazioni e necessità in cui viene usato il protocollo.

Un protocollo è indispensabile per:

- Condurre in modo agevole ed efficiente lo studio (è una guida che comporta un lavoro notevole in fase iniziale ma rende più facile e fruibile la conduzione dello studio, soprattutto negli studi multicentrici che possono durare anni)
- Condividere con colleghi: studi multicentrici
- Reclutare i soggetti, è necessario per informare i soggetti su come viene effettuato lo studio e devono essere presentati in modo chiaro, semplice e comprensibile
- Approvazione del comitato etico, buona parte degli studi clinici devono essere sottoposti al comitato etico prima di essere iniziati. Il comitato etico basa la propria approvazione sul protocollo di studio
- Richiesta di finanziamenti
- Approvazioni da parte di organi e superiori
- Ripetere lo studio in altri contesti
- Scrivere il report e/o l'articolo scientifico per la diffusione dei risultati.

1.3. Evidence-based Medicine (EBM): importanza della sperimentazione clinica nella pratica clinica

“Il metodo EBM consente l'uso esplicito e coscienzioso delle migliori prove scientifiche nel prendere decisioni nella pratica medica”.

David L. Sackett

Il movimento Evidence-Based Medicine o EBM nasce nel 1992 (Evidence-Based Medicine Working Group, 1992), sulla base di un movimento precedente detto Critical appraisal of clinical evidence (valutazione critica delle evidenze cliniche), come un nuovo approccio all'insegnamento e alla pratica della medicina, in contrapposizione alla Medicina basata sulle opinioni (Opinion Based Medicine o OBM)⁷.

La Medicina basata sulle evidenze “è il coscienzioso, esplicito e accorto uso delle migliori evidenze disponibili per strutturare l'assistenza sanitaria. La pratica della EBM implica l'integrazione dell'esperienza clinica individuale con le migliori evidenze disponibili ricercate in modo sistematico.

La pratica medica basata sull'EBM richiede quindi l'integrazione delle evidenze scientifiche con l'esperienza clinica e con le preferenze del paziente. Ad esempio, il grande clinico italiano Augusto Murri nel 1908 scriveva: “Dunque la mira di un buon insegnamento dovrebbe essere innanzitutto di diffondere il retto uso del noto”. Ma l'EBM dà strumenti e sistematicità ad un atteggiamento già presente nei migliori professionisti e indubbiamente diminuisce l'importanza delle convinzioni personali, della tradizione, dell'autorità dei singoli (e anche dei gruppi di esperti) e dei presupposti fisiologici. Per quanto riguarda l'ultimo punto, si accenna che nella logica EBM non basta che un trattamento sia plausibile sulla base dei dati di laboratorio e fisiologici, ma occorre dimostrare che è efficace nel modificare in senso positivo gli esiti, intesi come risultati che stanno a cuore al paziente.

Vale la pena di ribadire che l'applicazione della EBM richiede esplicitamente l'integrazione di due componenti: la considerazione delle migliori evidenze scientifiche disponibili al momento; l'esperienza clinica del singolo professionista. L'integrazione delle due componenti è necessaria, in quanto senza la prima la pratica clinica non potrà fornire risultati migliori dei precedenti; senza la seconda non si fornirà al paziente un piano di assistenza personalizzato.

L'approccio EBM si è esteso a tutte le professioni sanitarie ed anche alla prevenzione e alla gestione dei servizi sanitari, tanto che sarebbe più corretto parlare di Assistenza sanitaria basata sulle evidenze (Evidence-Based Health Care - EBHC) (Muir Gray, 1998).

Il principale campo di applicazione è quello dei progetti di valutazione e miglioramento della qualità professionale, e tra questi di quelli costituiti dalla elaborazione e dalla applicazione di percorsi assistenziali. Il movimento della EBM riconosce come suo padre il clinico ed epidemiologo David Sackett e come principale precursore l'epidemiologo inglese Archibald Cochrane, che già dal 1976 introduce la necessità di diffondere i risultati degli studi controllati randomizzati (i cosiddetti trial o RCT) per valutare l'efficacia di ogni intervento da effettuare. Inoltre, Cochrane parla anche dell'importanza della divulgazione scientifica, infatti l'EBM si differenzia dal movimento immediatamente precedente, quello del "Critical appraisal of clinical evidence", basato sulla diffusione della metodologia dell'epidemiologia clinica. La Cochrane Collaboration è nata principalmente per promuovere la elaborazione e la diffusione delle sintesi auspiccate da Cochrane sotto forma di rassegne sistematiche. La struttura principale della Cochrane Collaboration è costituita dai Collaborative Review Groups e cioè da gruppi di esperti che si uniscono per elaborare rassegne sistematiche su un tema comune.

1. Comitati Etici Indipendenti per le sperimentazioni cliniche

Il secondo capitolo si focalizza sui sistemi utilizzati in ricerca scientifica per tutelare i soggetti umani che partecipano alle sperimentazioni cliniche.

Pertanto, viene definito in primo luogo l'organo del Comitato Etico: l'origine, gli obiettivi, la composizione e le funzioni. Inoltre, riportiamo alcuni fondamentali passaggi della Dichiarazione di Helsinki^{8,9,10}, che evidenziano il fine ultimo della ricerca clinica: il benessere delle persone. Inoltre, i principi riportati sono utili per comprendere la natura dei documenti riportati nei capitoli successivi, atti alla richiesta di parere per uno studio interventistico al Comitato Etico Regionale.

2.1. Aspetti generali e scopo dell'organizzazione

Nella direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo¹¹ il Comitato etico viene definito come un organismo indipendente, composto di personale sanitario e non, incaricato di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti della sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di questa tutela, emettendo, ad esempio, pareri sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità dello o degli sperimentatori, sulle strutture e sui metodi e documenti da impiegare per informare i soggetti della sperimentazione prima di ottenere il consenso informato.

In Italia l'istituzione dei Comitati Etici è prevista: nelle strutture sanitarie pubbliche e negli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS) privati¹². Le strutture sanitarie prive di un Comitato Etico interno possono comunque eseguire sperimentazione previa approvazione di un Comitato Etico indipendente ed esterno individuato ed indicato dalla Regione competente¹³.

Conformemente alla normativa regionale, un Comitato Etico può anche essere istituito nell'ambito dell'amministrazione regionale competente per materia¹².

Lo scopo è quello di garantire:

- la fattibilità di un progetto di ricerca in termini di correttezza etica e scientifica della sperimentazione
- la tutela dei diritti dei soggetti che prendono parte allo studio clinico

- l'adeguatezza dei rapporti che intercorrono tra il centro presso il quale viene condotta la ricerca e lo sponsor dello studio. (lo sponsor è la persona, la società, istituzione o organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica).

2.2. Composizione e membri del CE

La normativa vigente in Italia ^{12,13,14} sottolinea innanzitutto la necessità di evitare la compresenza di diversi Comitati Etici all'interno di una singola azienda sanitaria locale e per ogni singola azienda ospedaliera.

La composizione interna ai Comitati Etici deve garantire la presenza dell'esperienza necessaria a valutare in tutto e per tutto gli aspetti etici e scientifico-metodologici degli studi proposti. Nello specifico i Comitati Etici devono, a norma di legge, comprendere:

- tre clinici
- un medico di medicina generale territoriale
- un pediatra di libera scelta
- un biostatistico
- un farmacologo
- un farmacista (del servizio sanitario regionale)
- un ingegnere clinico o altra figura professionale qualificata
- il direttore sanitario (e nel caso degli Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico anche il direttore scientifico)
- un esperto in materia giuridica e assicurativa o un medico legale
- un esperto di bioetica
- un rappresentante del settore infermieristico
- un rappresentante del volontariato per l'assistenza e/o associazionismo di tutela dei pazienti
- un genetista
- un nutrizionista, in relazione allo studio di prodotti alimentari
- un esperto in dispositivi medici

Di queste figure, una percentuale non inferiore ad un terzo deve essere non dipendente dalla struttura che si avvale del Comitato. Per indipendenza si intende l'assenza di rapporti di lavoro

(a tempo pieno, parziale o di consulenza) tra il singolo e l'istituto. È nelle possibilità di ogni Comitato Etico la convocazione, a fini consultivi, di esperti esterni al Comitato stesso.

È possibile, inoltre, che partecipi alle riunioni del Comitato Etico un delegato di un'Autorità competente. La carica dei vari componenti interni vale per tre anni. Il mandato può essere rinnovato consecutivamente più di una volta (ad eccezione del farmacista e del direttore sanitario e/di quello scientifico, che non potranno ricoprire la carica di presidente per più di due anni consecutivi).

2.3. Procedure e funzioni

All'interno di ogni Comitato Etico viene eletto un presidente ed un vice che lo possa sostituire. Il Comitato etico adotta un regolamento che indica i compiti, le modalità di funzionamento e le regole di comportamento del Comitato stesso. Inoltre, ogni Comitato Etico si avvale di una segreteria tecnico-scientifica qualificata che a sua volta è in possesso delle necessarie infrastrutture in grado di assicurare la messa in comune, a tutta la comunità scientifica, dei dati ottenuti dalle ricerche, delle attività di supporto tecnico per la valutazione delle reazioni avverse -serie e inattese- eventualmente derivanti dall'attività di ricerca, nonché degli eventi avversi. Deve insomma essere garantita la diffusione e la pubblicazione dei risultati della ricerca da parte degli sperimentatori che hanno condotto lo studio. Le modalità di valutazione e di adozione dei pareri in merito alle sperimentazioni, tra cui il quorum necessario per la loro espressione (che comunque deve essere di almeno la metà più uno dei componenti) sono pubbliche. Tutte le decisioni in riferimento alla sperimentazione da valutare sono prese dalla maggioranza dei presenti aventi diritto al voto. La documentazione relativa a tutta l'attività del Comitato Etico va archiviata e resa disponibile anche ai fini della vigilanza del Ministero della salute.

Il promotore di una sperimentazione deve presentare una richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, ovvero A) al direttore generale o al responsabile legale delle strutture sanitarie pubbliche o delle strutture equiparate a quelle pubbliche ove si svolga la sperimentazione. B) al Ministero della salute nel caso in cui la sperimentazione verta attorno a farmaci che non hanno un'autorizzazione di immissione in commercio o nel caso di ricorso a farmaci per la terapia genetica, per la terapia cellulare somatica, per la terapia cellulare xenogena e per tutti i medicinali contenenti organismi geneticamente modificati. C) all'Istituto

Superiore di sanità nei casi di farmaci di nuova istituzione. Il promotore nella presentazione della domanda all'Autorità competente deve notificare il Comitato Etico che ha rilasciato il suo parere. Il Comitato Etico, quindi è chiamato ad esprimere il proprio parere prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica in merito alla quale è stato interpellato; nel far questo deve tenere in considerazione:

- la pertinenza e la rilevanza della sperimentazione clinica e del disegno dello studio clinico
- se la valutazione dei benefici e dei rischi prevedibili soddisfi quanto previsto in tema di tutela dei soggetti sperimentali.
- Il protocollo di ricerca: ovvero il documento in cui vengono descritti l'obbiettivo o gli obbiettivi, la progettazione, la metodologia, gli aspetti statistici e l'organizzazione della sperimentazione. Il termine comprende il protocollo, le versioni successive e le modifiche dello stesso.
- L'idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori: per sperimentatore si intende il medico o la persona che esercita una professione riconosciuta ai fini della ricerca a causa delle conoscenze scientifiche e dell'esperienza in materia di trattamento del paziente che richiede. Lo sperimentatore è responsabile dell'esecuzione della sperimentazione clinica in un dato sito.
- Il dossier per lo sperimentatore, ovvero la raccolta di dati clinici e non clinici sul medicinale o sui medicinali in fase di sperimentazione che sono pertinenti per lo studio dei medesimi nell'uomo.
- L'adeguatezza della struttura sanitaria
- L'adeguatezza e l'eshaustività delle informazioni scritte da comunicare e la procedura per giungere al consenso informato, nonché alla giustificazione per la ricerca su persone che non sono in grado di dare il loro consenso informato.
- Le disposizioni previste in materia di risarcimento o indennizzo in caso di danni ai soggetti dell'attività di sperimentazione clinica
- Le assicurazioni o indennità a copertura delle responsabilità dello sperimentatore e dello sponsor

- Gli importi e le eventuali modalità di retribuzione o di compenso da corrispondersi a favore degli sperimentatori e l'eventuale indennità dei soggetti inclusi nella sperimentazione
- Le modalità di arruolamento dei soggetti e le procedure informative per diffondere la conoscenza della sperimentazione.

Oltre che rispetto ai precedenti punti la valutazione etica, scientifica e metodologica degli studi ha come riferimento la dichiarazione di Helsinki, la convenzione di Oviedo e le linee guida aggiornate dell'Agenzia Europea per la valutazione dei medicinali in tema di valutazione dell'efficacia delle sperimentazioni cliniche. In base a queste tre fonti si considerano i diritti, la sicurezza ed il benessere dei singoli soggetti coinvolti nello studio gli aspetti più importanti che devono prevalere sugli interessi della scienza e della società. In riferimento alle procedure che caratterizzano una ricerca scientifica, ed in particolare gli aspetti legati a quei soggetti ai quali verrà somministrato ai fini della ricerca stessa un placebo, va considerato che la somministrazione di quest'ultimo non è da considerarsi lecita se sono disponibili trattamenti efficaci noti oppure se l'uso del placebo comporta sofferenza, prolungamento della malattia o rischio per l'incolumità dei soggetti. La sola acquisizione del consenso informato inoltre non rappresenta di per sé una garanzia di eticità. Nonostante sia necessaria per l'inizio della sperimentazione, non esime il comitato dalla necessità di una valutazione globale del rapporto rischio/beneficio del trattamento.

2.4. Aspetti normativi alla base del regolamento di ogni CE europeo: Dichiarazione di Helsinki

L'Associazione Medica Mondiale (WMA) ha elaborato la Dichiarazione di Helsinki come dichiarazione di principi etici per la ricerca medica che coinvolge le persone. Coerentemente con il mandato dell'Associazione Medica Mondiale, la Dichiarazione è rivolta principalmente ai professionisti sanitari. Di seguito sono riportati alcuni passaggi utili alla preparazione della documentazione per richiesta di parere al Comitato Etico Regionale per uno studio clinico^{8,9,10}.

Cito testualmente la Dichiarazione di Ginevra dell'Associazione Medica Mondiale¹⁵: “La salute del mio paziente sarà la mia preoccupazione principale”, e il Codice internazionale di Etica Medica dichiara che “Il medico dovrà agire solo nell'interesse del paziente quando fornisce una cura medica”.

È, pertanto, dovere del medico promuovere e salvaguardare la salute, il benessere e i diritti del paziente, inclusi quelli coinvolti nella ricerca medica.

La scienza e coscienza del medico sono dedicate all'adempimento di questa missione.

Il progresso della medicina è fondato sulla ricerca che a sua volta si deve basare, in ultima analisi, su sperimentazioni che coinvolgano soggetti umani. L'obiettivo primario della ricerca medica sull'uomo è capire le cause, lo sviluppo e gli effetti della malattia e il miglioramento delle procedure di prevenzione, diagnostiche e terapeutiche. Anche i migliori interventi di provata efficacia devono essere continuamente valutati attraverso ricerche per la loro sicurezza, efficacia, efficienza, accessibilità e qualità. La ricerca medica è sottoposta agli standard etici che promuovono e garantiscono il rispetto per tutti i soggetti umani proteggendo la loro salute e i loro diritti.

Sebbene lo scopo primario della ricerca medica sia quello di generare nuove conoscenze, queste non possono prevaricare sui diritti e gli interessi dei singoli soggetti coinvolti nella ricerca.

È dovere dei medici coinvolti nella ricerca medica proteggere la vita, la salute, la dignità, l'integrità, il diritto all'autodeterminazione, la privacy e la riservatezza delle informazioni

personali dei soggetti umani coinvolti nella ricerca. La responsabilità per la protezione dei soggetti coinvolti nella ricerca deve sempre ricadere sul medico o sugli altri operatori sanitari e mai su di loro, anche se hanno dato il consenso. I medici devono essere al corrente dei requisiti etici, legali e regolatori e gli standard per la ricerca dei paesi del quale fanno parte i soggetti coinvolti, così come applicare le norme e gli standard internazionali.

La ricerca medica che coinvolge soggetti umani deve essere condotta solo da persone con un'adeguata etica, istruzione scientifica, formazione e qualifiche. La ricerca su pazienti o su volontari sani richiede la supervisione di un medico competente e adeguatamente qualificato o di un altro professionista sanitario. Ai gruppi che sono scarsamente rappresentati nella ricerca medica dovrebbe essere fornito un accesso adeguato alla partecipazione nella ricerca. I medici che coniugano la ricerca medica con le cure mediche dovrebbero coinvolgere i pazienti nella ricerca solo nella misura in cui ciò sia giustificato dal potenziale valore preventivo, diagnostico o terapeutico e se il medico ha buona ragione di credere che la partecipazione ad uno studio non pregiudichi la salute dei pazienti.

Deve essere garantito un adeguato risarcimento e trattamento per i soggetti che risultano danneggiati a causa della partecipazione ad una ricerca.

2.4.1. Rischi, oneri e vantaggi

Nella pratica medica e nella ricerca medica, la maggior parte degli interventi implica rischi e oneri. La ricerca medica che coinvolge soggetti umani può essere condotta solo se i benefici dell'intervento prevalgono sui rischi e sull'onere per i soggetti. Ne deriva da ciò, che tutta la ricerca medica sull'uomo deve essere preceduta da un'attenta valutazione dei rischi e dell'onere per gli individui e/o i gruppi coinvolti nella ricerca e devono essere attuate tutte le misure atte a minimizzare i rischi. Questi ultimi devono essere continuamente monitorati, valutati e documentati dal ricercatore.

2.4.2. Gruppi e individui vulnerabili

La ricerca medica su un gruppo vulnerabile è giustificata solo se la ricerca è sensibile ai bisogni di salute o alle priorità poste da questo gruppo e la stessa ricerca non può essere effettuata in un gruppo non vulnerabile. Inoltre, questo gruppo dovrebbe beneficiare delle conoscenze, pratiche o interventi che derivano dalla ricerca.

2.4.3. Requisiti scientifici e protocolli di ricerca

Il disegno e l'esecuzione di ogni studio di ricerca sull'uomo devono essere chiaramente formulati e giustificati in un protocollo di ricerca. Il protocollo dovrebbe contenere una dichiarazione sulle considerazioni etiche implicate e deve indicare in che modo i principi contenuti nella presente dichiarazione sono stati affrontati. Il protocollo dovrebbe includere le informazioni relative a finanziamento, sponsor, affiliazioni istituzionali, potenziali conflitti di interesse, incentivi previsti per i soggetti e le informazioni relative alle disposizioni per il trattamento e/o di risarcimento ai soggetti che risultano danneggiati a seguito della partecipazione allo studio. Negli studi clinici, il protocollo deve anche descrivere le disposizioni da attuare dopo lo studio.

2.4.4. Comitati etici di ricerca

Il protocollo di ricerca deve essere inviato per considerazioni, commenti, direttive e approvazione ad un Comitato Etico di ricerca prima dell'inizio dello studio ^{16,17}. Questa commissione deve essere trasparente nel suo funzionamento, deve essere indipendente dal ricercatore, dallo sponsor e da ogni altra influenza indebita e deve essere debitamente qualificato. Si devono prendere in considerazione le disposizioni legislative e regolamentari del paese o dei paesi in cui la ricerca deve essere eseguita così come le norme e gli standard internazionali. Il comitato deve avere il diritto di monitorare gli studi in corso.

Nessuna modifica al protocollo può essere effettuata senza un ri-esame e riapprovazione da parte del comitato. Dopo la fine dello studio, i ricercatori devono presentare una relazione finale al comitato che contiene una sintesi dei risultati e le conclusioni dello studio.

2.4.5. Privacy e riservatezza

Ogni precauzione deve essere presa per proteggere la privacy dei soggetti coinvolti nella ricerca e la riservatezza dei loro dati personali.

2.4.6. Consenso informato

La partecipazione degli individui capaci di fornire il loro consenso informato come soggetti coinvolti nella ricerca medica deve essere volontaria.

Nella ricerca medica che coinvolge soggetti umani, ciascun soggetto che potenzialmente potrebbe entrare nella sperimentazione dovrebbe essere adeguatamente informato su scopi, metodi, provenienza dei fondi, e qualsiasi possibile conflitto di interessi, affiliazioni istituzionali dei ricercatori coinvolti, benefici attesi e potenziali rischi dello studio, disagi che potrebbe comportare, disposizioni post-studio e qualsiasi altro aspetto rilevante dello studio stesso. I soggetti potenzialmente coinvolti dovrebbero essere informati sul diritto che hanno di rifiutare la partecipazione allo stesso o di ritirare il consenso informato in qualsiasi momento senza ritorsioni. Un'attenzione particolare dovrebbe essere posta alle informazioni specifiche necessarie da fornire al partecipante, così come i metodi utilizzati per veicolare tali informazioni. Il medico o un'altra figura appropriatamente qualificata, dopo essersi assicurato che il potenziale partecipante abbia compreso l'informazione, deve far sì che il consenso informato sia preferibilmente scritto. Per un potenziale soggetto partecipante alla ricerca incapace di esprimere il consenso informato, il medico dovrebbe richiedere il consenso ad un rappresentante legale autorizzato. Questa categoria di soggetti non dovrebbe essere inclusa in uno studio sperimentale che non abbia, con massima probabilità, benefici per i pazienti stessi, a meno che lo studio sia stato pianificato con lo scopo di promuovere la salute dei gruppi rappresentati da tali soggetti e la ricerca non possa invece essere compiuta con persone capaci di dare il proprio consenso e comporta solo rischi minimi e con minimo onere. La ricerca che coinvolge i soggetti che sono fisicamente o mentalmente incapaci di dare il loro consenso, per esempio pazienti non coscienti, può essere portata avanti solo se la condizione fisica e mentale che impedisca la dichiarazione di consenso è una caratteristica imprescindibile del gruppo di ricerca. In tali circostanze il medico deve avere una dichiarazione di consenso dal rappresentante legale autorizzato. Se questo rappresentante non è disponibile e se il

ricercatore non può posticipare, lo studio può procedere senza consenso informato a condizione che le specifiche ragioni per le quali sono stati coinvolti soggetti con una condizione tale da renderli incapaci di esprimere la loro volontà, siano state dichiarate all'interno del protocollo e che lo studio sia stato approvato dal Comitato Etico.

Il rifiuto di un paziente a partecipare allo studio o la decisione dello stesso di ritirarsi dalla sperimentazione non deve mai inficiare il rapporto medico paziente. Nel caso di una sperimentazione clinica in cui è prevista la raccolta di dati o materiale di origine umana (entrambi identificabili) contenuti in bio-banche o depositi simili, i medici devono richiedere il consenso informato, per la raccolta, per lo stoccaggio e riutilizzo di dati e materiale. Si potrebbero verificare delle situazioni eccezionali in cui potrebbe essere impossibile o inattuabile poter richiedere il consenso per la ricerca. In tali situazioni si può dare avvio alla sperimentazione solo dopo le considerazioni e l'approvazione del comitato etico.

2.4.7. Uso del placebo

I benefici, i rischi, il carico e l'efficacia di un nuovo intervento devono essere testati contro quella del miglior intervento dimostrato come tale, eccezion fatta per i seguenti casi:

- quando non esiste un intervento valido, l'uso del placebo o di nessun intervento è accettabile;
- quando per convincenti e scientificamente solide ragioni metodologiche l'utilizzo di un intervento meno efficace come l'uso del placebo o di nessun intervento è necessario a determinare l'efficacia o la sicurezza di un trattamento.

I pazienti che ricevono qualsiasi intervento medico meno efficace rispetto a quello dimostrato come tale ricevono il placebo o nessun intervento, non dovranno essere esposti a rischi aggiuntivi irreversibili o a seri danni come conseguenza del non aver ricevuto il miglior trattamento disponibile.

2.4.8. Disposizioni post-studio

Nell'avanzamento di uno studio clinico, lo sponsor, i ricercatori e i governi dei paesi coinvolti dovrebbero adottare delle disposizioni per gli accessi post-studio per tutti i partecipanti che

necessitano di un intervento identificato come vantaggioso durante lo studio clinico. Queste informazioni dovrebbero anche essere divulgate ai partecipanti nel momento in cui si chiede il consenso informato.

2.4.9. Registrazione dello studio, pubblicazione e diffusione dei dati

Ogni studio che coinvolga soggetti umani deve essere registrato in un registro pubblico e accessibile prima del coinvolgimento del primo paziente. Ricercatori, autori, sponsor ed editori hanno tutti obblighi etici in merito alla pubblicazione e diffusione dei risultati di una ricerca. I risultati negativi o incompleti così come quelli positivi devono essere pubblicati o altrimenti resi disponibili pubblicamente. Le fonti di finanziamento, le affiliazioni istituzionali e i conflitti di interesse devono essere dichiarati nella pubblicazione.

3. Documentazione per la richiesta di parere per uno studio interventistico no profit non farmacologico

In questo capitolo verranno esaminati alcuni documenti atti alla richiesta di approvazione da parte del Comitato Etico Regionale delle Marche per uno studio interventistico randomizzato a braccia parallele non farmacologico. Pertanto, si allega il protocollo, il modulo per il consenso informato e per il consenso al trattamento dei dati personali, e il Modulo 19 del Comitato Etico Regionale delle Marche per la copertura di Polizza Assicurativa per sperimentazioni interventistiche.

3.1. Protocollo dello studio dal titolo “Valutazione dell’utilizzo di una colazione a basso indice glicemico in bambini e adolescenti con diabete tipo 1: effetti sul controllo glicemico” (documento in allegato)

Viene inserito in allegato il protocollo dello studio dal titolo “Valutazione dell’utilizzo di una colazione a basso indice glicemico in bambini e adolescenti con diabete tipo 1: effetti sul controllo glicemico” con lo scopo di mettere in pratica i principi elencati nei capitoli precedenti sulla stesura di un protocollo.

In particolare, questo documento (in allegato) si riferisce a uno studio di tipo interventistico, randomizzato a braccia parallele, pertanto è composto da sezioni comuni nei protocolli per studi osservazionali e altre specifiche per protocolli interventistici. Le prime sono: titolo, versione e data, rationale, obiettivo primario, obiettivi secondari, criteri di inclusione, criteri di esclusione, disegno di studio, modalità di raccolta dati, variabili in studio, analisi statistica, dimensione campionaria, modalità di trattamento dei dati personali, accordi di pubblicazione, aspetti generali di buona pratica clinica. La natura dello studio interventistico richiede delle specifiche sul tipo di trattamento somministrato al paziente, ben esplicitato nella sezione “Modalità e caratteristiche del pasto somministrato”, trattandosi di un pasto e non di un trattamento farmacologico. Infine, lo studio multicentrico implica l’inserimento anche di un elenco dei centri partecipanti.

| | |
|------------------------------------|---|
| TITOLO | Valutazione dell'utilizzo di una colazione a basso indice glicemico in bambini e adolescenti con diabete tipo 1: effetti sul controllo glicemico. |
| VERSIONE | 1.0 |
| DATA | 13/04/2021 |
| SPERIMENTATORE RESPONSABILE | Valentino Cherubini, Direttore della S.O.D. Diabetologia Pediatrica dell'AOU Ospedali Riuniti di Ancona, Presidio G. Salesi, Dipartimento Materno-Infantile. |
| RAZIONALE | <p>Un recente studio (1) ha esaminato l'effetto delle più comuni colazioni sull'escursione glicemica post-prandiale di soggetti sani, mettendo in evidenza che la maggioranza delle colazioni consumate in Italia presenta un indice glicemico medio-alto.</p> <p>Mentre risulta ormai ben noto il ruolo dei carboidrati e della fibra nella determinazione dell'escursione glicemica post-prandiale (2), quello dei lipidi e delle proteine non è stato ancora chiarito.</p> <p>Proteine e grassi modulano l'escursione glicemica post-prandiale in modo sostanziale, generando una risposta tardiva (3), 2-3 ore dopo il pasto.</p> <p>Il nostro centro ha recentemente condotto uno studio osservazionale (4), che ha previsto la partecipazione di 19 centri italiani in cui abbiamo avuto la possibilità di raccogliere dati importanti sulla gestione dei pasti in 43 bambini con Diabete tipo 1, che utilizzano il sistema integrato Control-IQ. Dai dati forniti si osserva che il controllo glicemico dei bambini, valutato attraverso i valori di TIR (time in range, percentuale di tempo in cui la glicemia rientra nell'intervallo di valori 70-180 mg/dl in una giornata) migliora sensibilmente dopo l'applicazione di un sistema integrato AHCL (Advanced Hybrid Closed Loop) Control-IQ. Le famiglie coinvolte avevano anche ricevuto un supporto educativo per la terapia insulinica, ma, ciò nonostante, la gestione della colazione non è stata ancora ottimizzata e si notano delle escursioni glicemiche incontrollate post-prandiali.</p> <p>Perciò, risulta interessante l'applicazione di una colazione a basso indice glicemico, con una quota aggiunta di grassi e proteine, nella valutazione del controllo glicemico dei bambini e adolescenti con</p> |

| | |
|------------------------------|--|
| | diabete tipo 1 che utilizzano il sistema integrato CONTROL-IQ come modalità di trattamento insulinico. |
| OBIETTIVO PRIMARIO | 1) Valutazione dell'effetto di una colazione a basso indice glicemico sul controllo glicemico, valutato attraverso il TIR (%), di bambini e adolescenti con diabete tipo 1 in 8 settimane, in condizioni di vita normali. |
| OBIETTIVI SECONDARI | 2) Valutazione dell'effetto di una colazione a basso indice glicemico sulle metriche di glucosio, di bambini e adolescenti con diabete tipo 1 in 8 settimane, in condizioni di vita normali. 3) Valutazione dell'effetto di una colazione a basso indice glicemico sulla qualità della vita di bambini e adolescenti con diabete tipo 1 in 8 settimane, in condizioni di vita normali. |
| TIPO DI STUDIO | Studio clinico randomizzato per gruppi paralleli, open-label, multicentrico |
| CRITERI DI INCLUSIONE | 1) Diagnosi di diabete tipo 1 2) Durata del diabete superiore a 1 anno 3) Età compresa tra 2-18 anni 4) TIR \geq 60% 5) Utilizzo del sistema Advanced Hybrid Closed Loop Tandem Slim Control-IQ per la terapia insulinica (provvisto del Sensore glicemico Dexcom G6) 6) Disponibilità a scaricare i dati glicemici e a condividerli con il Team Diabetologico sulla piattaforma Diasend. 7) Utilizzo del Calcolo dei Carboidrati per la determinazione della dose di insulina. 8) Disponibilità a modificare le proprie abitudini alimentari per una durata pari a 30 giorni |
| CRITERI DI ESCLUSIONE | 1) Diagnosi di Diabete tipo 2, MODY-1, MODY-2, Gestazionale o altri tipi di diabete diversi dal Diabete tipo 1. 2) Durata del diabete inferiore a 1 anno 3) Età inferiore a 2 anni o maggiore a 18 anni 4) TIR $<$ 60% |

| | |
|------------------------------------|--|
| | <p>5) Utilizzo di un sistema diverso da Advanced Hybrid Closed Loop Tandem Slim Control-IQ per la terapia insulinica (provvisto del Sensore glicemico Dexcom G6)</p> <p>6) Presenza di Malattia Celiaca</p> <p>7) Incapacità di svolgere correttamente il Calcolo dei Carboidrati per la determinazione della dose insulinica</p> <p>8) Mancata disponibilità a modificare le proprie abitudini alimentari ai fini dello studio.</p> |
| <p>DISEGNO DELLO STUDIO</p> | <p>Saranno coinvolti nello studio in oggetto tutti i bambini che afferiscono a un centro di Diabetologia Pediatrica in Italia.</p> <p>I bambini e le loro famiglie saranno informati della possibilità di partecipare allo studio in oggetto durante una visita di routine presso il centro di diabetologia pediatrica a cui afferiscono.</p> <p>Nella visita di screening, i genitori dei bambini, e i partecipanti con età maggiore a 14 anni, saranno chiamati a firmare un consenso informato, dopo essere stati attentamente istruiti sulle procedure dello studio. Per coloro che firmeranno il consenso, nella visita di screening saranno verificati i criteri di inclusione allo studio, pertanto verrà effettuata una valutazione dei dati antropometrici, dei segni vitali e del controllo glicemico del bambino e verranno raccolti dati relativi alla storia clinica. Inoltre, verrà definito lo status socioeconomico familiare.</p> <p>Coloro che rientreranno nei criteri di inclusione allo studio, potranno proseguire effettuando una visita di arruolamento nelle due settimane successive, in cui riceveranno una consulenza nutrizionale da parte di un dietista specializzato. In particolare, saranno esaminate le abitudini alimentari dei partecipanti in studio attraverso un'anamnesi nutrizionale e verrà effettuata una valutazione nutrizionale. Inoltre, a ogni partecipante in studio sarà consegnato il diario alimentare INRAN-SCAI 2005/2006. Ogni famiglia sarà attentamente istruita per la sua compilazione da fare durante tutto il periodo di arruolamento.</p> <p>Nella visita di arruolamento saranno anche verificati i collegamenti tra il paziente e il centro di Diabetologia Pediatrica di riferimento per</p> |

quanto riguarda la piattaforma di scarico dati Diasend. Nello stesso giorno i partecipanti e i loro genitori dovranno compilare il questionario validato per la valutazione della qualità della vita Ped_QI Versione 4.0 in italiano (la versione per i genitori e la versione per gli adolescenti 13-18 anni, per i partecipanti con età superiore a 13 anni). Il periodo di arruolamento dei partecipanti avrà una durata di 30 giorni, consecutivi alla visita.

Nel giorno della randomizzazione (Day 1), i partecipanti saranno assegnati al braccio di trattamento o al braccio di non-trattamento, attraverso uno specifico software di assegnazione, in rapporto 2:1. I partecipanti saranno tenuti a consegnare i diari alimentari compilati nel periodo di arruolamento (INRAN-SCAI 2005-2006) e sarà effettuata una consulenza con il dietista specializzato del centro per l'assegnazione delle colazioni. Inoltre, lo stesso giorno, le famiglie saranno chiamate a una nuova compilazione del questionario validato per la valutazione della qualità della vita Ped_QI Versione 4.0 in italiano (la versione per i genitori e la versione per gli adolescenti 13-18 anni, per i partecipanti con età superiore a 13 anni).

Pertanto, il Day 1 da inizio al periodo di intervento in cui un gruppo effettuerà una colazione standardizzata a basso indice glicemico per un periodo di 8 settimane, mentre l'altro gruppo parallelo sarà esortato a mantenere le sue abitudini alimentari invariate per il medesimo periodo di tempo.

Per aiutare il paziente e la famiglia nell'esecuzione di tutte le procedure in studio, saranno previste due visite telefoniche nel periodo di intervento:

- Week 2: visita telefonica che prevede un'ulteriore spiegazione sulle colazioni previste dal protocollo in studio effettuata dal dietista del centro, la verifica del collegamento del paziente alla piattaforma di scarico dati Diasend, la raccolta dei dati AGP del paziente.
- Week 4: visita telefonica che prevede un'ulteriore spiegazione sulle colazioni previste dal protocollo in studio effettuata dal

| | |
|---------------------------------------|--|
| | <p>dietista del centro, la verifica del collegamento del paziente alla piattaforma di scarico dati Diasend, la raccolta dei dati AGP del paziente.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Week 6: visita telefonica che prevede un'ulteriore spiegazione sulle colazioni previste dal protocollo in studio effettuata dal dietista del centro, la verifica del collegamento del paziente alla piattaforma di scarico dati Diasend, la raccolta dei dati AGP del paziente. - Week 8: visita telefonica al termine della fase di intervento che prevede la raccolta dati AGP del paziente dalla piattaforma di condivisione Diasend e una verifica sullo stato di salute del paziente. Il dietista del centro comunicherà ai partecipanti del gruppo di trattamento che il periodo di intervento sulle colazioni è terminato, e la possibilità di ritornare a una dieta libera. <p>Verrà effettuata una visita di follow-up presso il centro di Diabetologia a 12 settimane dal Day 1 in cui verrà effettuata nuovamente una valutazione dei dati antropometrici, segni vitali e dati glicemici del paziente e le famiglie saranno chiamate a una nuova compilazione del questionario validato per la valutazione della qualità della vita Ped_QI Versione 4.0 in italiano (la versione per i genitori e la versione per gli adolescenti 13-18 anni, per i partecipanti con età superiore a 13 anni).</p> <p>In tutte le visite previste dal protocollo in studio (sia al centro, sia telefoniche), saranno verificati gli eventi avversi e gli eventi avversi severi, a partire dall'inizio dello studio per ogni partecipante.</p> |
| <p>MODALITA' RACCOLTA DATI</p> | <p>Una volta ottenuta la firma del consenso informato al protocollo dello studio, saranno raccolti i dati anagrafici, clinici e socioeconomici del paziente, normalmente registrati nelle visite di routine.</p> <p>Nella visita di arruolamento e nel periodo di arruolamento, i dati dell'anamnesi alimentare saranno analizzati alla fine dello studio per valutare: la composizione bromatologica della colazione consumata dal paziente in condizioni di dieta libera.</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>Saranno inoltre registrati i report AGP (Ambulatory Glucose Profile) dei 30 giorni del periodo di arruolamento, delle 8 settimane di intervento sulle colazioni, delle 4 settimane seguenti di follow-up.</p> <p>Sarà raccolta la glicemia media dei partecipanti relativa alle fasce orarie 6:00-7:00; 7:00-8:00; 8:00-9:00; 9:00-10:00; 10:00-11:00; 11:00-12:00, per la valutazione dell'escursione glicemica post-prandiale, attraverso la piattaforma di condivisione dati Diasend durante le 8 settimane in cui i pazienti effettueranno il pasto standardizzato, nella fase d'intervento.</p> |
| <p>CARATTERISTICHE DEI PASTI SOMMINISTRATI</p> | <p>Le colazioni proposte nello studio sono state scelte in base ai seguenti criteri:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Proteine 10 - 20 g; 2) Lipidi totali 10 – 30 g; 3) Grassi saturi pari al 10% delle calorie totali del pasto; 4) Zuccheri semplici pari al 10% delle calorie totali del pasto; 5) Quantità di fibra inferiore a 5 g; <p>Le colazioni previste rispettano le linee guida sulla corretta alimentazione in età pediatrica promosse da ISPAD e SIEDP, e i quantitativi dei macronutrienti indicati nei LARN per la popolazione italiana. La composizione bromatologica della dieta sarà adeguata al fabbisogno energetico del soggetto.</p> <p>Le cene standardizzate previste per la misurazione a tre giorni in entrambe le fasi dello studio saranno pianificate dal dietista del centro di Diabetologia in base al fabbisogno energetico giornaliero dei partecipanti, mantenendo un basso indice glicemico.</p> |
| <p>MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE DEL PASTO CONSIGLIATO</p> | <p>Durante la visita di arruolamento, un dietista certificato si occuperà di fornire ai pazienti in studio una consulenza nutrizionale, in cui verrà effettuata una valutazione nutrizionale. Ogni partecipante sarà tenuto a compilare, insieme alla sua famiglia, un diario alimentare per tutto il periodo di arruolamento (30 giorni). Solo nel giorno di randomizzazione, i partecipanti assegnati al gruppo di trattamento, riceveranno uno schema ponderato per le colazioni a basso indice glicemico previste, e attente istruzioni per il loro corretto svolgimento.</p> |

| | |
|-----------------------------------|--|
| | <p>Il dietista del centro si renderà disponibile a ulteriori chiarimenti sul pasto standardizzato per tutto il periodo di partecipazione allo studio di ogni soggetto e per le visite telefoniche.</p> |
| <p>VARIABILI IN STUDIO</p> | <p>1) Visita di screening (- 6 settimane):</p> <ul style="list-style-type: none"> - data visita (giorno/mese/anno); - data nascita (mese/anno); - genere (M/F); - data diagnosi del diabete tipo 1 (mese/anno); - numero di controlli glicemici giornalieri da sangue capillare (n°/die); - numero di ore di attività fisica per settimana (h/sett); - indicatori sullo stato socio-economico dei genitori (quali livello di scolarizzazione, tipo di occupazione secondo le categorie ISTAT, numero di componenti del nucleo familiare, casa di proprietà, reddito annuale lordo dichiarato). - Valore di HbA1c (%); - Percentuale di tempo glicemica in range (70-180 mg/dl); - Metriche di glucosio: percentuale di tempo <54, 54-69, 70-180, 181-250, >250 mg/dl; - tempo in cui il CGM è attivo(%); - Coefficiente di Variazione (%); - Glucose Management Indicator; - Peso (kg); - Altezza (cm); - Segni vitali (PA e FC); - AE o SAE nelle 4 settimane precedenti alla visita (n°); <p>2) Visita arruolamento (- 4 settimane):</p> <ul style="list-style-type: none"> - data visita (giorno/mese/anno); - Composizione bromatologica della colazione: percentuale di proteine nel pasto (%); quantità di proteine nel pasto (g); percentuale di carboidrati totali nel pasto(%); quantità di carboidrati totali nel pasto (g); percentuale di zuccheri semplici nel pasto(%); quantità di zuccheri semplici nel pasto |

| | |
|--|--|
| | <p>(g); percentuale di lipi nel pasto(%); quantità di lipidi nel pasto (g); quantità di fibre nel pasto (g);</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valore di HbA1c (%); - Percentuale di tempo glicemica in range (70-180 mg/dl); - Metriche di glucosio: percentuale di tempo <54, 54-69, 70-180, 181-250, >250 mg/dl; - tempo in cui il CGM è attivo(%); - Coefficiente di Variazione (%); - Glucose Management Indicator; - Peso (kg); - Altezza (cm); - Segni vitali (PA e FC); - Ped_QL Versione 4.0 score; - AE o SAE dall'inizio della partecipazione allo studio (n°); <p>3) Visita di randomizzazione (Day 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> - data visita (giorno/mese/anno); - Peso (kg); - Altezza (cm); - Segni vitali (PA e FC); - Percentuale di tempo glicemica in range (70-180 mg/dl); - Metriche di glucosio: percentuale di tempo <54, 54-69, 70-180, 181-250, >250 mg/dl; - tempo in cui il CGM è attivo(%); - Coefficiente di Variazione (%); - Glucose Management Indicator; - Composizione bromatologica della colazione nei 30 giorni di arruolamento: percentuale di proteine nel pasto (%); quantità di proteine nel pasto (g); percentuale di carboidrati totali nel pasto(%); quantità di carboidrati totali nel pasto (g); percentuale di zuccheri semplici nel pasto(%); quantità di zuccheri semplici nel pasto (g); percentuale di lipi nel pasto(%); quantità di lipidi nel pasto (g); quantità di fibre nel pasto (g); - AE o SAE dall'inizio della partecipazione allo studio (n°); |
|--|--|

| | |
|---------------------------|--|
| | <p>4) Nelle visite telefoniche nel periodo di intervento (4 settimane, 6 settimane, 8 settimane):</p> <ul style="list-style-type: none"> - data visita (giorno/mese/anno); - Glicemia media delle fasce orarie 6:00-7:00; 7:00-8:00; 8:00-9:00; 9:00-10:00; 10:00-11:00; 11:00-12:00, raccolta attraverso il sensore glicemico Dexcom g6. - Percentuale di tempo glicemica in range (70-180 mg/dl); - Metriche di glucosio: percentuale di tempo <54, 54-69, 70-180, 181-250, >250 mg/dl; - tempo in cui il CGM è attivo(%); - Coefficiente di Variazione (%); - Glucose Management Indicator; - AE o SAE dall’inizio della partecipazione allo studio (n°); <p>5) Nella visita conclusiva dello studio al centro:</p> <ul style="list-style-type: none"> - data visita (giorno/mese/anno); - numero di controlli glicemici giornalieri da sangue capillare (n°/die); - numero di ore di attività fisica per settimana (h/sett); - Valore di HbA1c (%); - Percentuale di tempo glicemica in range (70-180 mg/dl); - Metriche di glucosio: percentuale di tempo <54, 54-69, 70-180, 181-250, >250 mg/dl; - tempo in cui il CGM è attivo(%); - Coefficiente di Variazione (%); - Glucose Management Indicator; - Peso (kg); - Altezza (cm); - Segni vitali (PA e FC); - Ped_QL Versione 4.0 score; - AE o SAE dall’inizio della partecipazione allo studio (n°); |
| ANALISI STATISTICA | <p>L’analisi descrittiva verrà effettuata per caratterizzare i soggetti in studio al reclutamento in funzione del trattamento assegnato.</p> <p>L’approccio all’analisi verrà determinato previa verifica della normalità</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>della distribuzione delle variabili. Opportune statistiche riassuntive e inferenziali per confrontare i due gruppi di trattamento verranno utilizzate in funzione del tipo di variabile e/o della forma distributiva. La stima dei parametri verrà effettuata calcolando gli intervalli di confidenza al 95%.</p> |
| DIMENSIONE CAMPIONARIA | <p>La dimensione campionaria è calcolata considerando l'obiettivo primario, per stimare la differenza fra la variazione media della percentuale di tempo tra 70 e 180 mg/mL (TIT) fra basale e 8 settimana nei due gruppi di trattamento, utilizzando il test t di Student per campioni indipendenti.</p> <p>140 soggetti (70 per ciascuno gruppo) conferiscono allo studio una potenza del 90% in grado di rilevare come statisticamente significativa una differenza media nella variazione del TIR dopo 8 settimane di trattamento di almeno 6%, supponendo una variabilità pari a 12%, un livello di significatività del 5% e un test a una coda.</p> |
| DURATA DELLO STUDIO | <p>Il reclutamento avrà inizio successivamente alla data di approvazione alla richiesta di parere al Comitato Etico Regionale delle Marche e proseguirà finché non verrà raggiunta la dimensione campionaria di 140 pazienti.</p> |
| TRATTAMENTO DEI DATI | <p>I dati raccolti saranno trattati secondo il comma 5 (Prescrizioni relative al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica, aut. gen. n. 9/2016), allegato 1, del provvedimento recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati, ai sensi dell'art. 21, comma 1 del d.lgs. 10 agosto 2018, n. 101 [9124510].</p> <p>CENTRI PARTECIPANTI</p> |
| ASPETTI ETICI E BUONA PRATICA CLINICA | <p>L'ultima revisione della dichiarazione di Helsinki nonché la dichiarazione di Oviedo costituiscono la base per la conduzione etica dello studio. Il protocollo è disegnato e sarà condotto per assicurare l'aderenza ai principi e procedure di Buona Pratica Clinica e per essere conforme alle leggi italiane, così come descritte nei seguenti documenti e accettato, con la propria firma, dagli investigatori dello studio: 1. ICH Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice 1996. 2. Directive 91/507/EEC, The Rules Governing Medicinal</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>Products in the European Community. 3. D. L.vo n.211 del 24 giugno 2003. 4. D. L.vo n.200 6 Novembre 2007. 5. D.M. 21 Dicembre 2007. 6. Determinazione AIFA 20 Marzo 2008. 7. D.L.vo n. 101/2018 recante “Disposizioni per l'adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento (UE) 2016/679”. Saranno conservati tutti i documenti clinici essenziali per dimostrare la validità dello studio e l'integrità dei dati raccolti. Il protocollo sarà sottoposto ad approvazione del Comitato Etico della Regione Marche e successivamente ai Comitati Etici degli altri Centri partecipanti.</p> |
| <p>PROPRIETÀ DEI DATI E ACCORDI DI PUBBLICAZIONE</p> | <p>La proprietà dei dati è del Promotore dello Studio. In accordo alle ICH-GCP e all., il responsabile dello Studio si impegna a produrre un report sullo studio, pubblicare i dati raccolti come descritto nel Protocollo e a garantire che i dati siano riportati responsabilmente e coerentemente. In particolare, la pubblicazione dei dati derivanti dal presente studio avverrà indipendentemente dai risultati ottenuti. La trasmissione o diffusione dei dati, per il tramite di pubblicazioni scientifiche e/o di presentazione in congressi, convegni e seminari, partecipazione a studi multicentrici, avverrà esclusivamente in forma assolutamente anonima.</p> |
| <p>CENTRI PARTECIPANTI</p> | <p>Tutti i centri di diabetologia pediatrica saranno coinvolti nella raccolta dati sul territorio nazionale. L'analisi dei dati sarà fatta presso il Centro di Epidemiologia, Biostatistica e Informatica Medica, Facoltà di Medicina, Università Politecnica delle Marche.</p> |
| <p>BIBLIOGRAFIA</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1) Marta Cossu, Laura Chiavaroli, Margherita Dall'Asta, Veronica Francinelli, Francesca Scazzina & Furio Brighenti (2017): A nutritional evaluation of various typical Italian breakfast products: a comparison of macronutrient composition and glycaemic index values, International Journal of Food Sciences and Nutrition 2) American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment. Sec. 7. In Standards of Medical Care in Diabetesd2015. Diabetes Care 2015; 38(Suppl. 1):S41–S48 3) Bell, K. J., Smart, C. E., Steil, G. M., Brand-Miller, J. C., King, B., & Wolpert, H. A. (2015). Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for |

intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes care*, 38(6), 1008-1015.

- 4) Valentino Cherubini, Ivana Rabbone, Maria Giulia Berio, Sara Giorda, Donatella Lopresti, Giulio Maltoni, Chiara Mameli, Marco Marigliano, Monica Marino, Nicola Minuto, Enza Mozzillo, Elvira Piccino, Barbara Predieri, Carlo Ripoli, Riccardo Schiaffini, Andrea Rigamonti, Giuseppina Salzano, Davide Tinti, Sonia Toni, Angela Zanfardino, vEC Study Group, Andrea Enzo Scaramuzza, Rosaria Gesuita. "Effectiveness of a closed-loop control system and a virtual educational camp for children and adolescents with type 1 diabetes: a prospective multicenter real-life study" (publishing).

3.2. Foglio informativo per il consenso informato, modulo di consenso informato, informativa e modulo di consenso al trattamento di dati personali per uno studio interventistico randomizzato no profit non farmacologico multicentrico, a braccia parallele

Si premette che il modulo del “Consenso Informato” è costituito da due parti: la prima parte riguarda l’informazione al paziente per tutti gli aspetti relativi allo studio a cui gli si propone di partecipare che, quindi, è indicata come “Modulo di Informazione” e la seconda parte, è dedicata all’espressione del consenso mediante la firma del paziente e/o del rappresentante legalmente autorizzato unitamente a data e ora e, quindi, è indicata come “Modulo di Consenso”. In questo caso, i moduli sono presentati insieme, per non essere ripetitivi.

Relativamente ai principi etici, sottolineiamo che nel processo dell’ottenimento del consenso informato sono da tenere in particolare considerazione:

- il principio del rispetto della dignità della persona;
- il principio del rispetto del diritto all’autodeterminazione dei soggetti competenti coinvolti nella sperimentazione, che si esprime nell’assunzione dei fini della ricerca come propri fini attraverso la manifestazione del Consenso Informato;
- l’equità del rapporto rischi/benefici nei termini di una soddisfacente proporzionalità tra i possibili rischi e i possibili benefici.

A questo proposito è importante che la richiesta del consenso e i documenti informativi siano formulati in modo tale da garantire una reale ottemperanza ed applicazione dei principi che ispirano la prassi del Consenso Informato affinché il soggetto sia portato ad avere consapevolezza di non sottoporsi passivamente alla sperimentazione, ma di decidere volontariamente di partecipare ad essa¹⁷.

Il Modulo di Informazione per il paziente deve essere stilato tenendo ben presenti i seguenti punti:

- l’informazione deve essere comprensibile, veritiera, obiettiva, esaustiva;
- la personalizzazione, in modo che, salvo casi particolari (minori, soggetti non in grado di esprimere un consenso, casi di emergenza), sia solo il paziente a esprimere il consenso alla partecipazione;
- la specificità esclusiva allo studio proposto;

3.2.1. Il modulo di consenso informato in caso di soggetti minori

A questo proposito si deve sottolineare che, benché nel caso dei minori il consenso informato sia espresso dai genitori ¹⁷, alla luce del dibattito bioetico contemporaneo e in un'ottica di buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica, è auspicabile rendere partecipe il minore nei colloqui e nella comprensione dello studio che lo potrebbe coinvolgere, in armonia con il suo stadio evolutivo e la sua volontà di essere informato. In particolare, è opportuno considerare quali interlocutori critici i minori che rientrano nella categoria dei cosiddetti "minori maturi" (dai 10-12 anni), prevedendo materiale informativo adattato alla loro capacità di comprensione delle spiegazioni relative alla sperimentazione, ai rischi e ai benefici, e tenendo in considerazione la loro volontà esplicita di rifiutare la partecipazione allo studio o di ritirarsene in qualsiasi momento. In questo caso si dovrà ottenere la garanzia del consenso del minore nella documentazione scritta, che dovrà contemplare una sezione esplicitamente dedicata al minore ed appropriatamente redatta tenendo conto delle sue capacità di comprensione. Infine, si dovrà riservare uno spazio, al termine della sezione informativa, per la firma del minore, affinché sia esplicito il riconoscimento di come si valuti determinante informarlo e coinvolgerlo attivamente nello studio in cui si confrontano terapie per la malattia di cui è affetto.

Pertanto, nelle pagine successive si allegano il modulo "Foglio informativo per il consenso informato" nella versione dedicata ai genitori di bambini e adolescenti con diabete, e il modulo dedicato a bambini con età superiore a 11 anni con diabete tipo 1.

Foglio informativo per il consenso informato, modulo di consenso informato, informativa e modulo di consenso al trattamento di dati personali per uno studio interventistico randomizzato no profit non farmacologico multicentrico, a braccia parallele

Modulo per i Genitori

TITOLO: Valutazione dell'utilizzo di una colazione a basso indice glicemico in bambini e adolescenti con diabete tipo 1: effetti sul controllo glicemico.

VERSIONE: 1.0

DATA: 13/04/2021

CENTRO COORDINATORE: Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona
SPERIMENTATORE PRINCIPALE: Dr. Valentino Cherubini, Direttore SOD Diabetologia Pediatrica, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona
RESPONSABILE ANALISI STATISTICA: Prof.ssa Rosaria Gesuita, Centro di Epidemiologia, Biostatistica e Informatica Medica, Facoltà di Medicina, Università Politecnica delle Marche.

PATOLOGIA: Diabete tipo 1 ICD9-CM 250.01; ICD10-GM E10

Gentile Sig./Sig.ra,

Lei è stato/a invitato/a a partecipare a questo studio di ricerca che coinvolge l'utilizzo di una colazione a basso indice glicemico per il miglioramento del controllo metabolico nel Diabete tipo 1. Per poter decidere se partecipare o meno, è necessario che Lei comprenda in che cosa consiste lo studio e cosa comporterà per Lei e per suo/sua figlio/a.

Per prendere una decisione informata sulla partecipazione, è necessario che Lei conosca l'obiettivo dello studio, le procedure, i benefici e i rischi dello studio, i disagi e le precauzioni adottate.

Questa procedura è chiamata "consenso informato".

Si prenda tutto il tempo necessario per leggere attentamente le seguenti informazioni e parlarne con altri. Se qualcosa non dovesse essere chiaro o se desidera ulteriori informazioni, La preghiamo di rivolgersi al medico dello studio (chiamato anche sperimentatore) che si occupa di questa ricerca.

Se deciderà di partecipare, Le verrà chiesto di firmare il modulo di consenso informato.

Le verrà consegnata una copia firmata del modulo da conservare, mentre l'originale rimarrà presso il centro dello studio. La partecipazione a questo studio è volontaria.

Il medico dello studio discuterà con Lei degli eventuali altri interventi nutrizionali sperimentali disponibili, nonché dei relativi rischi e benefici. Se decide di non partecipare a questo studio, ciò non avrà alcuna ripercussione sulla possibilità che suo figlio/a avrà di ricevere cure mediche.

Lo scopo principale dello studio è di valutare l'efficacia di un intervento nutrizionale sulla colazione.

La maggioranza delle colazioni consumate in Italia presenta un indice glicemico medio-alto.

Mentre risulta ormai ben noto il ruolo dei carboidrati e della fibra nella determinazione dell'escursione glicemica post-prandiale quello dei lipidi e delle proteine non è stato ancora chiarito.

Un recente studio osservazionale ha messo in evidenza delle difficoltà a gestire l'escursione glicemica dopo il pasto della colazione, anche utilizzando dei sistemi integratici automatici di somministrazione di insulina.

Perciò, risulta interessante l'applicazione di una colazione a basso indice glicemico, con una quota aggiunta di grassi e proteine, nella valutazione del controllo glicemico dei bambini e adolescenti con diabete tipo 1 che, come suo figlio/ sua figlia, utilizzano il sistema integrato CONTROL-IQ come modalità di trattamento insulinico.

La Sua partecipazione allo studio non comporta costi a Suo carico. Gli esami e le cure mediche associati allo studio Le verranno forniti gratuitamente.

lo studio in questione rientra tra quelli ricompresi nella copertura assicurativa aziendale e nello specifico ai sensi dell'articolo 52 del capitolato di polizza RCT/O n. RCH20220000001, stipulata con AMTRUST INSURANCE AGENCY ITALY SRL ed approvata con Determina 691/DG/2020, poiché non induce un rischio assicurativo differente rispetto a quello della normale pratica clinica.

Per tutta la durata dello studio, dovrà presentarsi alle visite programmate dal medico dello studio, seguire le istruzioni che i medici Le daranno e effettuare il piano nutrizionale consigliato dal dietista del centro.

Il piano dello studio prevede che i pazienti che potenzialmente potrebbero prendervi parte vengano valutati in una o più visite preliminari durante il periodo di screening che comprende anche delle misurazioni basali, da effettuare prima dell'inizio dell'intervento nutrizionale.

I pazienti che saranno considerati idonei a partecipare allo studio saranno randomizzati, cioè assegnati al braccio di trattamento con l'intervento nutrizionale in studio, o al braccio di controllo, che non effettuerà alcuna variazione sulle proprie abitudini alimentari.

Durante tutte le fasi dello studio il Dietista del centro si renderà disponibile a chiarire qualsiasi dubbio.

In particolare, nella prossima visita di arruolamento, prevista a due settimane da oggi, riceverete una consulenza nutrizionale da parte dello stesso dietista in cui saranno esaminate le abitudini alimentari di suo/sua figlio/a attraverso un'anamnesi nutrizionale e verrà effettuata una valutazione nutrizionale. Inoltre, vi sarà consegnato il diario alimentare INRAN-SCAI 2005/2006. Sarete attentamente istruiti per la sua compilazione, prevista per tutto il periodo di arruolamento.

Nella visita di arruolamento saranno anche verificati i vostri collegamenti con il centro di Diabetologia Pediatrica di riferimento per quanto riguarda la piattaforma di scarico dati Diasend, per permettere l'accesso al centro dei dati glicemici di suo/a figlio/a.

Nello stesso giorno, vi verrà chiesto di compilare il questionario validato per la valutazione della qualità della vita Ped_Ql Versione 4.0 in italiano (la versione per i genitori e la versione per gli adolescenti 13-18 anni, per i partecipanti con età superiore a 13 anni).

La visita di randomizzazione, indicata come Day 1, è prevista dopo 30 giorni dalla visita di arruolamento. In questa giornata suo/a figlio/a sarà assegnato/a al braccio di trattamento o al braccio di non-trattamento. Vi verrà richiesto il diario INRAN-SCAI 2005-2006 compilato per il periodo di arruolamento e sarà effettuata una consulenza con il dietista specializzato del centro per l'assegnazione delle colazioni.

Lo stesso giorno, sarete chiamati di nuovo a una nuova compilazione del questionario validato per la valutazione della qualità della vita Ped_Ql Versione 4.0 in italiano (la versione per i genitori e la versione per gli adolescenti 13-18 anni, per i partecipanti con età superiore a 13 anni).

Il Day 1 da inizio al periodo di intervento in cui suo figlio/a sarà chiamato ad effettuare una modifica alle proprie abitudini alimentari e a mantenerla un periodo di 8 settimane, secondo i consigli del dietista del centro.

Per aiutarvi nell'esecuzione di tutte le procedure in studio, saranno programmate quattro visite telefoniche nel periodo di intervento a 2 settimane, 4 settimane, 6 settimane e al termine delle 8 settimane dal Day 1.

Verrà effettuata una visita di follow-up presso il centro di Diabetologia a 12 settimane dal Day 1 in cui verrà effettuata nuovamente una valutazione dei dati antropometrici, segni vitali e dati glicemici di suo figlio/a e sarete chiamati, di nuovo, a una nuova compilazione del questionario validato per la valutazione della qualità della vita Ped_Ql Versione 4.0 in italiano (la versione per i genitori e la versione per gli adolescenti 13-18 anni, per i partecipanti con età superiore a 13 anni).

In tutte le visite previste dal protocollo in studio (sia al centro, sia telefoniche), saranno verificati gli eventi avversi e gli eventi avversi severi, a partire dall'inizio dello studio per suo/a figlio/a.

Nel corso dello studio non sono previsti esami ematochimici o strumentali oltre quelli effettuati nella normale pratica clinica.

Saranno valutati i dati glicemici e i dati relativi alle abitudini alimentari in tutte le visite previste da protocollo di studio.

RISERVATEZZA DEI DATI PERSONALI

Ai sensi del testo unico D.L. 30 giugno 2003 n. 196 "Codice in materia di protezione dei dati personali", e Il Regolamento generale per la protezione dei dati personali n. 2016/679 (General Data Protection Regulation o GDPR), art. 44 e seguenti, La informiamo che i dati personali di suo figlio/a verranno raccolti ed archiviati per via telematica dal Titolare del trattamento dei dati personali del centro dove è avvenuta la diagnosi di Diabete, nella Cartella Elettronica Ambulatoriale ad accesso controllato, utilizzata da quest'ultimo esclusivamente, per un periodo di tempo massimo di 10 anni e saranno utilizzati esclusivamente con la finalità della ricerca scientifica. Gli unici destinatari dei dati personali di suo/a figlio/a sono: il titolare del trattamento dei dati personali e gli sperimentatori dello studio del centro dove è avvenuta la diagnosi di Diabete. Inoltre, i dati vengono raccolti e elaborati eliminando le informazioni che possono ricondurre alla persona tra cui nome, cognome, giorno di nascita, giorno di esordio del diabete, comune di residenza. Le ricordiamo che Lei ha il diritto di chiedere ai Titolari del trattamento l'accesso ai dati personali, la rettifica o la cancellazione degli stessi o la limitazione del trattamento che lo riguardano o di opporsi al loro trattamento, o di revocare il consenso, oltre al diritto alla portabilità dei dati; Lei ha diritto di ottenere l'indicazione dell'origine dei dati personali, delle finalità e modalità del trattamento, della logica applicata in caso di trattamento effettuato con l'ausilio di strumenti elettronici.

INFORMAZIONI CIRCA I RISULTATI DELLO STUDIO

Qualora fosse interessato, alla fine dello studio, potrà chiedere al Suo medico di riferimento per lo studio una copia dei risultati pubblicati.

ULTERIORI INFORMAZIONI

Per ulteriori informazioni e comunicazioni riguardanti lo studio sarà a disposizione il Suo diabetologo. Il protocollo dello studio che Le è stato proposto è stato redatto in conformità alle Norme di Buona Pratica Clinica della Unione Europea e alla revisione corrente delle Dichiarazione di Helsinki ed è stato approvato dal Comitato Etico di questa struttura.

FIRME

La firma sottostante attesta che io (cognome e nome), in quanto genitore di (cognome e nome)..... ho preso visione del foglio informativo relativo allo studio e, dopo averne compreso i contenuti, do il consenso affinché mio/a figlio/a partecipi allo studio in oggetto.

Firma del genitore _____ Data ____/____/____

Nome Cognome e Firma del ricercatore:

_____ Data ____/____/____

Foglio informativo per il consenso informato, modulo di consenso informato, informativa e modulo di consenso al trattamento di dati personali per uno studio interventistico randomizzato no profit non farmacologico multicentrico, a braccia parallele

Modulo per i Ragazzi 10 – 14 anni

TITOLO: Valutazione dell'utilizzo di una colazione a basso indice glicemico in bambini e adolescenti con diabete tipo 1: effetti sul controllo glicemico.

VERSIONE: 1.0, DATA: 13/04/2021

CENTRO COORDINATORE: Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona

SPERIMENTATORE PRINCIPALE: Dr. Valentino Cherubini, Direttore SOD Diabetologia

Pediatrica, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona

PATOLOGIA: Diabete tipo 1 ICD9-CM 250.01; ICD10-GM E10

Gentile Ragazzo/a,

la SOD di Diabetologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ospedali Riuniti di Ancona, coordina uno Studio dal titolo: **"Valutazione dell'utilizzo di una colazione a basso indice glicemico in bambini e adolescenti con diabete tipo 1: effetti sul controllo glicemico."** Questo studio è stato approvato dal Comitato Etico Regione Marche.

Questo modulo può essere utilizzato solo per un singolo partecipante.



A questo studio partecipano anche altri centri di Diabetologia Italiani e altri bambini della tua età con Diabete tipo 1 stanno partecipando allo studio.

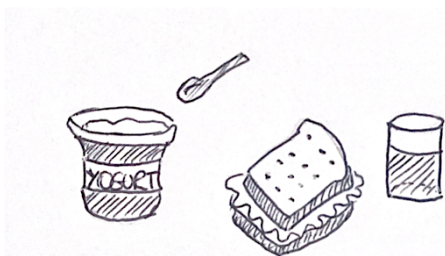
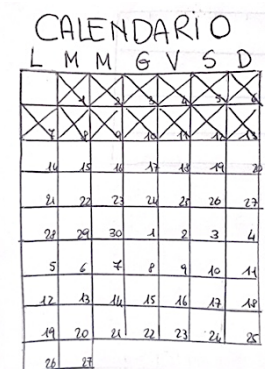
Se vuoi partecipare allo studio devi compilare questo foglio con i tuoi dati (NOME, COGNOME) e la tua firma con la data di oggi. Firmando questo modulo ci permetti di utilizzare i tuoi dati per lo studio.

SE CAMBI IDEA E NON VUOI PIU' PARTECIPARE ALLO STUDIO, PUOI DIRLO IN QUALSIASI MOMENTO: LA TUA PARTECIPAZIONE SARA' RITIRATA SENZA NESSUNA CONSEGUENZA.

Cosa comporta la tua partecipazione a questo studio?

Questo studio ha l'obiettivo di controllare il diabete attraverso una colazione con pochi zuccheri semplici.

Per partecipare a questo studio devi essere disposto a cambiare gli alimenti che mangi a colazione per un periodo di 8 settimane.



Lo studio ti permette di scegliere tra due alternative per la colazione, a seconda dei tuoi gusti: dolce o salata. Ad ogni visita dello studio, ti potrai confrontare col Dietista del tuo centro, che ti aiuterà a scegliere la colazione migliore per te.

Inoltre, per tutto il periodo dello studio, puoi chiamare il Dietista del centro tutti i giorni per esprimere pareri o dubbi sullo studio.

Ad ogni visita che farai al centro di Diabetologia ti verrà chiesto di compilare il questionario Ped_QI Versione 4.0, per dirci se sei soddisfatto delle nuove colazioni proposte.



PRIMA DI TUTTO! Dicci che cosa mangi!

Oggi riceverai un Diario Alimentare: un'agenda dove annotare, insieme ai tuoi genitori, tutto quello che mangi durante la giornata. Una volta completato, possiamo iniziare con le nuove colazioni!

Durante tutto il periodo dello studio sarai supportato dal Team di Diabetologia, che ti chiamerà spesso per

verificare se hai seguito tutti i passaggi dello studio, il tuo stato di salute, e per ricordarti cosa fare nei giorni successivi!



Il papà e la mamma hanno ricevuto molte informazioni sullo studio; abbiamo chiesto loro se sono d'accordo alla tua partecipazione. Anche loro possono dire sì o no. In ogni caso, la scelta spetta a te. Puoi acconsentire oppure no. Non devi rispondere subito se vuoi prenderti un po' di tempo per riflettere. Hai delle domande a cui possiamo rispondere?

FIRME

Sono a conoscenza di quanto riportato nel foglio informativo allegato, la cui copia mi è stata consegnata.

La firma sottostante attesta che io (cognome e nome)
....., ho letto il foglio informativo per lo studio ed esprimo il mio assenso alla partecipazione.



Firma

_____ Data ____/____/____

Ricercatori del Centro di reclutamento:

Nome Cognome e Firma del Ricercatore:

_____ Data ____/____/____

3.3. Polizza assicurativa per la partecipazione a studi interventistici nella Regione Marche: cosa prevede la normativa.

Nella regione Marche, la polizza assicurativa è obbligatoria per gli studi di tipo interventistico. Per gli studi osservazionali può essere necessaria, per esempio quando lo studio prevede che i soggetti partecipanti siano sottoposti a procedure di tipo invasivo.

In questo caso lo studio non prevede procedure che non vengono comunemente effettuate in pratica clinica, pertanto lo sperimentatore principale deve firmare la sottoscritta dichiarazione sul rischio assicurativo, che sarà comunque coperto dalla polizza aziendale RCT/O n. RCH20220000001, stipulata con AMTRUST INSURANCE AGENCY ITALY SRL ed approvata con Determina 691/DG/2020 (Modulo 19 in allegato).

Modulo 19.

RICHIESTA DI COPERTURA ASSICURATIVA PER SPERIMENTAZIONI CLINICHE NON FARMACOLOGICHE DI CUI PROMOTORE È L'AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA "OSPEDALI RIUNITI DI ANCONA"

La sperimentazione, cod. studio _____:

A) induce un rischio assicurativo differente rispetto a quello della normale pratica clinica per le seguenti ragioni

è stata stipulata una polizza Assicurativa? SI NO X

Se la risposta è affermativa: La copertura assicurativa è garantita da

Polizza n. _____ valida dal _____
al _____

B) non induce un rischio assicurativo differente rispetto a quello della normale pratica clinica per le seguenti ragioni

Il trattamento nutrizionale consigliato da protocollo di studio rientra nelle Linee Guida per l'alimentazione del bambino con Diabete tipo 1 ISPAD (International Society of Pediatrics and Adolescents Diabetes) e nelle raccomandazioni di SIEDP (Società italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica

In ragione di quanto precisato dal punto B), si precisa dunque che:

lo studio in questione rientra tra quelli ricompresi nella copertura assicurativa aziendale e nello specifico ai sensi dell'articolo 52 del capitolato di polizza RCT/O n. RCH20220000001, stipulata con AMTRUST INSURANCE AGENCY ITALY SRL ed approvata con Determina 691/DG/2020.

Sperimentatore Principale: Valentino Cherubini

Firma: _____

BIBLIOGRAFIA

1. Kerlinger, Fred N., *Foundations of Behavioral Research*, Harcourt Brace Jovanovich, 1986;
2. Bland M., *Statistica Medica*, Apogeo, 2013;
3. Toby E. Huff (2003), *The Rise of Early Modern Science: Islam, China, and the West*, p. 218. Cambridge University Press, ISBN 0-521-52994-8;
4. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK (2003). *Pharmacology* 5 ed. Edinburgh: Churchill Livingstone. ISBN 0-443-07145-4
5. Finn R, (1999). *Cancer Clinical Trials: Experimental Treatments and How They Can Help You.*, Sebastopol: O'Reilly & Associates. ISBN 1-56592-566-1
6. AIFA, "Linee guida per la stesura del protocollo di studio" Bando AIFA 2017,
7. Iovine R., Morosini P., *MEDICINA BASATA SULLE EVIDENZE*, Manuale 3, Quarta edizione, Roma aprile 2005
8. WMA Press Release: WMA revises the Declaration of Helsinki. 9 October 2000.
9. WMA Press Release: WMA to continue discussion on Declaration of Helsinki. 14 September 2003.
10. International response to Helsinki VI (2000). WMA 2001.
11. Direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001 concernente il riavvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione di medicinali ad uso umano.
12. Ministero della Salute, "Comitati etici e ricerca osservazionale: teoria e pratica", Roma, 2004 https://www.aifa.gov.it/documents/20142/516919/Allegato1_Bando_2017.pdf/3e88d84c-9050-5567-e2af-c9a982d128ed;
13. Decreto 12 maggio 2006: requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche sui medicinali.
14. Decreto Ministero della Salute 8 febbraio 2013 "Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici"
15. WHA, Dichiarazione di Ginevra, adottata dalla 3a Assemblea generale della World Medical Association, Londra, Inghilterra, ottobre 1949 e modificata dalla 22a Assemblea medica mondiale Sydney, Australia, agosto 1968 e dalla 35a Assemblea medica mondiale Venezia, Italia, ottobre 1983.
16. Guidance On Good Clinical Practice (GCP) CPMP/ICH/135/95 recepite in Italia con il Decreto Ministeriale del 15 luglio 1997 (Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali)
17. Dlgs 211/2003 (Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico) e 200/2007 (Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali.

Ringraziamenti

Per questo lavoro di tesi ringrazio la mia relatrice, la Prof.ssa Oretta Grelli, che mi ha supportato nella creazione del progetto, oltre ad essere stata per me un punto di riferimento importante dall'inizio del corso di Laurea Triennale, alla fine di questo percorso di Laurea Magistrale.

Inoltre, ringrazio il Team della S.O.D. Diabetologia Pediatrica dell'AOU Ospedali Riuniti, Presidio Ospedaliero G. Salesi, Dipartimento Materno-Infantile, per avermi dato la possibilità di conoscere l'ambito della ricerca clinica e per avermi dato gli strumenti per crescere sia come dietista, sia come ricercatrice, sia come persona.

Ringrazio di cuore le mie colleghe del corso di Laurea Magistrale in "Scienze delle Professioni Sanitarie Tecniche Assistenziali", per la preziosa collaborazione instaurata in questi due anni trascorsi insieme, senza la quale non avrei conseguito questo traguardo così presto, con la speranza che possa continuare in vista di progetti futuri. Il nostro percorso insieme ha visto degli ostacoli dovuti principalmente all'avvento della Pandemia per virus Sars-Covid-19, che abbiamo superato egregiamente, grazie alla volontà di ognuna di noi, e al sostegno e alla vicinanza che abbiamo mostrato, in un momento in cui eravamo fisicamente molto lontane.

Ringrazio Loris per essermi stato accanto in questi due anni molto intensi, per essere stato un sostegno nel mio cammino di crescita verso il mondo del lavoro e ora, verso la conclusione di questo percorso di studi. Anche se non è stato sempre facile, sei stato il mio scoglio nella tempesta, la mia roccia.

Ringrazio la mia famiglia per avermi dimostrato tutto l'amore incondizionato che una figlia, una sorella, una nipote, una cugina, potrebbe avere al mondo, senza il quale la persona che sono oggi, di cui sono fiera, non esisterebbe.

Ringrazio i miei amici che mi hanno sollevato il morale ogni volta che, in questi due anni, ho perso la fiducia in me stessa e nelle mie capacità di poter raggiungere questo traguardo.

Grazie Laura, Linda, Debora, Gloria, Elisa, Francesca, Martina, Denise perché voi credete in me più di quanto ci creda io e non mancate mai di farmelo presente. La relazione con voi è un rifugio, un conforto per me, sempre. Un grazie speciale per i miei cari colleghi Erika, Francesco e Ilaria con cui ho cominciato il mio percorso nel mondo universitario e con la quale continuerò sempre a confrontarmi.

Vorrei ringraziare di cuore anche Laura e Alice, due persone che stimo molto e che non smettono mai di ispirarmi e di stupirmi sia come professioniste, sia come amiche.

Grazie Carlo, Luca, Nicola, Abi, Sara, Kevin, perché mi accettate per quella che sono in tutti i momenti, regalandomi sempre un motivo per ridere della vita.