	PROCEDURA OPERATIVA Organizzazione e Archiviazione dell'Investigator's Study File	Rev. 1.1 Data 24/07/2019	Pag.1 di 8
		BiCRO-PO-003	

1. Premessa, scopo e campo di applicazione

La presente Procedura Operativa ha lo scopo di descrivere l'organizzazione, la gestione e la corretta archiviazione dell'Investigator's Study File (ISF) degli studi promossi da UNIMIB.

2. Responsabilità

Sono ritenuti responsabili del processo tutti gli operatori che in diversi momenti e a vario titolo sono coinvolti nella predisposizione, aggiornamento e archiviazione della Investigator's Study File presso il BiCRO.

La predisposizione, aggiornamento e archiviazione presso il centro sperimentale è responsabilità del PI.

3. Modalità operative

3.1 Investigator's Study File

L'Investigator's Study File è l'insieme dei documenti essenziali relativi ad una sperimentazione clinica, ossia quei documenti che singolarmente e collettivamente consentono di valutare la conduzione di uno studio clinico e la qualità dei dati prodotti, dimostrando la conformità alle norme di buona pratica clinica (ICH GCP R2) ed alle disposizioni normative applicabili da parte di tutti gli attori coinvolti (Sperimentatore Responsabile, Promotore, monitor). L'Investigator's Study File è oggetto di verifica da parte delle Autorità Regolatorie e del monitoraggio da parte del Promotore, come elemento di conferma della validità della conduzione dello studio e dell'integrità dei dati raccolti.


3.2 Archiviazione

L'archiviazione dei documenti essenziali deve essere effettuata sia dal centro clinico, sia dal Promotore; in questo modo è garantita la completa tracciabilità e verificabilità dei documenti stessi da parte di tutti gli attori coinvolti.

I documenti essenziali costituiscono la base per verifiche ed ispezioni da parte del Promotore e delle Autorità Regolatorie come parte del processo per confermare la validità della conduzione dello studio e l'integrità dei dati raccolti ed hanno lo scopo di garantire l'ottemperanza dello staff di ricerca alle ICH GCP R2 e a tutte le prescrizioni normative applicabili, a garanzia dei diritti e del benessere dei soggetti coinvolti. La presente procedura recepisce:

- la normativa applicabile italiana, sia essa regionale, italiana o europea;
- le ICH GCP R2;
- le linee guida applicabili in materia di ricerca clinica, ivi inclusa la Dichiarazione di Helsinki;
- il regolamento del Comitato Etico competente.

Redatto da	Verificato da
S. Mori	D. Gaudesi

	PROCEDURA OPERATIVA Organizzazione e Archiviazione dell'Investigator's Study File	Rev. 1.1 Data 24/07/2019	Pag.2 di 8
		BiCRO-PO-003	

Per ogni singolo protocollo di studio verrà creato un raccoglitore, che verrà archiviato presso il locale archivio del BiCRO e del centro sperimentale. L'accesso al locale è riservato al personale di UNIMIB. Sul dorso e sulla copertina del raccoglitore dovranno essere riportati i seguenti elementi:

1. codice del protocollo (assegnato dal Promotore)
2. numero EudraCT
3. Promotore e CRO (se prevista).

La lista minima dei documenti essenziali che devono essere archiviati è suddivisa in tre sezioni a seconda della fase dello studio durante la quale essi vengono normalmente prodotti:

- Prima dell'inizio della fase clinica dello studio,
- Durante la conduzione della fase clinica dello studio,
- Dopo il completamento o l'interruzione dello studio.

Le tabelle di seguito riportate danno indicazione per ciascun documento se esso debba essere conservato nell'archivio del centro sperimentale, in quello del Promotore o in entrambi. Tali archivi devono comunque essere allestiti all'inizio dello studio. È accettabile che alcuni documenti siano riuniti insieme, purché i singoli elementi siano prontamente identificabili. Al termine dello studio, si potrà procedere con la visita di chiusura solo dopo che il monitor avrà rivisto entrambi gli archivi, quello del Centro e quello del Promotore, confermando che tutti i documenti necessari si trovano nei rispettivi archivi di competenza.

3.2.1 Prima dell'inizio della fase clinica dello studio

	DOCUMENTO	SCOPO	TRIAL MASTER FILE <i>(Documenti presenti presso il Promotore)</i>	INVESTIGATOR'S STUDY FILE <i>(Documenti presenti presso centro sperimentale)</i>
1	Dossier per lo Sperimentatore	Per documentare che le informazioni scientifiche pertinenti ed attuali sul prodotto in studio sono state fornite allo Sperimentatore	X	X
2	Protocollo ed eventuali emendamenti firmati e Scheda Raccolta Dati (CRF)	Per documentare l'accordo Sperimentatore/Promotore sul protocollo/emendamento e sulla CRF	X	X

**Organizzazione e Archiviazione
dell'Investigator's Study File**


BiCRO-PO-003

3	<p>Informazioni per i soggetti</p> <p>Modulo di Consenso Informato <i>(comprese le eventuali traduzioni)</i></p> <p>Altre Informazioni Scritte</p> <p>Avvisi per il reclutamento dei soggetti <i>(se presenti)</i></p>	<p>Per documentare il consenso informato</p> <p>Per documentare che ai soggetti sono state date informazioni scritte appropriate (sia nel contenuto che nell'enunciazione) per rafforzare la loro capacità a dare un consenso pienamente informato</p> <p>Per documentare che le misure di arruolamento sono appropriate e non coercitive</p>	<p>X</p> <p>X</p>	<p>X</p> <p>X</p> <p>X</p>
4	Aspetti finanziari dello studio	Per documentare l'accordo finanziario tra lo studio	X	X
5	Assicurazione <i>(se presente)</i>	Per documentare che sarà disponibile, per i soggetti, un indennizzo per danni attribuibili allo studio	X	X
6	Accordi firmati fra le parti	Per documentare gli accordi	X	X
7	<p>Approvazione/parere favorevole datato e documentato del CE riguardo a:</p> <p>1 Protocollo ed eventuali emendamenti</p> <p>2 CRF</p> <p>3 Moduli di Consenso Informato</p> <p>4 Altre informazioni scritte da fornire ai soggetti</p> <p>5 Avvisi per il reclutamento dei soggetti <i>(se presenti)</i></p> <p>6 eventuale compenso per il soggetto</p> <p>7 altri documenti approvati</p>	Per documentare che lo studio è stato oggetto di revisione da parte del CE ed è stato approvato. Per identificare la versione e la data dei documenti.	X	X
8	Composizione del CE (riportata nel parere)	Per documentare che la costituzione del CE è in accordo alla Buona Pratica Clinica e alle normative applicabili	X <i>(ove richiesto)</i>	X
9	Autorizzazione/Approvazione/Notifica del Protocollo dell'Autorità Regulatoria <i>(se applicabile)</i>	Per documentare che una approp	X <i>(ove richiesto)</i>	X <i>(ove richiesto)</i>
10	Curriculum Vitae e/o altri documenti pertinenti che evidenzino la qualifica dello Sperimentatore	Per documentare la qualifica e l'idoneità a condurre lo studio e/o ad effettuare la supervisione medica dei soggetti	X	X

**Organizzazione e Archiviazione
dell'Investigator's Study File**

BiCRO-PO-003

11	Valori normali/range per le procedure mediche/strumentali/di laboratorio e/o gli esami compresi nel protocollo	Per documentare i valori normali e/o gli intervalli degli esami	X	X
12	Procedure/esami medici/strumentali/di laboratorio: 1 certificazione o 2 accreditamento o 3 controlli di qualità e/o accertamenti di qualità esterni o 4 altre validazioni (se richieste)	Per documentare la competenza della struttura a condurre gli esami richiesti e per convalidare l'attendibilità dei risultati	X	X (ove richiesto)
13	Esempio di etichetta del farmaco sperimentale	Per documentare la conformità alle regolamentazioni applicabili sull'etichettatura e l'adeguatezza delle istruzioni fornite ai soggetti	X	
14	Istruzioni per l'impiego del(i) prodotto(i) in studio e dei materiali relativi allo studio (se non incluse nel protocollo o IB)	Per documentare le istruzioni necessarie ad assicurare l'appropriata conservazione, confezionamento, distribuzione e smaltimento dei prodotti in studio e dei materiali relativi allo studio	X	X
15	Registrazioni dell'invio del(i) prodotto(i) in studio e dei materiali relativi al prodotto(i) in studio	Per documentare le date di invio, i numeri di lotto ed il metodo usato per la spedizione dello studio e dei materiali relativi allo studio. Ciò consente di risalire ai lotti del prodotto, di rivedere le condizioni di spedizione e la contabilità	X	X
16	Certificato di analisi del prodotto in studio inviato	Per documentare l'identità chimica, la purezza e la concentrazione del prodotto in studio che essere usato per la sperimentazione	X	
17	Procedure di apertura del cieco, per gli studi in cieco	Per documentare come, in caso di emergenza, l'identità del prodotto in cieco possa essere rivelata senza aprire il codice del trattamento dei restanti soggetti	X (se applicabile)	X
18	Lista generale di randomizzazione	Per documentare il metodo usato per lo studio	X (se applicabile)	
19	Rapporto di monitoraggio pre-studio	Per documentare l'adeguatezza del centro per lo studio (può essere unificato con il documento 20)	X	
20	Rapporto di monitoraggio di avvio studio	Per documentare che le procedure dello studio sono state riviste con lo sperimentatore ed i suoi collaboratori (può essere unificato con il documento 19)	X	X

	PROCEDURA OPERATIVA Organizzazione e Archiviazione dell'Investigator's Study File	Rev. 1.1 Data 24/07/2019	Pag.5 di 8
		BiCRO-PO-003	

3.2.2 Durante la conduzione dello studio

	DOCUMENTO	SCOPO	TRIAL MASTER FILE (Documenti presenti presso il Promotore)	INVESTIGATOR'S STUDY FILE (Documenti presenti presso centro sperimentale)
1	Aggiornamenti del Dossier per lo Sperimentatore (IB)	Per documentare che lo sperimentatore viene informato tempestivamente delle informazioni pertinenti non appena disponibili	X	X
2	Revisioni di - protocollo (emendamento) e CRF - moduli di consenso informato - altre informazioni scritte fornite ai soggetti - avvisi per il reclutamento dei soggetti (se presenti)	Per documentare le revisioni di questi documenti che sono entrate in vigore durante lo studio	X	X
3	Approvazione/Parere favorevole datato e documentato del CE riguardo ai documenti revisionati di: 1. protocollo (emendamento) 2. moduli di consenso informato 3. altre informazioni scritte da fornire ai soggetti 4. avvisi per il reclutamento dei soggetti (se presenti) 5. altri documenti che hanno ricevuto approvazione/parere favorevole 6. revisione continua dello studio (se richiesta)	Per documentare che l'emendamento e/o le revisioni sono state sottoposte al CE ed hanno ricevuto approvazione/ parere favorevole; per identificare la versione e la data del documento	X	X
4	Autorizzazione/Approvazione/ Notifica dell'Autorità Regolatoria, ove richiesto, per emendamenti del protocollo e di altri documenti	Per documentare la conformità alle disposizioni normative applicabili	X	X (ove richiesto)
5	Curriculum Vitae per nuovi sperimentatori e/o co-sperimentatori	Per documentare la qualifica e l'idoneità a condurre lo studio e/o ad effettuare la supervisione medica dei soggetti	X	X
6	Aggiornamenti dei valori normali/ range per le procedure/esami medici/ strumentali/ di laboratorio compresi nel protocollo	Per documentare i valori normali e i range che sono stati rivisti durante lo studio	X	X
7	Aggiornamenti delle procedure/ esami medici/strumentali/di laboratorio: 1 certificazione o	Per documentare che gli esami rimangono adeguati per tutto il corso dello studio (ove richiesto)	X	X (ove richiesto)

**Organizzazione e Archiviazione
dell'Investigator's Study File**

BiCRO-PO-003

	2 accreditamento o 3 controlli di qualità e/o accertamenti di qualità esterni o 4 altre validazioni (se richieste)			
8	Documentazione di invio del prodotto in studio e dei materiali relativi allo studio	Per documentare le date di invio, i numeri di lotto ed il metodo usato per la spedizione dello studio e dei materiali relativi allo studio. Ciò consente di risalire ai lotti del prodotto, di rivedere le condizioni di spedizione e la contabilità	X	X
9	Certificato di analisi per nuovi lotti di prodotti in studio	Per documentare l'identità chimica, la purezza e la concentrazione del prodotto in studio che essere usato per la sperimentazione	X	
10	Rapporti di visite di monitoraggio	Per documentare le visite presso il centro e le osservazioni dell'addetto al monitoraggio	X	
11	Altre comunicazioni pertinenti oltre ai rapporti delle visite - lettere - appunti degli incontri - appunti delle chiamate telefoniche	Per documentare qualsiasi accordo o discussione significativi riguardante gli aspetti amministrativi dello studio, le violazioni del protocollo, la conduzione dello studio, la segnalazione degli Eventi Avversi	X	X
12	Moduli di consenso informato firmati	Per documentare che il consenso è stato ottenuto in accordo con la Buona Pratica Clinica e con il protocollo e datato prima della partecipazione del soggetto allo studio. Per documentare inoltre il permesso all'accesso diretto	X	
13	Documenti originali	Per documentare l'esistenza del soggetto e per convalidare l'integrità dei dati di studio raccolti. Per raccogliere i documenti originali relativi allo studio, ai trattamenti clinici e la storia clinica del soggetto	X	
14	Schede raccolta dati (CRF) completate, firmate, datate	Per documentare che lo sperimentatore, o un membro autorizzato del suo staff, abbia compilato tutte le informazioni necessarie	X (<i>originale</i>)	X (<i>copia</i>)
15	Documentazione delle correzioni nelle CRF	Per documentare tutte le variazioni/ aggiunte o correzioni fatte sulle CRF dopo la registrazione dei dati iniziali	X (<i>originale</i>)	X (<i>copia</i>)
16	Notifica dello sperimentatore allo sponsor di eventi avversi gravi e dei relativi rapporti	Notifica dello sperimentatore allo sponsor di eventi avversi gravi e dei relativi rapporti	X	X
17	Notifica dello sponsor e/o dello sperimentatore, se applicabile, all'Autorità Regolatoria e al CE di reazioni avverse da farmaco gravi ed inattese in sicurezza ed altre informazioni sulla sicurezza	Notifica dello sponsor e/o dello sperimentatore, se applicabile, all'Autorità Regolatoria e al CE di reazioni avverse da farmaco gravi ed inattese in conformità con la GCP	X	X (<i>ove richiesto</i>)

18	Notifica dello sponsor agli sperimentatori delle informazioni di sicurezza	Notifica dello sponsor agli sperimentatori delle informazioni di sicurezza	X	X
19	Rapporti intermedi o annuali al CE e all'Autorità Regolatoria	Rapporti intermedi o annuali forniti al CE	X (ove richiesto)	X
20	Registro dei soggetti valutati	Per documentare l'identificazione dei soggetti che sono entrati nella fase pre-studio di selezione	X (ove richiesto)	X
21	Lista dei codici di identificazione dei soggetti	Per documentare che lo Sperimentatore conserva una lista confidenziale dei nomi di tutti i soggetti ai quali è stata attribuita una numerazione relativa allo studio al momento dell'arruolamento. Permette allo Sperimentatore/istituzione di risalire all'identità di ciascun soggetto		X
22	Registro dei soggetti arruolati	Per documentare l'arruolamento da un punto di vista cronologico, mediante la numerazione attribuita ai soggetti		X
23	Gestione quantitativa del prodotto in studio presso la sede sperimentale	Per documentare che il prodotto in studio è stato usato in accordo al protocollo	X	X
24	Foglio delle firme	Per documentare le firme e le iniziali di tutte le persone autorizzate ad inserire dati e/o apportare correzioni nelle CRF	X	X
25	Registrazione di eventuali campioni biologici (fluidi/tessuti) conservati	Per documentare il luogo di conservazione e l'identificazione di campioni se i saggi devono essere ripetuti	X	X

3.2.3 Dopo il completamento o l'interruzione dello studio

	DOCUMENTO	SCOPO	TRIAL MASTER FILE (Documenti presenti presso il Promotore)	INVESTIGATOR'S STUDY FILE (Documenti presenti presso centro commerciale)
1	Gestione quantitativa del prodotto in studio presso la sede della sperimentazione	Per documentare che il prodotto in studio è stato usato in accordo al protocollo. Per documentare il conteggio finale del prodotto in studio ricevuto presso la sede, distribuito ai soggetti, restituito dai soggetti e restituito al Promotore	X	X

**Organizzazione e Archiviazione
dell'Investigator's Study File**

BiCRO-PO-003

2	Documentazione riguardante la distruzione del prodotto in studio	Per documentare la distruzione, da parte del Promotore, del prodotto in studio inutilizzato	X	
3	Lista completa del codice di identificazione dei soggetti	Per permettere l'identificazione di tutti i soggetti arruolati nello studio, nel caso in cui siano richiesti controlli successivi. La lista deve essere conservata come un documento riservato e per un periodo di tempo concordato		X
4	Certificato di Ispezione (se disponibile)	Per documentare l'avvenuta ispezione	X	
5	Rapporto di monitoraggio di chiusura dello studio	Per documentare che tutte le attività richieste per la chiusura dello studio sono state completate e che i documenti essenziali sono conservati negli archivi appropriati	X	
6	Documentazione riguardante l'allocazione al trattamento e l'apertura del cieco	Restituita allo sponsor per documentare qualsiasi apertura del cieco effettuata	X	
7	Rapporto finale dello sperimentatore al CE ove richiesto e, se applicabile, all'Autorità Regolatoria	Per documentare il completamento dello studio		X
8	Rapporto finale dello studio	Per documentare i risultati e l'interpretazione dello studio	X <i>(se applicabile)</i>	X