

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ATS Brescia

Agenzia di Tutela della Salute di Brescia

Sede Legale: viale Duca degli Abruzzi, 15 – 25124 Brescia

Tel. 030.38381 Fax 030.3838233 - www.ats-brescia.it - informa@ats-brescia.it

Posta certificata: protocollo@pec.ats-brescia.it

Codice Fiscale e Partita IVA: 03775430980

DECRETO n. 488

del 07/12/2016

Cl.: 1.1.02

OGGETTO: Approvazione bozza di convenzione con la Società CD Pharma Group Srl per lo "Studio osservazionale prospettico in Medicina Generale sull'efficacia della terapia analgesica nel paziente con Osteoartrosi dell'anca e del ginocchio" promosso dalla Società Italiana in Medicina Generale.

**II DIRETTORE GENERALE - Dr. Carmelo Scarcella
nominato con D.G.R. X/4615 del 19.12.2015**

Acquisiti i **pareri** del
DIRETTORE SOCIOSANITARIO
e del
DIRETTORE AMMINISTRATIVO

Dr.ssa Annamaria Indelicato

Dott.ssa Teresa Foini



IL DIRETTORE GENERALE

Richiamati:

- il Decreto del Ministero della Salute del 10.05.2001 "Sperimentazione Clinica controllata in Medicina Generale e in Pediatria di Libera Scelta" con cui sono state regolamentate le attività di sperimentazione clinica dei medicinali di fase III e fase IV effettuate dai Medici di Medicina Generale e dai Pediatri di Libera Scelta;
- il Decreto Direttore Generale Sanità della Regione Lombardia n. 27931 del 21.11.2001 ad oggetto "Linee Guida Regionali applicative del Decreto del Ministero della Sanità 10 maggio 2001 in materia di sperimentazione clinica in medicina di base e in pediatria di libera scelta";
- il Decreto D.G. n. 286 del 12 luglio 2016 con cui è stata istituita la "Commissione per la Sperimentazione Clinica Controllata in Medicina Generale e Pediatria di Libera Scelta" dell'ATS di Brescia;

Premesso che la Società CD Pharma Group Srl, in data 04.08.2016 (atti ATS prot. n. 0071650/16), per conto di SIMG (Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie), ha inoltrato richiesta per l'effettuazione dello "Studio osservazionale prospettico in Medicina Generale sull'efficacia della terapia analgesica nel paziente con Osteoartrosi dell'anca e del ginocchio" con il coinvolgimento di n. 15 Medici di Medicina Generale dell'ATS di Brescia;

Preso atto che il Comitato Etico Provinciale, in data 06.09.2016, ha espresso parere favorevole allo Studio proposto (Atti ATS prot. n. 0103498/16) che coinvolge 15 Medici di Medicina Generale;

Considerato che la Commissione per la Sperimentazione Clinica Controllata in Medicina Generale e Pediatria di Libera Scelta, nella seduta del 19.09.2016:

- ha preso atto della compatibilità degli obiettivi dello Studio in questione con la migliore assistenza possibile ai pazienti non inclusi nello Studio stesso;
- ha rilevato che lo Studio non reca pregiudizio ai compiti previsti dagli accordi, compresi quelli regionali e i suggerimenti di cui alle recenti Linee Guida;
- ha valutato lo schema di convenzione, che regola, tra l'altro, gli aspetti economico/finanziari e definisce i requisiti che devono essere posseduti dai Medici Sperimentatori;
- ha valutato favorevolmente lo Studio, a condizione che vengano soddisfatti alcuni requisiti, come da nota ATS prot. n. 0083890 del 23.09.2016;

Preso atto che CD Pharma Group con nota del 30.09.2016 (Atti ATS prot. n. 0103871/16) ha fornito le integrazioni richieste;

Ritenuto, pertanto, di approvare la bozza di convenzione con CD Pharma Group Srl per lo "Studio osservazionale prospettico in Medicina Generale sull'efficacia della terapia analgesica nel paziente con Osteoartrosi dell'anca e del ginocchio" promosso dalla Società Italiana in Medicina Generale di cui all'Allegato A (composto da n. 34 pagine) del presente provvedimento e parte integrante dello stesso;

Evidenziato che la Società CD Pharma Group Srl si impegna a corrispondere ad ATS:

- per ciascun Medico Sperimentatore, un importo pari ad € 75,00 + IVA per ogni paziente arruolato;
- un importo di € 10,00 + IVA per Medico Sperimentatore, quali oneri di segreteria;

Vista la proposta presentata dal Direttore Sanitario, Dr. Fabrizio Speziani, qui anche Responsabile del procedimento, che attesta la regolarità tecnica del presente provvedimento;

Vista l'attestazione del Direttore del Servizio Risorse Economico-Finanziarie, Dott.ssa Lara Corini, in ordine alla regolarità contabile;



Acquisiti i pareri del Direttore Sociosanitario, Dr.ssa Annamaria Indelicato e del Direttore Amministrativo, Dott.ssa Teresa Foini che attesta, altresì, la legittimità del presente atto;

D E C R E T A

- a) di approvare la bozza di convenzione con la Società CD Pharma Group Srl per lo "Studio osservazionale prospettico in Medicina Generale sull'efficacia della terapia analgesica nel paziente con Osteoartrosi dell'anca e del ginocchio" promosso dalla Società Italiana di Medicina Generale di cui all'Allegato A (composto da n. 34 pagine) del presente provvedimento e parte integrante dello stesso;
- b) di precisare che la convenzione verrà sottoscritta dal Direttore Sanitario delegato con Decreto D.G. n. 286 del 12.07.2016;
- c) di registrare i ricavi discendenti dal presente provvedimento al Conto "Sperimentazione farmaci" cod. 77.7.221 anno 2016 quantificati come segue:
 - € 75,00 + IVA per ogni paziente arruolato, corrisposti da CD Pharma Group al termine della sperimentazione, previa emissione di idonea fattura, per la remunerazione dei Medici Sperimentatori;
 - € 150,00 + IVA quali oneri di segreteria (€ 10,00 per ogni medico sperimentatore);
- d) di precisare che i costi derivanti dal presente provvedimento relativamente al corrispettivo spettante a ciascun Medico Sperimentatore (quantificato in € 75,00 + IVA per ogni paziente arruolato) saranno registrati nella contabilità dell'Agenzia - Bilancio Sanitario al conto "assistenza medico generica comm." cod. 43.3.105 - programma di spesa n. 14011 - e riconosciuti ai Medici Sperimentatori solo ad incasso avvenuto da parte di ATS e previa presentazione di fattura da parte dei Medici stessi all'ATS;
- e) di trasmettere copia del presente provvedimento al Ministero della Salute (Ufficio Sperimentazione Clinica) e alla Direzione Generale Welfare (U.O. Programmazione Rete Territoriale - Struttura Cure Primarie) a cura della Direzione Sanitaria;
- f) di dare atto che il presente provvedimento è sottoposto al controllo del Collegio Sindacale, in conformità ai contenuti dell'art. 3-ter del D.Lgs. n. 502/1992 e ss.mm.ii. e dell'art. 12, comma 14, della L.R. n. 33/2009;
- g) di disporre, a cura della U.O. Affari Generali, la pubblicazione all'Albo on-line - sezione Pubblicità legale - ai sensi dell'art. 17, comma 6, della L.R. n. 33/2009, e dell'art. 32 della L. n. 69/2009, ed in conformità al D.Lgs. n. 196/2003 e secondo le modalità stabilite dalle relative specifiche tecniche.

Firmato digitalmente dal Direttore Generale
Dr. Carmelo Scarcella

**BOZZA CONVENZIONE PER L'EFFETTUAZIONE DELLO STUDIO DENOMINATO
"Studio osservazionale prospettico in Medicina Generale sull'efficacia della terapia
analgesica nel paziente con Osteoartrosi dell'anca e del ginocchio"**

TRA

L'Agenzia per la Tutela della Salute di Brescia (di seguito denominata "AGENZIA"), con Sede Legale in Brescia, Viale Duca degli Abruzzi n. 15, Codice Fiscale e Partita IVA n. 03775430980, di cui il Rappresentante Legale è il Direttore Generale, Dr. Carmelo Scarcella, rappresentata per la firma del presente atto dal Direttore Sanitario, Dr. Fabrizio Speziani, delegato con Decreto D.G. n. 286 del 12 luglio 2016

E

La Società CD Pharma Group Srl (nel prosieguo del presente atto denominata CD Pharma o "CRO") con sede legale in Milano, Piazza De Angeli 7, Codice Fiscale e Partita IVA 05417710968 in persona dell'Amministratore Unico Dr. Fabio Giordano

PREMESSO

- che lo Studio "**Studio osservazionale prospettico in Medicina Generale sull'efficacia della terapia analgesica nel paziente con Osteoartrosi dell'anca e del ginocchio**" (d'ora innanzi denominato "STUDIO") è uno studio osservazionale, multicentrico, in medicina generale, promosso dalla Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie - SIMG (d'ora innanzi denominata PROMOTORE);
- che il PROMOTORE ha delegato CD Pharma in qualità di Organizzazione di Ricerca a Contratto ("CRO"), per la negoziazione dei contenuti e delle clausole contrattuali, unitamente alla firma dell'accordo economico
- il PROMOTORE accetta, sin d'ora e senza riserva alcuna, ogni clausola contrattuale che CD Pharma Group sottoscriverà con ATS di Brescia e dalla quale deriveranno obblighi a proprio carico;
- che è intenzione del PROMOTORE effettuare, ai sensi del D.M. 10 maggio 2001 (pubblicato sulla G.U. n.139 del 18 giugno 2001) e della Circolare Ministeriale n.6 del 2 settembre 2002, lo Studio avente lo scopo di valutare l'efficacia della terapia analgesica nel paziente con Osteoartrosi dell'anca e del ginocchio;
- che il PROMOTORE ha ideato e messo a punto uno Studio Osservazionale dal titolo "**Studio osservazionale prospettico in Medicina Generale sull'efficacia della terapia analgesica nel paziente con Osteoartrosi dell'anca e del ginocchio**", secondo i criteri di inclusione indicati nel Protocollo, allegato alla presente Convenzione;
- che all'ATS di Brescia afferiscono n. 15 Medici di Medicina Generale, individuati da

apposito elenco conservato agli atti istruttori della Commissione per la Sperimentazione Clinica Controllata in Medicina Generale e Pediatria di Libera Scelta, che hanno dato la propria adesione a partecipare allo Studio;

- che lo STUDIO non prevede indagini diagnostiche o interventi terapeutici aggiuntivi, rispetto alla pratica ambulatoriale abituale;

- che il Protocollo è stato sottoposto al Comitato Etico Provinciale, che ha approvato lo Studio in data 06/09/2016 (Atti ATS prot. n. 103498/16);

- che la Commissione per la Sperimentazione Clinica Controllata in Medicina Generale e Pediatria di Libera Scelta dell'ATS di Brescia, nella seduta del 19 settembre 2016:

1. ha valutato che lo STUDIO è coerente e non interferisce con le priorità di assistenza, formazione e ricerca dell'ATS;

2. ha verificato che quanto richiesto dallo STUDIO garantisce comunque la miglior assistenza possibile ai pazienti non inclusi nello STUDIO stesso e non reca pregiudizio ai compiti previsti dagli accordi convenzionali, ivi compresi quelli regionali;

3. ha valutato che le procedure incluse nel protocollo dello STUDIO non costituiscono un aggravio assistenziale particolare e corrispondono a quanto previsto per una normale "buona assistenza";

4. ha preso atto che lo STUDIO prevede l'utilizzo dei farmaci oggetto di osservazione nel rispetto delle indicazioni d'uso Autorizzate all'Immissione in Commercio in Italia;

5. ha valutato che per l'espletamento dello STUDIO sono individuati i seguenti specifici requisiti professionali e strutturali da parte dei Medici di Medicina Generale coinvolti (in seguito denominati Sperimentatori):

- iscrizione nell'apposito Registro Sperimentatori dell'ATS di Brescia;

- puntuale trasmissione all'ATS dei reports informativi previsti nell'ambito del Governo Clinico;

- iscrizione alla Mailing-list del Dipartimento Cure Primarie;

- dichiarazione di situazioni che non configurino conflitto di interessi;

- dichiarazione di prescrivere il farmaco, al singolo paziente, in modo del tutto indipendente dall'inclusione del paziente stesso nello Studio;

- dichiarazione di conformità delle procedure diagnostiche e valutative alla pratica clinica corrente.

6. ha definito che ogni Sperimentatore può dedicare allo studio al massimo 1,5 - 2 ore per paziente, comunque non superiore a un totale di 60 ore;

7. ha preso atto che sono Sperimentatori i Medici di Medicina Generale in possesso dei requisiti richiesti, individuati nell'apposito elenco conservato agli atti.

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

ART. 1 – Premesse.

Le premesse formano parte integrante della presente Convenzione.

ART. 2 – Oggetto della Convenzione.

Il PROMOTORE, per il tramite della CRO, affida all'AGENZIA l'incarico di eseguire lo STUDIO, in conformità al PROTOCOLLO, con la massima diligenza e professionalità; l'AGENZIA si avvarrà di n. 15 Sperimentatori, ciascuno dei quali tratterà, in via previsionale, 30 pazienti.

I Medici Sperimentatori dovranno condurre lo STUDIO secondo le modalità e i termini descritti nel protocollo intitolato "**Studio osservazionale prospettico in Medicina Generale sull'efficacia della terapia analgesica nel paziente con Osteoartrosi dell'anca e del ginocchio**", identificato con codice SIMG_OA_01, di seguito definito **PROTOCOLLO**.

Il PROMOTORE si impegna a fornire gratuitamente i supporti necessari per la registrazione e la raccolta dati necessaria allo svolgimento dello STUDIO.

Durante l'incarico, gli SPERIMENTATORI dovranno segnalare le reazioni avverse analogamente a quanto previsto dalle norme in vigore per le segnalazioni spontanee post-marketing.

Le parti convengono che lo STUDIO sarà condotto autonomamente dall'AGENZIA, per il tramite degli SPERIMENTATORI, sotto la propria piena ed esclusiva responsabilità, per quanto attiene gli eventuali trattamenti di dati personali dei pazienti o soggetti coinvolti nello STUDIO, in piena conformità al nuovo testo dell'informativa ai cittadini, ex art. 76 e segg. del D.Lgs. n.196 del 30/06/2003 – Codice in Materia di Protezione Dati Personali, in particolare sul trattamento dei dati nell'ambito del Progetto CRS – SISS, promosso da Regione Lombardia, per avvalersi delle più avanzate tecniche di sicurezza.

ART. 3 – Responsabili dello STUDIO

Il Responsabile Scientifico dello STUDIO, per il PROMOTORE, è il Dr. Pierangelo Lora Aprile.

ART. 4 – Conduzione dello STUDIO.

Lo STUDIO dovrà essere condotto in conformità alle vigenti disposizioni emanate nella Circolare del Ministero della Salute n. 6 del 2 settembre 2002, dalle linee guida AIFA 28 Marzo 2008, nonché, qualora applicabili seppure in via residuale, al D.M. 17 Dicembre 2004,

nonché dalle vigenti Linee guida di buona pratica clinica (ex D.M. 15 Luglio 1997), dalla Dichiarazione di Helsinki, dal Decreto Legislativo 200/2007, dal Decreto Legislativo 211/2003, dal Decreto Legislativo 196/2003, dal D.M. 12 Maggio 2006 (e successive modifiche e integrazioni), dal D. Lgs. 219/2006 e dalle Linee Guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali (provvedimento n. 52 del Garante, del 24 Luglio 2008) come eventualmente integrati, modificati o sostituiti in futuro ed eseguita secondo le clausole ed i metodi descritti nel PROTOCOLLO, in ottemperanza a quanto disposto dal Comitato Etico Provinciale.

Lo STUDIO dovrà essere effettuato nel rispetto della normativa vigente in materia di tutela della privacy relativamente al trattamento dei dati personali, con particolare riguardo a quello dei dati sensibili.

Il PROMOTORE dichiara e garantisce che non è prevista polizza assicurativa in quanto trattasi di Studio Osservazionale.

L'AGENZIA dichiara e garantisce che gli Sperimentatori coinvolti nello STUDIO sono autorizzati a condurre lo STUDIO.

ART. 5 – Consenso informato.

Ogni Medico sperimentatore, prima di iniziare lo STUDIO, deve acquisire il consenso scritto informato del paziente.

ART. 6 – Numero di pazienti da arruolare nello STUDIO.

Ogni Medico sperimentatore partecipante potrà includere nello STUDIO indicativamente n. 30 pazienti.

ART. 7 – Durata.

La presente Convenzione decorre dalla data di sottoscrizione fino al 31/12/2018, ovvero alla consegna all'AGENZIA da parte del PROMOTORE, anche per mezzo della CRO, del CD o DVD contenente copia di tutte le e-CRF dei pazienti arruolati, caricate sul database messo a disposizione da parte della CRO medesima per l'esecuzione dello STUDIO.

Qualora lo STUDIO non si concluda entro il termine stabilito, le Parti, previa richiesta scritta del PROMOTORE, a mezzo Raccomandata A.R. all'AGENZIA, ovvero tramite PEC, con un preavviso di almeno 90 gg, possono prorogare la convenzione sino al termine necessario per la conclusione dello studio".

Nel caso in cui lo STUDIO, non conclusosi, non venga prorogato, il PROMOTORE corrisponderà all'AGENZIA i compensi effettivamente maturati fino a quel momento.

ART. 8 – Corrispettivo da versare all'AGENZIA.

Il PROMOTORE, Associazione senza fine di lucro e quindi esonerata dal versamento delle quote dovute per la stipula della Convenzione e successivi oneri (come da profilo tariffario di cui al Decreto DG ATS n. 286/2016, allegato A), si impegna a corrispondere all'AGENZIA:

1. l'importo di Euro 75,00 (settantacinque/00) + IVA per ciascun paziente, arruolato, valutabile, completato secondo Protocollo e per il quale sia stata validamente compilata la relativa e-CRF da riconoscere a ciascun Sperimentatore;
2. l'importo di Euro 10,00 (dieci/00) + IVA per medico sperimentatore, quale ricavo per l'Agazia connesso agli oneri di segreteria.

L'importo verrà corrisposto a fine studio mediante bonifico bancario, previo invio di fattura da parte dell'AGENZIA, con l'indicazione del numero di SPERIMENTATORI partecipanti e dei pazienti arruolati da ciascuno Sperimentatore, intestata ed inviata a:

SIMG Service srl
Via del Pignoncino, 9/11
50142 Firenze
P.IVA: 04246230488
C.F.: 94031780482

ART. 9 – Riconoscimento economico ai Medici Sperimentatori.

Al termine dello STUDIO, l'AGENZIA garantisce il riconoscimento economico previsto a ciascun SPERIMENTATORE che ha eseguito l'incarico di cui all'art.2.

ART. 10 – Accesso al Monitoraggio.

L'AGENZIA autorizza fin da ora la CRO a condurre le attività di monitoraggio dello Studio, anche al fine di verificare la conformità dell'operato del Responsabile Scientifico dello Studio con la normativa vigente e con le procedure operative standard (SOPs) della CRO.

ART. 11 – Responsabilità Civile e Assicurazione.

Il PROMOTORE solleva l'AGENZIA da ogni responsabilità per danni diretti e/o indiretti conseguenti allo Studio e dichiara che l'assicurazione per tale STUDIO è ricompresa nell'ambito della copertura assicurativa prevista per l'ordinaria attività clinica generale svolta dal Medico Sperimentatore.

ART. 12 – Risoluzione della Convenzione/Interruzione dello Studio.

In tutti i casi di grave inadempimento, anche di una sola clausola, della Convenzione da

parte dei Contraenti e/o dei contenuti dello STUDIO da parte del PROMOTORE, si applicheranno le norme del codice civile in materia di risoluzione per inadempimento.

L'AGENZIA si riserva il diritto di interrompere lo STUDIO prima del termine previsto qualora, secondo il giudizio della Commissione e nell'esercizio dei propri compiti di sorveglianza (DM 10/05/2001, Allegato 1, art. 3.1.6) si ravvisino problematiche che pregiudichino la normale "buona assistenza".

Il PROMOTORE si riserva il diritto di interrompere lo STUDIO prima del termine previsto qualora, secondo i criteri di valutazione concordati con il Responsabile Scientifico dello STUDIO stesso, l'arruolamento dei soggetti non soddisfi criteri qualitativi e/o quantitativi, oppure la registrazione dei dati rilevati sia inaccurata e/o incompleta, con irrimediabile perdita dei dati di interesse.

Il PROMOTORE si riserva inoltre il diritto di interrompere lo STUDIO prima del termine previsto, qualora motivi legati a decisioni interne non ne consentano, oggettivamente, la prosecuzione.

Qualora lo STUDIO venga anticipatamente interrotto per il verificarsi di una delle cause di risoluzione della Convenzione, il PROMOTORE corrisponderà all'AGENZIA i compensi effettivamente maturati fino a quel momento.

La notizia dell'interruzione verrà data alla controparte entro 30 giorni tramite Raccomandata A.R., ovvero tramite PEC, e sarà comunicata anche al Responsabile Scientifico dello STUDIO e, per Suo tramite, agli Sperimentatori.

ART. 13 – Segretezza.

L'AGENZIA s'impegna a mantenere segrete le notizie e le informazioni fornite dal PROMOTORE per l'esecuzione dello STUDIO e a non rivelarle a chicchessia, se non previo consenso scritto del PROMOTORE stesso, impegnandosi altresì a non usare le stesse ad altro scopo che esuli quello inerente lo STUDIO.

L'AGENZIA s'impegna altresì ad estendere tale obbligo agli Sperimentatori e a qualunque altra persona che, per qualsiasi motivo, dovesse venire a conoscenza di tali notizie ed informazioni.

ART. 14 – Proprietà dei risultati dello Studio.

Si precisa che, con il presente contratto, i singoli SPERIMENTATORI trasmettono i dati dello Studio, per il tramite della CRO, al PROMOTORE che ne acquisisce tutti i diritti esclusivi.

Viene riservata al PROMOTORE la piena proprietà di tutte le informazioni, anche se non brevettabili, nonché dei brevetti e di ogni altro diritto di privativa industriale risultanti dallo STUDIO, fatti salvi i diritti alla paternità di autore, ai sensi delle vigenti leggi.

ART. 15 – Pubblicazione dei risultati dello Studio.

Il PROMOTORE si impegna a comunicare all'AGENZIA i risultati dello STUDIO attraverso la stesura di un rapporto finale, completo dell'autorizzazione alla pubblicazione dei dati.

L'AGENZIA avrà il diritto di utilizzare i dati dello STUDIO a fini didattici, in comunicazioni a congressi e per pubblicazioni scientifiche. L'AGENZIA dovrà citare il PROMOTORE nella pubblicazione.

L'eventuale diniego da parte del PROMOTORE dovrà essere validamente motivato.

ART. 16 – Rapporti con i Medici Sperimentatori.

Le prestazioni oggetto della presente Convenzione non possono comunque configurare un rapporto subordinato fra il PROMOTORE e i Medici SPERIMENTATORI afferenti, in regime di Convenzione, all'AGENZIA.

ART. 17 – Referente amministrativo.

E' identificato, in nome e per conto del PROMOTORE, quale referente per gli aspetti amministrativi dello STUDIO in questione il Dr. Enzo Mazzadi

Email: mazzadi.enzo@simg.it

ART. 18 – Modifiche alla Convenzione.

Eventuali modifiche della presente Convenzione potranno essere effettuate, previo accordo tra le Parti contraenti, solo tramite la stesura di apposite modifiche scritte.

ART. 19 – Registrazione e imposta di bollo.

La seguente scrittura privata è soggetta all'imposta di bollo fin dall'origine, ai sensi del D.P.R. 26 ottobre 1972, n. 642 – Allegato A – Tariffa parte I – articolo 2, che risulta a carico del contraente.

Il presente atto è soggetto a registrazione solo in caso d'uso, ai sensi dell'art. 5, 2° comma, D.P.R. n. 131/86. Le spese di registrazione sono a carico della parte richiedente.

ART. 20 – Privacy.

Con riferimento al disposto del Decreto Legislativo n.196/2003, concernente la tutela dei dati personali, le parti si danno reciprocamente atto di essere a conoscenza del fatto che i dati relativi al proprio Ente verranno dall'altra parte conservati ed utilizzati al fine di adempiere agli obblighi contenuti in questo contratto. Pertanto, con la firma di questo contratto, le parti intendono anche esprimere esplicitamente il proprio consenso ai trattamenti sopra descritti e nei limiti delle finalità sopraccitate.

Le parti prendono altresì atto dei diritti a loro riconosciuti sulla tutela dei dati personali ed in

particolare del diritto di richiedere l'aggiornamento, la rettifica o la cancellazione degli stessi, in caso di loro uso difforme da quanto previsto dalla Legge.

ART. 21 – Foro competente.

Per qualsiasi controversia derivante dall'applicazione ed interpretazione della presente Convenzione, sarà competente in via esclusiva il Foro di Milano, con espressa esclusione di qualsiasi altro Foro, generale e facoltativo.

Letto, approvato e sottoscritto in forma digitale.

Per l'ATS di BRESCIA

Per delega del Direttore Generale
(Decreto DG n.286 del 12 luglio 2016)
Il Direttore Sanitario
Dr. Fabrizio Speziani

Per la Società CD PHARMA Group

L'Amministratore Unico
Dr. Fabio Giordano

Per il PROMOTORE

Società Italiana in Medicina Generale
Il Responsabile Scientifico dello Studio
Dr. Pierangelo Lora Aprile

Allegato: Protocollo di Studio composto da n. 26 pagine.

Versione e data di stesura: v 2.00, 01 Settembre 2016

Codice dello Studio: SIMG_OA_01

Titolo dello Studio:

Studio osservazionale prospettico in Medicina Generale sull'efficacia della terapia analgesica nel paziente con Osteoartrosi dell'anca e del ginocchio

Promotore dello Studio: *SIMG (Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie), Via del Pignoncino, 9-11, 50142 Firenze.*

Coordinatore Scientifico dello Studio:

Pierangelo Lora Aprile, Segretario Scientifico e Responsabile Area Medicina del Dolore SIMG – ATS Brescia

Tel: +39 030-9119766

Fax: + 39 030-9143643

Mail: lora.aprile.pierangelo@simg.it

Data: 01/09/2016

Firma:



Co-Coordiatore Scientifico dello Studio:

Aurelio Sessa, Responsabile Area della Ricerca di SIMG

Tel: +39 348-2619602

Fax: +39 0332-811520

Mail: sesta.aurelio@simg.it

Comitato Scientifico

Claudio Cricelli – Presidente SIMG

Pierangelo Lora Aprile – Segretario Scientifico Responsabile Area Dolore SIMG

Aurelio Sessa – Responsabile Nazionale Area della Ricerca SIMg

Francesco Lapi – Direttore Scientifico Health Search - SIMG

Diego Fornasari – Cattedra di Farmacologia Università degli Studi di Milano

Andrea Fanelli – Dirigente Terapia del Dolore Policlinico S. Orsola – Malpighi - Bologna

LISTA DELLA ABBREVIAZIONI E DELLE DEFINIZIONI DEI TERMINI

AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
ASL	Azienda Sanitaria Locale
CRO	Contract Research Organization
FANS	Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei
MMG	Medico Medicina Generale
MPR	Medication Possession Ratio
NRS	Number Ratio Scale
OA	Osteoartrosi
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
SIMG	Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Contents

LISTA DELLA ABBREVIAZIONI E DELLE DEFINIZIONI DEI TERMINI	3
1. SINOSSI DELLO STUDIO	6
2. INTRODUZIONE E RAZIONALE DELLO STUDIO	8
3. OBIETTIVI DELLO STUDIO	9
4. ENDPOINT DELLO STUDIO	9
5. DISEGNO DI STUDIO	10
6. CASISTICA E MODALITÀ DI ARRUOLAMENTO	11
Stime campionarie e di potenza statistica	11
Centri coinvolti	11
Criteri di inclusione	11
Criteri di esclusione	12
7. TRATTAMENTO IN STUDIO	12
8. METODOLOGIA DELLO STUDIO	12
Piano delle visite	12
9. PATOLOGIE E TERAPIE CONCOMITANTI	13
10. EVENTI AVVERSI	13
11. METODOLOGIA STATISTICA	14
Stime campionarie e di potenza statistica	14
Analisi statistica	14
Gestione dei dati	14
Popolazione valutabile	14
12. ASPETTI ETICI	15
Considerazioni etiche relative allo Studio	15
Consenso informato	15
Comitato Etico	15
13. RUOLI E RESPONSABILITÀ	15
Normativa Rilevante	15
Regola Generale	16
Titolari del Trattamento e Relative Finalità	16
Nomina dei Responsabili del Trattamento ex Art. 29 D. Lgs. 196/2003	16
Comunicazione e Diffusione	16
Custodia e Sicurezza dei Dati	17
Ulteriori Accorgimenti per data-base centralizzato	17
Trasferimenti all'Estero	17
14. PROPRIETÀ DEI RISULTATI DERIVANTI DALLO STUDIO	18
15. EMENDAMENTI AL PROTOCOLLO	18

16. BIBLIOGRAFIA	19
APPENDICE I	21
DICHIARAZIONE DI HELSINKI	21
Preamble	21
General Principles	21
Risks, Burdens and Benefits	22
Vulnerable Groups and Individuals	23
Scientific Requirements and Research Protocols	23
Research Ethics Committees	24
Privacy and Confidentiality	24
Informed Consent	24
Use of Placebo	25
Post-Trial Provisions	26
Research Registration and Publication and Dissemination of Results	26
Unproven Interventions in Clinical Practice	26

1. SINOSSI DELLO STUDIO

Titolo dello Studio	<i>Studio osservazionale prospettico in Medicina Generale sull'efficacia clinica della terapia analgesica nel paziente con Osteoartrosi dell'anca e del ginocchio</i>
Codice dello Studio	<i>SIMG_OA_01</i>
Promotore/Sponsor dello Studio	<i>SIMG (Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie) Via del Pignoncino, 9-11, 50142 Firenze.</i>
Coordinatore Scientifico	<i>Pierangelo Lora Aprile Segretario Scientifico e Responsabile Area Dolore SIMG – ATS Brescia</i>
Co-Coordiatore Scientifico	<i>Aurelio Sessa, Responsabile Area della Ricerca di SIMG</i>
Indicazione	<i>Osteoartrosi dell'anca e del ginocchio</i>
Farmaci in Studio	<i>Analgesici orali somministrati secondo la normale pratica clinica</i>
Disegno dello Studio	<i>Osservazionale, di coorte prospettico, multicentrico, no-profit</i>
Obiettivo Primario	<i>Valutare l'efficacia clinica del trattamento analgesico in base alla tipologia di dolore nel paziente che accede all'ambulatorio di medicina generale con diagnosi di osteoartrosi (OA) dell'anca e del ginocchio. L'efficacia sarà espressa come riduzione del punteggio della scala WOMAC (scala Likert) somministrata durante il periodo di osservazione.</i>
Obiettivi Secondari	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Valutare il comportamento prescrittivo del medico nel trattamento della patologia artrosica</i> • <i>Valutare la durata del trattamento continuativo con i farmaci analgesici</i>
Durata dello Studio	<i>6 mesi di arruolamento dal First Patient In (FPI), 6 mesi di follow-up dal Last Patient In (LPI)</i>
Numero di pazienti	<i>1800 pz</i>
Centro Coordinatore	<i>ATS Brescia, Viale Duca degli Abruzzi, 15 - 25124 Brescia</i>
Centri	<i>5 ASL</i>
Criteri di inclusione/esclusione	Criteri di inclusione: <ol style="list-style-type: none"> 1) <i>Consenso Informato scritto;</i> 2) <i>Età ≥ 50 anni;</i> 3) <i>Nuova prescrizione di analgesico orale per dolore da OA dell'anca e/o del ginocchio confermata da esame diagnostico (RX).</i>
	Criteri di esclusione: <ol style="list-style-type: none"> 1) <i>Donne in stato di gravidanza;</i> 2) <i>Disturbi neurologici (centrali o periferici) o deficit-cognitivi che rendono il paziente impossibilitato a sottoscrivere il consenso informato;</i>

	<ol style="list-style-type: none">3) <i>Patologia di base a forte componente dolorosa (es. dolore oncologico, low back pain , sciatalgia, etc.);</i>4) <i>Patologia autoimmunitaria o altra patologia invalidante a giudizio del medico;</i>5) <i>Progressa storia di artrite antecedente OA primaria;</i>6) <i>Precedente intervento di protesizzazione;</i>7) <i>Progressa storia di abuso di alcol;</i>8) <i>A giudizio del medico sperimentatore paziente non ritenuto affidabile ai fini dello studio;</i>9) <i>Concomitante partecipazione a studi clinici interventistici.</i>
Piano dello Studio e criteri di valutazione	<p><i>Lo Studio prevede una visita basale ed indicativamente 3 visite di follow-up, come da media visite in ambito della medicina generale.</i></p> <p><i>Alla visita basale (T0) lo sperimentatore, come nella normale pratica clinica, registrerà per ogni paziente i dati anagrafici, clinici, i risultati della scala WOMAC (scala Likert), la scala NRS (Number Ratio Scale) e la terapia analgesica impostata sulla base della tipizzazione del dolore secondo il percorso "pain generation" (principio attivo, dosaggio, schema posologico giornaliero e durata terapia etc.).</i></p> <p><i>Nel corso delle visite di follow-up, schedate come da normale pratica clinica, verosimilmente da 1 fino a 3 settimane (T1), da 3 settimane fino a 4 mesi (T2), da 4 mesi fino a 8 mesi (T3) dalla visita basale, il MMG monitorerà la scala WOMAC (scala Likert), la scala NRS (Number Ratio Scale), l'impostazione della terapia analgesica, gli eventi avversi e la terapia o i trattamenti non farmacologici per OA, concomitanti alla terapia analgesica (es. esercizio fisico riabilitativo etc.).</i></p>
Metodi statistici	<p><i>Sarà effettuata un'analisi descrittiva usando valori proporzionali, medie, deviazione standard e mediane con range. Il confronto dei punteggi tra il basale e le visite di follow-up verrà effettuato mediante test non-parametrici (o parametrici dove la distribuzione lo permetterà) per le variabili continue e chi-quadrato per le variabili categoriche. I modelli multivariati che verranno utilizzati saranno anch'essi di tipo non-parametrico o parametrico in base alla distribuzione della variabile di esito, considerando la dipendenza tra le osservazioni (i.e. più misurazioni per uno stesso paziente).</i></p>

2. INTRODUZIONE E RAZIONALE DELLO STUDIO

Il “dolore” rappresenta un problema di salute pubblica, ritenuto prioritario sia dall’organizzazione mondiale della sanità (OMS) che dalle istituzioni sanitarie europee e dal Ministero della Salute italiano. In particolare, in Italia la Legge 38/2010 sancisce il diritto del cittadino a ricevere cure e trattamento per la gestione del dolore e l’obbligo di riportare in cartella clinica l’intensità del dolore dal paziente.

Nel 2006 la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) ha promosso una ricerca prospettica che ha permesso di identificare i pazienti che si sono rivolti al proprio medico di medicina generale (MMG) a causa di dolore. Più del 90% dei problemi affrontati dal MMG sono associati a dolore e appartengono a tre cluster patologici: disturbi dell’apparato osteo-articolare, traumi e contusioni.

L’Osteoartrosi (OA) è una patologia che molto frequentemente è causa di dolore, invalida chi ne è portatore e motiva l’accesso allo studio del medico.

In Europa si stima che l’OA del ginocchio affligga 40 milioni di persone, circa il 24% della popolazione generale. L’OA rappresenta oggi una delle cause di disabilità a più rapida crescita e si prevede che entro il 2020 sarà la 4° più importante causa di disabilità nel mondo (*Kingsbury S.R. et al. 2014, Bruyère O. et al. 2014*).

In Italia l’OA motiva il 17,4% delle visite dal MMG e ha una prevalenza, secondo i dati Health Search, del 14%, ovviamente molto più elevata nella popolazione anziana. Infatti la prevalenza diventa superiore al 50% nella popolazione ultra 65enne assistita dalla Medicina Generale (*Health Search 2013/2014*).

L’approccio analgesico è variabile, con un forte utilizzo di FANS 41,7% e a seguire corticosteroidi 15,5%, paracetamolo 13,4%, oppioidi 4,5%.

Secondo linee guida internazionali sulla gestione del dolore nel paziente con OA la prima scelta terapeutica deve ricadere su paracetamolo, in virtù dell’ottimo rapporto beneficio/rischio (*NICE 2014, OARSI 2013, EULAR 2006*). Il ricorso al FANS è una scelta appropriata in corso di acutizzazione infiammatoria della patologia osteoartrosica. Tuttavia, la terapia a lungo termine di questa categoria farmacologia, in particolare nei pazienti anziani e/o in multiterapia, andrebbe evitata a causa dei noti rischi gastrointestinali e cardiovascolari. Recentemente uno studio condotto dalla SIMG ha invece corroborato le evidenze di sicurezza di paracetamolo e paracetamolo-codeina. L’utilizzo di paracetamolo e paracetamolo-codeina nel trattamento del dolore da osteoartrosi non ha evidenziato alcuna correlazione con l’evento cardiovascolare (*Roberto G et al. 2015*).

In uno studio condotto nella medicina generale olandese è stato invece dimostrato l’equivalenza di efficacia analgesica tra paracetamolo 3000 mg/die vs diclofenac 150 mg/die, confermando ancora una volta l’importanza dell’utilizzo di paracetamolo in prima scelta nel trattamento del dolore nell’osteartrosi (*Verkleij PJ et al. 2015*).

L’esercizio fisico (*Casale R. et al 2012*) e l’aderenza alla terapia sono senza dubbio requisiti fondamentali per l’outcome clinico.

L’OA è complessa ed associata ad una evoluzione cronica e progressiva; si manifesta non solo con sintomatologia dolorosa ma anche con limitazione della funzionalità motoria, disabilità e conseguente riduzione della qualità di vita.

Al fine di valutare correttamente l’efficacia della terapia impostata, nella normale pratica clinica del MMG con particolare interesse è in uso la scala di valutazione WOMAC

(Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) validata in lingua italiana (Salaffi F. et al. 2003). La scala WOMAC a 24 items consente di fornire risposte in relazione al grado di intensità del dolore, di valutare la funzionalità fisica e la rigidità articolare: 0=assente; 1=leggero; 2=moderato; 3=forte; 4=molto forte oppure scala VAS da 0 a 100. Nell'ambito della medicina generale con particolare interesse di SIMG, la scala WOMAC viene somministrata fin dalla diagnosi di OA e viene ripetuta nel corso delle visite di routine con l'intento di monitorare l'evoluzione della patologia e la correttezza della terapia impostata.

Resta inesplorata in medicina generale l'efficacia della terapia analgesica nel paziente con OA monitorata attraverso la scala WOMAC.

3. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Obiettivo primario:

Valutare l'efficacia clinica del trattamento analgesico in base alla tipologia di dolore nel paziente che accede all'ambulatorio di medicina generale con diagnosi di osteoartrosi (OA) dell'anca e del ginocchio. L'efficacia clinica sarà espressa come riduzione del punteggio della scala WOMAC (*scala Likert*) somministrata durante il periodo di osservazione.

Obiettivi secondari:

1. Valutare il comportamento prescrittivo del medico nell'esordio della patologia artrosica;
2. Valutare la durata del trattamento continuativo con i farmaci analgesici.

4. ENDPOINT DELLO STUDIO

Endpoint primario:

Valutazione del punteggio della scala WOMAC (*scala Likert*) rispetto al basale per ciascuna delle visite successive:

- Efficacia immediata: (*T1*) da 1 fino a 3 settimane.
- Efficacia a breve termine: (*T2*) da 3 settimane fino a 4 mesi.
- Efficacia a termine intermedio: (*T3*) da 4 mesi fino a 8 mesi.

Endpoint secondari:

1. Distribuzione dei pazienti che hanno ricevuto a T0 terapia analgesica in funzione della tipologia del dolore.
2. L'aderenza al trattamento analgesico verrà valutata attraverso il medication possession ratio (MPR), ovvero il numero totale di giorni di trattamento diviso il tempo di follow-up.

5. DISEGNO DI STUDIO

Studio non interventistico, no-profit, multicentrico, che consiste in una coorte prospettica di pazienti con prima prescrizione di analgesico orale per il trattamento del dolore (di grado da lieve a moderato e severo) per osteoartrosi dell'anca e del ginocchio.

La malattia osteoartrosica è una diagnosi prevalentemente clinica e si basa su tre fondamentali pilastri: l'esame clinico, la storia del paziente e l'indagine radiologica (Sinusas K., 2012).

La forma primitiva è quella degenerativa, età-correlata e colpisce principalmente i seguenti distretti anatomici: mani, ginocchia, anche e rachide.

Le forme primitive solitamente hanno gli indici di flogosi (PCR, VES) negativi così come le indagini relative all'autoimmunità (ANA, FR)

Le linee guida dell'American College of Rheumatology (American College of Rheumatology. Practice Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee) e della British Society of Rheumatology (Scott DL et al., 1998) classificano clinicamente l'osteoartrosi in lieve, moderata e grave proprio sulla base dell'esame obiettivo, della storia del paziente (compresa la valutazione del dolore) e dei segni radiologici. A ciascuno di questi livelli viene proposto un intervento a gradini basato sugli aspetti educazionali (incoraggiamento all'attività fisica, controllo del peso), sulla terapia farmacologica (antidolorifici e/o antiinfiammatori) sia per via sistemica che per via infiltrativa fino alla protesizzazione.

I criteri di gravità si basano proprio su parametri clinici, strumentali e sulle scale del dolore valutate dal paziente.

La data indice (visita basale) dello Studio sarà quindi la data della prescrizione incidente di un analgesico orale.

Tutti i trattamenti farmacologici impiegati nel trattamento del dolore OA-correlato costituiranno le categorie di esposizione.

Durante il follow-up un paziente potrebbe passare da un trattamento farmacologico all'altro, i casi di shift terapeutico e drop-out verranno opportunamente considerati (i.e., *censoring o time-dependent analysis*) in fase di analisi dei dati con specifiche analisi di sensibilità.

Trattandosi di uno Studio osservazionale in ambito di normale pratica clinica, i farmaci somministrati verranno determinati dal MMG sulla base delle caratteristiche e condizioni cliniche del paziente (tipizzazione del dolore secondo il percorso "pain generation").

Tutti i pazienti saranno informati della partecipazione allo Studio e la confermata adesione alla partecipazione non influenzerà la scelta del trattamento.

I pazienti potranno scegliere di ritirarsi in qualsiasi momento dell'osservazione senza impatto sulle loro cure mediche.

Al termine del periodo di osservazione verrà effettuata l'analisi finale per valutare l'endpoint primario e gli endpoint secondari.

6. CASISTICA E MODALITÀ DI ARRUOLAMENTO

Stime campionarie e di potenza statistica

Il calcolo della numerosità campionaria è stato effettuato sulla base dell'endpoint primario, ipotizzando una diminuzione del 15%, con deviazione standard (DS) di 1,5, del punteggio della scala WOMAC rispetto al basale alla visita finale. Alla luce dell'assenza di informazioni sulla forma della distribuzione, è stata adottato il rapporto tra le medie geometriche quale misura di sintesi numerica maggiormente robusta (Newson et al., 2004). In base a valutazioni preliminari, il network dei medici ricercatori SIMG ritiene plausibile l'arruolamento complessivo di 1800 pazienti. Questa numerosità permette l'individuazione di una riduzione della scala WOMAC del 15% (DS: 1,5) con un valore di potenza superiore all'80% (Newson et al., 2004).

Centri coinvolti

È prevista la partecipazione di 60 MMG (sperimentatori principali) appartenenti a 5 ASL territoriali [Brescia (ATS Brescia), Grosseto (USL Toscana sud est), Palermo (ASP Palermo), Napoli (ASL Napoli 1 Centro), La Spezia (ASL n. 5 "Spezzino")], che riceveranno adeguata formazione riguardo il protocollo e le procedure di Studio.

La ASL di riferimento (Centro Coordinatore), con il rispettivo Comitato Etico, sarà quella di Brescia (ATS Brescia).

Saranno selezionati 60 MMG con particolare interesse al protocollo di Studio, iscritti a SIMG, che siano stati precedentemente coinvolti in programmi di ricerca acquisendo esperienza nella puntuale registrazione dei dati clinici nella cartella ambulatoriale.

Fermo restando l'obbligo di sottoscrizione di un accordo (o di eventuali prese d'atto) tra SIMG e le ASL coinvolte nello studio a cui appartengono i MMG, questi ultimi dovranno fornire specifica evidenza della loro volontà di partecipare a questo Studio.

Inoltre, sarà preciso compito dei MMG, come da istruzioni ricevute dalle ASL di appartenenza, raccogliere il consenso informato scritto

I MMG dovranno esplicitamente acconsentire alla loro partecipazione allo Studio comunicandola all'ASL di riferimento e – per essa – al Promotore dello Studio.

Criteri di inclusione

I pazienti potranno essere arruolati nello Studio se sono verificati tutti i seguenti criteri di inclusione:

- 1) Consenso Informato scritto;
- 2) Età \geq 50 anni;
- 3) Prima prescrizione di analgesico orale per dolore da OA dell'anca e/o del ginocchio confermata da esame diagnostico (RX).

Criteri di esclusione

I pazienti non potranno essere arruolati se è verificato almeno uno dei seguenti criteri di esclusione:

- 1) Donne in stato di gravidanza;
- 2) Disturbi neurologici (centrali o periferici) o deficit-cognitivi che rendono il paziente impossibilitato a sottoscrivere il consenso informato;
- 3) Patologia di base a forte componente dolorosa (es. dolore oncologico, low back pain , sciatalgia, etc.);
- 4) Patologia autoimmune o altra patologia invalidante a giudizio del medico
- 5) Pregressa storia di artrite antecedente OA primaria;
- 6) Precedente intervento di protesizzazione;
- 7) Pregressa storia di abuso di alcol
- 8) A giudizio del medico sperimentatore paziente non ritenuto affidabile ai fini dello studio;
- 9) Concomitante partecipazione a studi clinici interventistici.

7. TRATTAMENTO IN STUDIO

Analgesici orali per il trattamento del dolore per osteoartrosi dell'anca e del ginocchio somministrati secondo AIC.

8. METODOLOGIA DELLO STUDIO

Piano delle visite

Lo Studio prevede una visita basale ed indicativamente 3 visite di follow-up, come da media visite in ambito della medicina generale.

Alla visita basale (T0) lo sperimentatore, come nella normale pratica clinica, registrerà per ogni paziente i dati anagrafici, clinici, i risultati della scala WOMAC (scala Likert), la scala NRS (Number Ratio Scale) e la terapia analgesica impostata sulla base della tipizzazione del dolore secondo il percorso "pain generation" (principio attivo, dosaggio, schema posologico giornaliero e durata terapia etc.).

Nel corso delle visite di follow-up, schedulate come da normale pratica clinica, verosimilmente da 0 fino a 3 settimane (T1), da 3 settimane fino a 4 mesi (T2), da 4 mesi fino a 8 mesi (T3) dalla visita basale, il MMG monitorerà la scala WOMAC (scala Likert), la scala NRS (Number Ratio Scale), l'impostazione della terapia analgesica, gli eventi avversi e la terapia o i trattamenti non farmacologici per OA, concomitanti alla terapia analgesica (es. esercizio fisico riabilitativo etc.).

Interruzione prematura dello Studio

I pazienti partecipanti potranno ritirarsi dallo Studio o essere esclusi dallo sperimentatore, nel caso si presenti una delle seguenti condizioni:

- ritiro del consenso informato da parte del paziente;
- paziente perso al follow-up
- violazione maggiore di protocollo (violazione dei criteri di inclusione/esclusione, scarsa aderenza alle procedure di Studio);
- comparsa di effetti collaterali gravi o inattesi, o comunque tali da richiedere l'interruzione dello Studio;
- giudizio clinico dello sperimentatore qualora il paziente non sia più idoneo a partecipare allo Studio [es. comparsa in corso di studio di patologia neurologica, patologia autoimmune o altra patologia invalidante (infarto, ictus, patologia oncologica, low back pain, intervento chirurgico maggiore e minore, depressione maggiore, psicosi etc.)];
- decesso.

In caso di interruzione dello Studio, deve essere compilata la sezione apposita della CRF elettronica (eCRF) e, per quanto possibile, dovranno essere raccolti tutti i dati disponibili fino al momento dell'interruzione stessa, specificando chiaramente i motivi dell'interruzione.

Sottoporre comunque il soggetto alla visita finale di routine dello Studio, compilando la sezione corrispondente della eCRF.

9. PATOLOGIE E TERAPIE CONCOMITANTI

Le patologie concomitanti verranno registrate da T1 a T3. La presenza di terapie precedenti e concomitanti (a partire da 30 giorni prima dell'arruolamento del paziente in Studio) per altre condizioni morbose devono essere registrate e non precludono l'uscita del paziente dallo Studio

Queste variabili saranno utilizzate nell'analisi statistica come potenziali fattori di confondimento.

10. EVENTI AVVERSI

Evento avverso (AE): qualsiasi fenomeno clinico spiacevole che si presenta durante un trattamento con un farmaco, ma che non ha necessariamente un rapporto di causalità (o di relazione) con il trattamento stesso.

Reazione avversa (ADR): risposta ad un farmaco che sia nociva e non intenzionale e che avvenga alle dosi normalmente usate nell'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia della malattia o per la modificazione di funzioni fisiologiche (relazione causale farmaco-ADR). Nella definizione vengono comprese tutte le dosi del farmaco prescrivibili clinicamente, ma viene esclusa l'overdose accidentale o deliberata.

Evento avverso serio (SAE) o reazione avversa seria (SAR): qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose, ha esito nella morte o mette in pericolo la vita del soggetto, richiede un ricovero ospedaliero o prolunga una degenza

in ospedale, o che determina invalidità o incapacità gravi o prolungate, o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita.

Reazione avversa seria e inattesa (SUSAR): una reazione avversa di natura o gravità non prevedibili in base alle informazioni relative al prodotto (RCP del prodotto) o che sia inattesa rispetto alle caratteristiche del farmaco stesso.

Tutti gli eventi avversi che si manifestano nel corso dello Studio devono essere raccolti e riportati nella sezione apposita della CRF elettronica (eCRF). Tutti gli eventi avversi per i quali, a giudizio dello Sperimentatore o del Promotore dello Studio, vi sia un ragionevole sospetto che possa esistere un rapporto di causalità con un farmaco, sono da considerare reazioni avverse.

Le reazioni avverse dovranno essere segnalate analogamente a quanto previsto dalle norme in vigore per le segnalazioni spontanee (post-marketing).

Gli Sperimentatori devono trasmettere le segnalazioni di sospette reazioni avverse, tramite l'apposita scheda (Scheda Unica di Segnalazione di Sospetta Reazione Avversa), tempestivamente, al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza.

11. METODOLOGIA STATISTICA

Stime campionarie e di potenza statistica

Analisi statistica

L'analisi sarà di tipo descrittivo ed inferenziale. Per tutte le variabili rilevate si provvederà al calcolo di opportune statistiche descrittive: numerosità, media, deviazione standard, mediana, valore massimo e minimo per le variabili continue; frequenza assoluta e percentuale per le variabili categoriche.

Per le variabili raccolte nel follow-up si confronteranno i dati basali mediante test non-parametrici (o parametrici dove la distribuzione lo permetterà) per le variabili continue e chi-quadrato per le variabili categoriche. Queste analisi saranno quindi aggiustate, tramite l'impiego di modelli multivariati di tipo GEE o gamma considerando la correlazione tra le differenti misurazioni tramite la scala WOMAC.

Gestione dei dati

I dati raccolti dai centri partecipanti saranno riportati su un'apposita eCRF. I dati saranno sottoposti a verifica da parte di un operatore incaricato per la loro consistenza e completezza: i dati dubbi, mancanti o incompleti saranno discussi con gli sperimentatori del centro di riferimento tramite query.

Popolazione valutabile

La popolazione di pazienti da analizzare (popolazione valutabile) comprenderà tutti i pazienti rispondenti ai criteri di inclusione ed esclusione del protocollo che effettueranno la visita basale e almeno una visita (qualsiasi) dopo il basale. Non è prevista la sostituzione dei dati mancanti.

12. ASPETTI ETICI

Considerazioni etiche relative allo Studio

E' mandatorio ottenere tutte le approvazioni e autorizzazioni necessarie prima dell'avvio dello Studio presso i MMG delle ASL coinvolte.

Lo Studio sarà condotto in ottemperanza alle norme di buona pratica clinica (DMS del 15 Luglio 1997), per quanto applicabile, alla Determinazione AIFA 20 Marzo 2008 "Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci", al Decreto Ministeriale 17/12/2004 recante disposizioni in materia di studi no-profit e alla Dichiarazione di Helsinki.

Consenso informato

I pazienti potenzialmente idonei e ai quali verrà proposta la partecipazione allo Studio verranno dettagliatamente informati verbalmente e mediante scheda informativa scritta sulle finalità e sulle procedure dello Studio.

E' obbligo dello sperimentatore ottenere per iscritto il consenso da parte del paziente o del suo legale rappresentante (tramite apposizione di data e firme autografe sul modulo di consenso informato) prima che venga attuata qualsiasi procedura connessa con lo Studio.

Una copia datata e firmata del consenso e delle informazioni scritte dovrà essere consegnata al paziente.

Comitato Etico

L'approvazione del CE competente per il territorio va ottenuta in forma scritta, prima dell'avvio dello Studio e va conservata nel file dello sperimentatore, insieme all'elenco dei componenti il Comitato stesso, con le qualifiche professionali di ciascuno.

E' mandatorio richiedere l'approvazione o notificare eventuali emendamenti al protocollo.

È responsabilità dello sperimentatore informare il CE di eventuali eventi avversi seri, inattesi o di problemi di natura etica insorti durante lo Studio.

13. RUOLI E RESPONSABILITÀ

Normativa Rilevante

- D. Lgs. 196/2003 "*Codice in Materia di Protezione dei dati personali*";
- D. Lgs. 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*";
- Codice di Deontologia e buona condotta per i trattamenti di dati personali per scopi statistici e scientifici n. 2 adottato dal Garante della Privacy il 16 Giugno 2004;
- Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali adottate dal Garante della Privacy il 24 Luglio 2008 (di seguito "*Linee Guida Sperimentazioni Cliniche*");

- Autorizzazione del Garante della Privacy n. 2/2014 relativa al trattamento dei dati idonei a rivelare lo stato di salute e la vita sessuale;
- Autorizzazione generale n. 9/2014 del Garante della Privacy al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica;
- Determinazione AIFA del 20 Marzo 2008 “*Linee Guida per la classificazione e la conduzione degli studi osservazionali sui farmaci*”.

Regola Generale

In caso di studi osservazionali prospettici, così come descritti quelli rientranti nella Determina AIFA del 20 Marzo 2008, al fine di raccogliere correttamente i dati clinici dei pazienti contenuti nello Studio, è necessario raccogliere il consenso informato del paziente in relazione allo specifico trattamento sanitario oggetto di Studio, unitamente alla informativa relativa al trattamento dei suoi dati personali e sensibili così come previsto dal D. Lgs. 196/2003 e dalle Linee Guida Sperimentazioni Cliniche. Per tutti gli studi clinici, inclusi gli studi osservazionali, è necessario che il consenso informato al trattamento sanitario nonché l’informativa privacy da consegnare al paziente siano redatti ad hoc.

Per quanto riguarda l’informativa privacy, è onere del Promotore dello Studio redigere una informativa come quella sulla falsariga prevista dall’Allegato 1 delle “Linee Guida Sperimentazioni Cliniche”. Tutti i MMG dovranno adottare il medesimo schema personalizzandolo.

Titolari del Trattamento e Relative Finalità

In conformità alle “Linee Guida Sperimentazioni Cliniche”, il Promotore e ciascuna ASL, saranno titolari autonomi e distinti, del Trattamento dei dati personali e sensibili dei pazienti raccolti per tutta la durata e per le finalità proprie dello Studio. Responsabili interni del trattamento dei dati dei pazienti saranno nominati i MMG da parte dell’ASL.

Inoltre, in conformità all’articolo 29 del D. Lgs. 196/2003, il Promotore ha nominato la Contract Research Organization (“CRO”) CD Pharma Group Srl Responsabile Esterno del trattamento dati per la gestione delle seguenti attività: attività regolatorie, attività di monitoraggio, gestione tecnico informatica dei dati, realizzazione informatica del database, analisi statistica.

La CRO si avvarrà altresì di società esterne per la gestione tecnico-informatica dei dati dello Studio.

Nomina dei Responsabili del Trattamento ex Art. 29 D. Lgs. 196/2003

Tutti i MMG, nomineranno incaricati del Trattamento i singoli soggetti afferenti al proprio personale sanitario (ove previsto) che partecipa allo Studio.

La CRO nominerà incaricati del Trattamento il personale di cui si avvarrà per la gestione tecnico-informatica dei dati dello Studio.

Comunicazione e Diffusione

In conformità a quanto previsto dall’Autorizzazione 9/2014, i soggetti titolari del trattamento, anche unitamente ad altri titolari, in relazione allo Studio in oggetto, possono comunicare tra loro i dati personali raccolti nel corso dello Studio, nella misura in cui rivestano il ruolo di

Promotore, ASL e per essi MMG partecipanti, e l'operazione sia indispensabile rispetto alla conduzione e alle finalità perseguite con lo Studio medesimo.

Custodia e Sicurezza dei Dati

Lo Sponsor, la CRO, la ASL così come ciascun MMG Partecipante, ciascuno per la parte di propria competenza in relazione al ruolo ricoperto nel trattamento dati e alle conseguenti responsabilità, dovranno adottare delle specifiche misure e accorgimenti tecnici per incrementare il livello di sicurezza dei dati trattati così come riportato nelle "Linee Guida Sperimentazioni Cliniche".

Saranno adottati, in particolare:

- idonei accorgimenti per garantire la protezione dei dati dello Studio dai rischi di accesso abusivo ai dati, furto o smarrimento parziali o integrali dei supporti di memorizzazione o dei sistemi di elaborazione portatili o fissi nelle operazioni di registrazione e archiviazione dei dati effettuate mediante strumenti elettronici;
- protocolli di comunicazione basati su standard "crittografici" nella trasmissione elettronica dei dati raccolti nell'ambito dello Studio a un data-base centralizzato in cui sono memorizzati o archiviati, nonché nella trasmissione in via telematica dei dati dello Studio al Promotore o ai soggetti esterni di cui lo stesso Promotore si avvale per la conduzione dello Studio (vedi la CRO o la Società esterna che gestisce il data-base). Laddove questa trasmissione sia effettuata tramite supporto ottico (vedi CD-ROM), è designato un incaricato della ricezione presso il Promotore ed è utilizzato, per la condivisione della chiave di cifratura dei dati, un canale di trasmissione differente da quello utilizzato per la trasmissione del contenuto.

Ulteriori Accorgimenti per data-base centralizzato

Con specifico riferimento alle operazioni di elaborazione dei dati dello Studio memorizzati su un data-base centralizzato, la CRO o la Società esterna che gestisce il data-base adotterà:

- sistemi di autenticazione e di autorizzazione per gli incaricati in funzione dei ruoli e delle esigenze di accesso e trattamento, avendo cura di utilizzare credenziali a validità limitata alla durata dello Studio e di disattivarle al termine dello Studio medesimo;
- procedure operative standard (S.O.P) volte a garantire la corretta gestione delle utenze e delle credenziali di autenticazione e dei profili di autorizzazione assegnati per gli incaricati del trattamento;
- gestione centralizzata dei sistemi in modo da verificare il corretto svolgimento delle attività legate alla gestione del database e dei sistemi informativi;
- sistema volto a garantire la sicurezza, la tracciabilità, la disponibilità e l'integrità dei dati;
- procedure operative standard (S.O.P) per la gestione delle attività di backup e di disaster recovery.

Trasferimenti all'Estero

Non sono previsti trasferimenti all'estero dei dati di studi clinici.

14. PROPRIETÀ DEI RISULTATI DERIVANTI DALLO STUDIO

In conformità al combinato disposto degli articoli 64 e 65 del Codice della Proprietà Industriale, che si applicano per analogia al caso di specie, il Promotore dello Studio acquisisce, a titolo originario, la proprietà dei risultati dello Studio, anche qualora il medesimo, stante la natura dello Studio, non possa essere oggetto di sfruttamento economico a carattere brevettuale/industriale. E' sempre fatto salvo il diritto di ciascuno sperimentatore che ha partecipato alla ricerca, a esserne riconosciuto autore, da un punto di vista morale, trattandosi questo di un diritto intangibile.

Tutela della Banca Dati (i.e. "Data Base") di Studio

In conformità all'articolo 64-quinques della Legge 22 Aprile 1941 n. 633 (Legge sul Diritto d'Autore) la banca dati, è protetta, per quanto riguarda l'originalità dello schema di raccolta, dal citato articolo. Pertanto, il "Comitato Scientifico" o eventualmente il "medical writer" selezionato all'interno del Comitato Scientifico, quale autore/inventore del criterio di raccolta confluito nella banca dati finale, ha il diritto, nei limiti previsti dagli articoli 64-quinques e 64-sexies, di utilizzazione, di rielaborazione, di riproduzione e distribuzione, ferma restando la cessione dei medesimi al Promotore così come regolato dai loro rapporti interni. Resta intangibile il diritto morale del "Comitato Scientifico" o dell'eventuale "medical writer" come sopra individuato, ad essere riconosciuto autore del protocollo e del criterio di creazione della banca dati.

Inoltre, in conformità agli articoli 102-bis e 102-ter della Legge sul Diritto d'Autore, è altresì riconosciuto al Promotore, quale "costitutore" della banca dati (i.e. colui che ha impiegato tempo, mezzi, risorse economiche per la costituzione della medesima, indipendentemente dalla sua originalità o meno), un diritto "sui generis" rispetto al divieto di estrazione o reimpiego della medesima da parte di terzi soggetti.

Criteri di Pubblicazione dei Risultati derivanti dal "Data Base"

In conformità ai principi della Legge 22 Aprile 1941 n. 633, il Comitato Scientifico revisionerà e controllerà inoltre la redazione del manoscritto principale derivante dai dati raccolti nel corso dello Studio, e delle altre pubblicazioni che deriveranno dal registro e dal database.

Le pubblicazioni risultanti dall'analisi dei dati raccolti saranno sempre a nome di tutti i MMG partecipanti. Nell'appendice della pubblicazione saranno riportati i nomi dei referenti di ogni centro.

Qualsiasi proposta di analisi sui dati raccolti potrà essere presentata dai proponenti l'analisi, dopo l'approvazione del Comitato Scientifico. In tal caso la sequenza degli autori sarà determinata oltre che dall'accordo reciproco, da quelle che sono le usuali regole accademiche.

15. EMENDAMENTI AL PROTOCOLLO

Ogni modifica del protocollo (non puramente tipografica) successiva all'approvazione del Comitato Etico dovrà essere oggetto di un emendamento firmato da tutte le funzioni che hanno sottoscritto il protocollo emendato, allegato al protocollo e comunicato al Comitato Etico; nell'eventualità che l'emendamento modifichi il significato del protocollo e/o la gestione dei pazienti (emendamento sostanziale), l'emendamento, prima di divenire operativo, dovrà essere sottoposto e approvato dal Comitato Etico.

16. BIBLIOGRAFIA

1. Sarah R Kingsbury, Puvan Tharmanathan, Nigel K Arden, Michael Batley, Fraser Birrell, Kim Cocks, Michael Doherty, Chris J Edwards, Toby Garrood, Andrew J Grainger, Michael Green, Catherine Hewitt, Rod Hughes, Robert Moots, Terence W O'Neill, Edward Roddy, David L Scott, Fiona E Watt, David J Torgerson, and Philip G Conaghan.. Pain reduction with oral methotrexate in knee osteoarthritis, a pragmatic phase iii trial of treatment effectiveness (PROMOTE): study protocol for a randomized controlled trial. Kingsbury et al. *Trials* (2015) 16:77
2. Olivier Bruyère, PhD, Cyrus Cooper, MD, PhD, Jean-Pierre Pelletier, MD, PhD, Jaime Branco, MD, Maria Luisa Brandi, MD, Francis Guillemin, MD, PhD, Marc C. Hochberg, MD, PhD, John A. Kanis, MD, Tore K. Kvien, MD, PhD, Johanne Martel-Pelletier, PhD, René Rizzoli, MD, PhD, Stuart Silverman, MD, Jean-Yves Reginster, MD, PhD. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Seminars in Arthritis and Rheumatism* Volume 44, Issue 3, Pages 253-263 (December 2014)
3. Health Search, Istituto di Ricerca della S.I.M.G. (Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie). VIII REPORT - Anno 2013/2014
4. Osteoarthritis: care and management. NICE guidelines [CG177] Published date: February 2014
5. 2013 World Congress on Osteoarthritis (OARSI)
6. Roberto G, Simonetti M, Piccinni C, Lora Aprile P, Cricelli I, Fanelli A, Cricelli C, Lapi F. Risk of Acute Cerebrovascular and Cardiovascular Events Among Users of Acetaminophen or an Acetaminophen-Codeine Combination in a Cohort of Patients with Osteoarthritis: A Nested Case-Control Study. *Pharmacotherapy*. 2015 Oct;35(10):899-909. doi: 10.1002/phar.1646
7. Saskia PJ Verkleij, Pim AJ Luijsterburg, Sten P Willemsen, Bart W Koes, Arthur M Bohnen, Sita MA Bierma-Zeinstra. Effectiveness of diclofenac versus paracetamol in knee osteoarthritis: a randomised controlled trial in primary care. *Br J Gen Pract*. 2015 Aug;65(637):e530-7
8. R. Casale, C. Damiani, V. Rosati, F. Atzeni, P. Sarzi-Puttini, A. Nica. Efficacy of a comprehensive rehabilitation programme combined with pharmacological treatment in reducing pain in a group of OA patients on a waiting list for total joint replacement. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Mar-Apr;30(2):233-9
9. F. Salaffi, A. Stancati. SCALE DI VALUTAZIONE E MALATTIE REUMATICHE. 1^a ediz.(2001), Ed. Mattioli 1885 SpA, Fidenza, Parma.
10. Sinusas K. Osteoarthritis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2012; 85: 49-56

11. American College of Rheumatology. Practice Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. www.rheumatology.org/practice/guidelines/oa-mgmt.asp
 12. Scott DL et al. The clinical management of rheumatoid arthritis and osteoarthritis: strategies for improving clinical effectiveness. *Brit J Rheumatol* 1998; 37: 546-554
 13. Newson R. 2004. Generalized power calculations for generalized linear models and more. *Stata J*.4(4):379–401.
-

APPENDICE I

DICHIARAZIONE DI HELSINKI

WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI

Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects

*Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964
and amended by the:*

29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975

35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983

41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989

48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996

52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000

53rd WMA General Assembly, Washington DC, USA, October 2002 (Note of Clarification added)

55th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 2004 (Note of Clarification added)

59th WMA General Assembly, Seoul, Republic of Korea, October 2008

64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013

Preamble

1. The World Medical Association (WMA) has developed the Declaration of Helsinki as a statement of ethical principles for medical research involving human subjects, including research on identifiable human material and data.

The Declaration is intended to be read as a whole and each of its constituent paragraphs should be applied with consideration of all other relevant paragraphs.

2. Consistent with the mandate of the WMA, the Declaration is addressed primarily to physicians. The WMA encourages others who are involved in medical research involving human subjects to adopt these principles.

General Principles

3. The Declaration of Geneva of the WMA binds the physician with the words, "The health of my patient will be my first consideration," and the International Code of Medical Ethics declares that, "A physician shall act in the patient's best interest when providing medical care."

4. It is the duty of the physician to promote and safeguard the health, well-being and rights of patients, including those who are involved in medical research. The physician's knowledge and conscience are dedicated to the fulfilment of this duty.

5. Medical progress is based on research that ultimately must include studies involving human subjects.

6. The primary purpose of medical research involving human subjects is to understand the causes, development and effects of diseases and improve preventive, diagnostic and

therapeutic interventions (methods, procedures and treatments). Even the best proven interventions must be evaluated continually through research for their safety, effectiveness, efficiency, accessibility and quality.

7. Medical research is subject to ethical standards that promote and ensure respect for all human subjects and protect their health and rights.

8. While the primary purpose of medical research is to generate new knowledge, this goal can never take precedence over the rights and interests of individual research subjects.

9. It is the duty of physicians who are involved in medical research to protect the life, health, dignity, integrity, right to self-determination, privacy, and confidentiality of personal information of research subjects. The responsibility for the protection of research subjects must always rest with the physician or other health care professionals and never with the research subjects, even though they have given consent.

10. Physicians must consider the ethical, legal and regulatory norms and standards for research involving human subjects in their own countries as well as applicable international norms and standards. No national or international ethical, legal or regulatory requirement should reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration.

11. Medical research should be conducted in a manner that minimises possible harm to the environment.

12. Medical research involving human subjects must be conducted only by individuals with the appropriate ethics and scientific education, training and qualifications. Research on patients or healthy volunteers requires the supervision of a competent and appropriately qualified physician or other health care professional.

13. Groups that are underrepresented in medical research should be provided appropriate access to participation in research.

14. Physicians who combine medical research with medical care should involve their patients in research only to the extent that this is justified by its potential preventive, diagnostic or therapeutic value and if the physician has good reason to believe that participation in the research study will not adversely affect the health of the patients who serve as research subjects.

15. Appropriate compensation and treatment for subjects who are harmed as a result of participating in research must be ensured.

Risks, Burdens and Benefits

16. In medical practice and in medical research, most interventions involve risks and burdens.

Medical research involving human subjects may only be conducted if the importance of the objective outweighs the risks and burdens to the research subjects.

17. All medical research involving human subjects must be preceded by careful assessment of predictable risks and burdens to the individuals and groups involved in the research in comparison with foreseeable benefits to them and to other individuals or groups affected by the condition under investigation.

Measures to minimise the risks must be implemented. The risks must be continuously monitored, assessed and documented by the researcher.

18. Physicians may not be involved in a research study involving human subjects unless they are confident that the risks have been adequately assessed and can be satisfactorily managed.

When the risks are found to outweigh the potential benefits or when there is conclusive proof of definitive outcomes, physicians must assess whether to continue, modify or immediately stop the study.

Vulnerable Groups and Individuals

19. Some groups and individuals are particularly vulnerable and may have an increased likelihood of being wronged or of incurring additional harm.

All vulnerable groups and individuals should receive specifically considered protection.

20. Medical research with a vulnerable group is only justified if the research is responsive to the health needs or priorities of this group and the research cannot be carried out in a non-vulnerable group. In addition, this group should stand to benefit from the knowledge, practices or interventions that result from the research.

Scientific Requirements and Research Protocols

21. Medical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles, be based on a thorough knowledge of the scientific literature, other relevant sources of information, and adequate laboratory and, as appropriate, animal experimentation. The welfare of animals used for research must be respected.

22. The design and performance of each research study involving human subjects must be clearly described and justified in a research protocol.

The protocol should contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate how the principles in this Declaration have been addressed. The protocol should include information regarding funding, sponsors, institutional affiliations, potential conflicts of interest, incentives for subjects and information regarding provisions for treating and/or compensating subjects who are harmed as a consequence of participation in the research study.

In clinical trials, the protocol must also describe appropriate arrangements for post-trial provisions.

Research Ethics Committees

23. The research protocol must be submitted for consideration, comment, guidance and approval to the concerned research ethics committee before the study begins. This committee must be transparent in its functioning, must be independent of the researcher, the sponsor and any other undue influence and must be duly qualified. It must take into consideration the laws and regulations of the country or countries in which the research is to be performed as well as applicable international norms and standards but these must not be allowed to reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration.

The committee must have the right to monitor ongoing studies. The researcher must provide monitoring information to the committee, especially information about any serious adverse events. No amendment to the protocol may be made without consideration and approval by the committee. After the end of the study, the researchers must submit a final report to the committee containing a summary of the study's findings and conclusions.

Privacy and Confidentiality

24. Every precaution must be taken to protect the privacy of research subjects and the confidentiality of their personal information.

Informed Consent

25. Participation by individuals capable of giving informed consent as subjects in medical research must be voluntary. Although it may be appropriate to consult family members or community leaders, no individual capable of giving informed consent may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.

26. In medical research involving human subjects capable of giving informed consent, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, post-study provisions and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information.

After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed.

All medical research subjects should be given the option of being informed about the general outcome and results of the study.

27. When seeking informed consent for participation in a research study the physician must be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent must be sought by an appropriately qualified individual who is completely independent of this relationship.

28. For a potential research subject who is incapable of giving informed consent, the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the group represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with persons capable of providing informed consent, and the research entails only minimal risk and minimal burden.

29. When a potential research subject who is deemed incapable of giving informed consent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorised representative. The potential subject's dissent should be respected.

30. Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research group. In such circumstances the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research must be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorised representative.

31. The physician must fully inform the patient which aspects of their care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never adversely affect the patient-physician relationship.

32. For medical research using identifiable human material or data, such as research on material or data contained in biobanks or similar repositories, physicians must seek informed consent for its collection, storage and/or reuse. There may be exceptional situations where consent would be impossible or impracticable to obtain for such research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.

Use of Placebo

33. The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new intervention must be tested against those of the best proven intervention(s), except in the following circumstances:

Where no proven intervention exists, the use of placebo, or no intervention, is acceptable; or

Where for compelling and scientifically sound methodological reasons the use of any intervention less effective than the best proven one, the use of placebo, or no intervention is necessary to determine the efficacy or safety of an intervention

and the patients who receive any intervention less effective than the best proven one, placebo, or no intervention will not be subject to additional risks of serious or irreversible harm as a result of not receiving the best proven intervention.

Extreme care must be taken to avoid abuse of this option.

Post-Trial Provisions

34. In advance of a clinical trial, sponsors, researchers and host country governments should make provisions for post-trial access for all participants who still need an intervention identified as beneficial in the trial. This information must also be disclosed to participants during the informed consent process.

Research Registration and Publication and Dissemination of Results

35. Every research study involving human subjects must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject.

36. Researchers, authors, sponsors, editors and publishers all have ethical obligations with regard to the publication and dissemination of the results of research. Researchers have a duty to make publicly available the results of their research on human subjects and are accountable for the completeness and accuracy of their reports. All parties should adhere to accepted guidelines for ethical reporting. Negative and inconclusive as well as positive results must be published or otherwise made publicly available. Sources of funding, institutional affiliations and conflicts of interest must be declared in the publication. Reports of research not in accordance with the principles of this Declaration should not be accepted for publication.

Unproven Interventions in Clinical Practice

37. In the treatment of an individual patient, where proven interventions do not exist or other known interventions have been ineffective, the physician, after seeking expert advice, with informed consent from the patient or a legally authorised representative, may use an unproven intervention if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. This intervention should subsequently be made the object of research, designed to evaluate its safety and efficacy. In all cases, new information must be recorded and, where appropriate, made publicly available.