

Ufficio Studi Clinici ed Epidemiologici ASUITs

Valutazione e fattibilità degli studi clinici, studi e ricerche no-profit e della ricerca indipendente in ASUITs

I nostri obiettivi:

1. Coordinare l'istruttoria necessaria a predisporre la documentazione a corredo degli studi, previa verifica di una loro corretta e completa trasmissione
2. Supportare la corretta compilazione della domanda di autorizzazione alla conduzione dello studio da parte degli sperimentatori (ricerche non farmacologiche "spontanee")
3. Collaborare con l'Organo collegiale aziendale "Nucleo di Ricerca Clinica ed Epidemiologica" (NCRE) nella promozione e diffusione della ricerca indipendente e nelle fasi di sostegno dei ricercatori
4. Avviare la fase di valutazione della fattibilità locale dello studio e trasmissione delle informazioni rilevanti ai componenti l'Organo collegiale aziendale "Nucleo di Ricerca Clinica ed Epidemiologica" (NCRE), per la successiva verifica e valutazione di fattibilità dello studio stesso
5. Organizzare le sedute del GREC e verbalizzare le sedute di valutazione fattibilità del GREC
6. Alimentare e aggiornare il DataBase locale (e della *Piattaforma di gestione dei processi di ricerca clinica*)
7. Trasmettere alla Segreteria Tecnico-Scientifica del CEUR la domanda di autorizzazione degli studi con valutazione di fattibilità positiva e la relativa documentazione
8. Informare le strutture proponenti (e ricercatori responsabili) degli studi sugli esiti di piena approvazione o approvazione condizionata e delle eventuali modifiche da apportare ai documenti, come richiesto dal CEUR
9. Interfacciarsi con gli uffici di area amministrativa nelle fasi di avvio degli studi (decreti autorizzativi) e per la stipula degli atti convenzionali e/o assicurativi (in collaborazione con le strutture dedicate)
10. Comunicare l'avvio degli studi ed effettuare il monitoraggio annuale degli studi attivi
11. Conservare e archiviare tutta la relativa parte documentale
12. Raccogliere la reportistica SAE e SUSARs (eventi avversi/reazioni avverse)
13. Collaborare con il CEUR per l'implementazione dei sistemi informativi regionali dedicati
14. Proporre le necessarie modifiche e aggiornamenti sul sito Intranet aziendale

Premessa

Come contenuto nell'Atto Aziendale, "ASUITs nasce dalla fusione dell'Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 1 "Triestina" con l'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" di Trieste".

La nuova Azienda "Opera nel rispetto degli obiettivi istituzionali e di programmazione del SSR e dell'Università di Trieste per la quale costituisce l'Azienda di riferimento per le attività assistenziali allo svolgimento delle funzioni istituzionali di didattica e di ricerca del Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e della Salute".

E, ancora, "ASUITs eroga e sviluppa, integrandole, prevenzione, diagnosi e terapia poli specialistica, **ricerca e formazione**, anche di rilievo nazionale e sovranazionale" e "(...) svolge in modo unitario ed inscindibile, a livello di cure primarie ed ospedaliere, le funzioni di assistenza, didattica e **ricerca**".

Le modalità operative aziendali prevedono che l'Azienda integrata "Organizza e gestisce le attività assistenziali e di **ricerca clinica** sia **direttamente** sia attraverso il governo delle reti cliniche integrate previste dalla programmazione del SSR, favorendo il **trasferimento** nell'attività assistenziale delle **conoscenze acquisite con la ricerca clinica**, la valutazione ed adozione di nuove tecnologie nonché l'implementazione di modelli gestionali innovativi".

'Azienda garantisce "(...) le funzioni di **supporto all'attività di ricerca** svolta dal personale aziendale, universitario ed in formazione, che produca risultati scientifici misurabili", e tale sostegno si traduce in attività di "- biostatistica e supporto metodologico per la ricerca; - promozione e formazione in epidemiologia, statistica e metodologia della ricerca; - supporto amministrativo; - monitoraggio degli studi clinici".

Pertanto, come conseguenza della nascita della nuova Azienda, ed in base al protocollo di intesa Università-Regione (sottoscritto in data 22.04.2016 tra la Regione autonoma Friuli Venezia Giulia e l'Università degli studi di Trieste, DGR n.612 del 13.04.2016), nonché in applicazione degli artt. 15 e 16 della Legge di riordino del SSR (Nr. 17/2014), si è avviato un processo di riorganizzazione dell'attività di ricerca (epidemiologica e clinica) promossa dai professionisti interni e dalla loro rete di rapporti di collaborazione e ricerca nazionale e internazionale. La riorganizzazione è stata avviata già a partire dai primi mesi del 2017, informalmente ma nello spirito dell'Atto aziendale.

La riorganizzazione è stata avviata a luglio 2017 per la parte tecnico-amministrativa, con il passaggio della funzione di "segreteria" a supporto della valutazione di fattibilità degli studi clinici, dalla Direzione Medica di Presidio alla SC di Programmazione e Controllo.

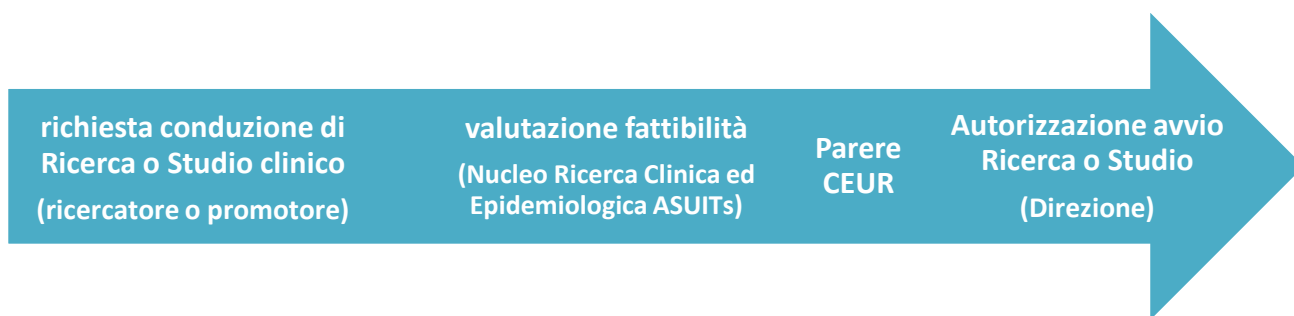
2 Per portare a termine le finalità aziendali, il nuovo Atto Aziendale prevede la presenza di un "organismo collegiale" chiamato Nucleo di Ricerca Clinica ed Epidemiologica (NRCE) che sostituisce, nei componenti e nelle attività, il precedente Nucleo e la sua segreteria, assegnando nuovi compiti e funzioni, come precedentemente illustrato.

La Segreteria, in particolare, prende il nome di "Ufficio Studi clinici ed epidemiologici" e ha riorganizzato in questi mesi l'archivio del 2017, stabilito i nuovi contatti diretti con la Segreteria Tecnico Scientifica del CEUR, concordato con questa anche i nuovi procedimenti pre-autorizzativi, fornito supporto a tutte le richieste che sono pervenute e ha avviato la riorganizzazione e la centralizzazione delle attività.

Non ultimo, ha individuato gli strumenti comunicativi e di relazioni intra- ed extra-aziendali, anche proponendo un rinnovato accesso alle informazioni e alla modulistica e template previsti dalla normativa e dallo stesso CEUR.

Come illustrato nella prima pagina, i compiti dell'Ufficio Studi sono stati aggiornati alla luce di tutto questo nuovo scenario, anche in considerazione della parallela riorganizzazione delle attività di ricerca e progettuali che necessitano, nella gran parte dei casi, di un percorso pre-autorizzativo simile ad uno studio clinico sponsorizzato.

Le tappe principali per ottenere in tempi contenuti l'approvazione per condurre uno studio sono le seguenti:



Il coordinamento tra loro delle precedenti fasi permette di ottenere un parere da parte del CEUR in tempi ottimali (rispettando perciò le previsioni dei tempi e del cronoprogramma che il ricercatore si è dato per condurre lo studio).

Le schede che seguono, ordinate per tipologia di ricerca da sottoporre ad autorizzazione del CEUR, illustrano i principali passi che ciascun ricercatore o promotore (anche esterno) di studi clinici o altro tipo di ricerca deve seguire con l'obiettivo di ottenere dall'Azienda la **fattibilità interna**.

Tutti gli studi e le ricerche che ottengono tale parere (competenza interna da parte dell'Organo collegiale aziendale "Nucleo di Ricerca Clinica ed Epidemiologica") prima di essere avviate necessitano della valutazione autorizzativa da parte del Comitato Etico competente, nel nostro caso, quello regionale del Friuli Venezia Giulia (<https://egas.sanita.fvg.it/it/aree-tematiche/comitato-etico-regionale-unico/#null>).

Dopo aver ricevuto tale parere scritto, lo studio può essere svolto all'interno della struttura previo decreto autorizzativo a firma del Direttore generale dell'Azienda.

A questo punto il ricercatore assume l'impegno a condurre lo studio come descritto nel protocollo secondo le *good clinical practice* e nel pieno rispetto dei cittadini e dei pazienti con cui viene in contatto (garantendo anonimato e tutela della sua privacy) e rispettando le condizioni previste negli eventuali contratti che ha stipulato con soggetti esterni.

3

Informerà in modo preventivo l'Azienda (ed il CEUR) della data di inizio dello studio e ha l'obbligo di informare la stessa Azienda dell'andamento annuale della ricerca (arruolamento di pazienti, stato dell'arte, ecc.) e della sua conclusione.

Informa inoltre sia l'Ufficio Studi che la Segreteria del CEUR di eventuali eventi avversi occorsi durante lo svolgimento della sperimentazione e di tutti gli emendamenti (modifiche) che vengono apportate allo studio durante il suo svolgimento.

Ultimo impegno del ricercatore responsabile dello studio è pubblicare i risultati ottenuti. In questo caso, oltre a comunicare l'avvenuta pubblicazione dove compare come autore (necessario avere il riferimento bibliografico e relativi indici come l'IF, per esempio) è tenuto ad informare la Struttura se il/i promotore/i esterni hanno pubblicato lavori relativi ai dati e alle informazioni raccolte durante la ricerca.

Questi aspetti, non devono sembrare ostacolo alla conduzione dello studio, ma ne facilitano la gestione di tipo tecnico-amministrativo: basti considerare, per esempio, che una frazione di essi è vincolata a finanziamenti oppure prevede la corresponsione di pagamenti e l'emissione di relative fatture in base al numero di pazienti inseriti nella sperimentazione, ecc. Altri obblighi sono relativi alla segnalazione al Ministero della Salute e all'AIFA di eventi avversi associati all'utilizzo dei farmaci o dei dispositivi oggetto di sperimentazione.

L'integrazione di tutte queste informazioni, permettono di coordinarne un buona conduzione della ricerca che si auspica aggiunga nuove conoscenze a quelle iniziali che ne hanno determinato i principali scopi e obiettivi.

Possiamo avere diversi tipi di proposte progettuali o studi che devono essere sottoposte all'approvazione da parte del Comitato Etico Unico Regionale (CEUR).

Il CEUR "classifica" gli studi in:

(estratto da un Ordine del Giorno di una seduta del CEUR)

- STUDI SPERIMENTALI
- STUDI OSSERVAZIONALI PROSPETTICI CON FARMACO O CON DISPOSITIVO
- STUDI OSSERVAZIONALI SENZA USO DI FARMACO O SENZA DISPOSITIVO, suddivisi a loro volta in
 - A. STUDI OSSERVAZIONALI PROSPETTICI SENZA FARMACO E SENZA DISPOSITIVO
 - B. STUDI OSSERVAZIONALI RETROSPETTIVI
 - C. STUDI OSSERVAZIONALI PROSPETTICI
 - D. PROGETTI DI RICERCA

A questi, si associano:

- RICHIESTE DI USO TERAPEUTICO DI FARMACO IN SPERIMENTAZIONE AI SENSI DEL D.M. 08 MAGGIO 2003
- EMENDAMENTI SOSTANZIALI

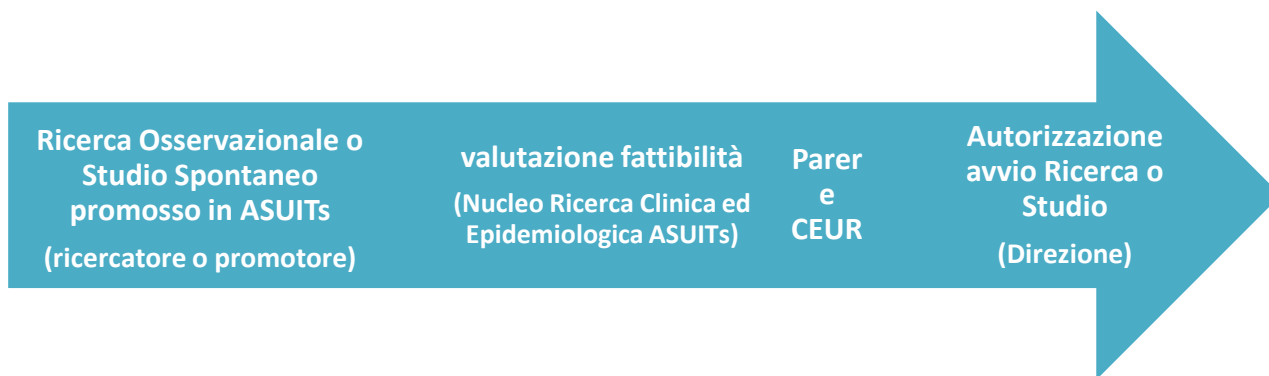
Tali tipologie di studio (fondamentalmente classificati in base al tipo di disegno dello studio e all'esistenza o meno di un farmaco o dispositivo medico da sperimentare) nella prassi comune appartengono a tre grandi gruppi:

4

- a) studi che nascono da proposte indipendenti e spontanee NON FARMACOLOGICI, preparati dagli operatori e da ricercatori interni all'Azienda: sono rappresentati nella gran parte da ricerche "retrospettive" da condurre su archivi storici esistenti in azienda o attraverso la consultazione di cartella clinica, ecc. oppure veri e propri studi di coorte o follow-up, oppure, ancora, progetti di ricerca con finanziamento pubblico;
- b) studi di tipo FARMACOLOGICO, ossia studi "spontanei" farmacologici (sia inseriti in OsSc AIFA che non) o che provengono da altri soggetti (di solito definiti "sponsor") che propongono la sperimentazione di farmaci o di procedure o di dispositivi medici, sia profit che non profit;
- c) studi MULTICENTRICI proposti da un centro coordinatore (multicentriche o registri) di tipo osservazionale, sia profit che no profit.

Le modalità di costruzione della documentazione pre-autorizzativa, di conseguenza, segue iter diversi (questi sono stati recentemente concordati con la Segreteria Tecnico-Scientifica del CEUR) e anche la documentazione varia al variare della tipologia dello studio.

Ricordiamo sempre che tutte le richieste autorizzative di uno studio devono essere accompagnate da una check-list specifica per la tipologia di studio. Anche se il numero di item può impressionare, non tutti i documenti sono obbligatori: basta specificare perché lo si omette. L'Ufficio Studi clinici ed epidemiologici vi fornirà assistenza durante la compilazione della modulistica.



a) Tutti gli studi spontanei (ad eccezione dei farmacologici) promossi da ASUITs – questi vengono inviati al CEUR SOLTANTO dopo approvazione interna di fattibilità, seguendo i seguenti passaggi

- 1) Tutta la documentazione viene compilata sulla modulistica da richiedere all'Ufficio Studi clinici ed epidemiologici di ASUITs [ufficio.studi@asuits.sanita.fvg.it]. In una prima fase, si consiglia di seguire l'ordine e la numerazione presente sulla check-list (Allegato 01) e di compilare la modulistica in formato Word, in modo da correggere eventuali errori/incongruenze;
- 2) La richiesta di parere / autorizzazione (lettera di intenti) va indirizzata al CEUR ed al Direttore Generale dell'Azienda, ma non va subito trasmessa o spedita. La spedizione alla Segreteria Tecnico-Scientifica del CEUR avverrà contestualmente all'approvazione di fattibilità locale rilasciata da parte dell'Organo collegiale aziendale "Nucleo di Ricerca Clinica ed Epidemiologica" (Vedi oltre)
- 3) La richiesta viene inoltrata dal ricercatore principale (*principal investigators*) ESCLUSIVAMENTE all'Ufficio Studi Clinici ed Epidemiologici che la protocolla e assegna un codice interno alla ricerca
- 4) Appena la documentazione è completa nelle sue parti si può procedere alla sottoscrizione dei documenti e loro trasformazione in formato *PDF (in attesa di utilizzare la firma elettronica). Alcuni documenti richiedono la firma solo del ricercatore principale, altri hanno la necessità della sottoscrizione anche da parte del Direttore della Struttura dove si svolgerà la ricerca
- 5) l'Ufficio Studi ASUITs, a questo punto, inserisce lo studio nella prima seduta utile del NRCE per approvarne la fattibilità ed informa i componenti di questo Organo collegiale dei documenti disponibili perché vengano esaminati
- 6) il Nucleo di Ricerca clinica ed epidemiologica di ASUITs approva la fattibilità o può richiedere ulteriori approfondimenti o correzioni
- 7) una volta approvata la fattibilità, la scheda di fattibilità specifica (sempre in formato originale), già sottoscritta anche dal Direttore della Struttura pertinente, unitamente alla documentazione di studio, ottiene il nulla osta da parte del Direttore sanitario
- 8) l'Ufficio Studi, quindi, invia al CEUR la documentazione completa, (nella versione DEFINITIVA, evitando duplicazioni documentali o dichiarazioni dal contenuto ridondante, e ponendo particolare attenzione alla coerenza tra classificazione dello studio e contenuti *core*) comprensiva del rilascio della fattibilità
- 9) Ove il Nucleo decida in senso ostativo (diniego espresso della fattibilità locale) lo studio NON verrà trasmesso alla Segreteria tecnico-scientifica del CEUR .
- 10) Il rilascio di fattibilità ovvero il diniego espresso dovrà essere comunicato al P.I. richiedente a cura dell'Ufficio Studi
- 11) La modalità di invio della documentazione alla segreteria CEUR è esclusivamente elettronica.



b) Studi non spontanei (farmacologi, su procedura, con dispositivo, osservazionali, profit e no profit) + studi spontanei farmacologici (sia inseriti in OsSc AIFA che non):

- 1) Il Promotore ha il compito di inoltrare DIRETTAMENTE al CEUR la richiesta di autorizzazione alla conduzione dello studio, utilizzando la modulistica e seguendo la check-list (Allegato 02) disponibile al link del Comitato etico regionale (<https://egas.sanita.fvg.it/it/aree-tematiche/comitato-etico-regionale-unico/indicazioni-per-i-promotori/>) - Il Promotore (Sponsor) rileva tutta la documentazione dal SITO CEUR FVG
- 2) La lettera di intenti viene trasmessa dal Promotore al CEUR, ASUITs e al ricercatore responsabile ASUITs (*principal investigator*)
- 3) la Segreteria tecnico-scientifica del CEUR informa immediatamente l'Ufficio Studi e/o lo Sperimentatore Principale dello studio, avviando contestualmente la relativa istruttoria per eventuali richieste di integrazione al Promotore
- 4) l'Ufficio Studi, ove non in possesso della documentazione di studio, fa richiesta alla Segreteria CEUR e questa la trasmette esclusivamente in formato elettronico
- 5) a questo punto l'Ufficio Studi richiede al ricercatore ASUITs (*principal investigator*) la compilazione della scheda di fattibilità (in originale, Vedi sopra) e di alcuni documenti "centro-specifici". Anche in questo caso si utilizzeranno sempre i template e la modulistica intestata dell'Azienda. Una volta completata questa fase, alla quale si aggiunge la trasmissione all'Ufficio competente, dell'eventuale convenzione, o comodato, ecc. predisposto dal Promotore (sia esso sponsor o meno), la documentazione viene sottoposta ai componenti del NRCE per l'approvazione di fattibilità
- 6) ottenuta la fattibilità e verificata la correttezza del contratto da stipulare tra le parti (Azienda e sponsor), l'Ufficio Studi trasmette alla segreteria CEUR la dichiarazione attestante la fattibilità locale dello studio, debitamente datata e sottoscritta.
 - a. Il rilascio della fattibilità deve essere esplicito ed inequivocabile; eventuali sospensive o richieste di integrazioni e/o chiarimenti al P.I. o ad altre strutture aziendali NON verranno comunicati alla segreteria CEUR.
- 7) la modalità di invio della documentazione alla segreteria CEUR è esclusivamente elettronica
Si rammenta che se il promotore/richiedente è la stessa Azienda sanitaria FVG, la documentazione di studio, in linea con la normativa vigente, deve essere trasmessa alla segreteria CEUR ed all'Ufficio Studi clinici ed epidemiologici anche in formato cartaceo (1 copia lettera d'intenti, sinossi, CTA form firmata + 1 CD con la documentazione completa).



c) Studi MULTICENTRICI

- 1) Il Promotore ha il compito di inoltrare DIRETTAMENTE al CEUR la richiesta di autorizzazione alla conduzione dello studio, utilizzando la modulistica e seguendo la check-list (Allegato 03) disponibile al link del Comitato etico regionale (<https://egas.sanita.fvg.it/it/aree-tematiche/comitato-etico-regionale-unico/indicazioni-per-i-promotori/>) - Il Promotore (Sponsor) rileva tutta la documentazione dal SITO CEUR FVG
- 2) la lettera di intenti viene trasmessa dal Promotore al CEUR, ASUITs e al ricercatore responsabile ASUITs (*principal investigator*)
- 3) la Segreteria tecnico-scientifica del CEUR informa immediatamente l'Ufficio Studi e/o lo Sperimentatore Principale dello studio, avviando contestualmente la relativa istruttoria per eventuali richieste di integrazione al Promotore
- 4) l'Ufficio Studi, ove non in possesso della documentazione di studio, fa richiesta alla Segreteria CEUR e questa la trasmette esclusivamente in formato elettronico
- 5) a questo punto l'Ufficio Studi richiede al ricercatore ASUITs (*principal investigator*) la compilazione della scheda di fattibilità (in originale, Vedi sopra) e di alcuni documenti "centro-specifici". Anche in questo caso si utilizzeranno sempre i template e la modulistica intestata dell'Azienda. Una volta completata questa fase, alla quale si aggiunge la trasmissione all'Ufficio competente, dell'eventuale convenzione, o comodato, ecc. predisposto dal Promotore (sia esso sponsor o meno), la documentazione viene sottoposta ai componenti del NRCE per l'approvazione di fattibilità
- 6) ottenuta la fattibilità e verificata la correttezza dell'eventuale contratto da stipulare tra le parti (Azienda e coordinatore dello studio multicentrico), nonché le specifiche dichiarazioni di garanzia alla privacy dei dati sensibili o quant'altro inerente la garanzia dei diritti dei pazienti, l'Ufficio Studi trasmette alla segreteria CEUR la dichiarazione attestante la fattibilità locale dello studio, debitamente datata e sottoscritta
- 7) La modalità di invio della documentazione alla segreteria CEUR è esclusivamente elettronica.

d) Emendamenti

Premessa: rispetto alle prassi adottate in passato, è emersa l'esigenza da parte di tutti i Nuclei di ricerca regionali di poter monitorare le richieste di parere su emendamenti sostanziali per tutte le tipologie di studi e, da parte della Segreteria CEUR /Comitato Etico, di ottenere il **nulla osta** anche per gli emendamenti sostanziali, analogamente alle prime sottomissioni degli studi.

Ai fini di contemperare le esigenze di tutti i soggetti coinvolti, si è recentemente convenuto che i Nuclei locali debbano procedere a rivalutare l'emendamento ove questo impatti – anche solo potenzialmente – sulla fattibilità aziendale (a titolo esemplificativo e non esaustivo: variazione nr. Pazienti arruolabili, prestazioni sanitarie aggiuntive, addendum contrattuali, ecc.)

- 1) Il ricercatore ASUITs (*principal investigator*) riceve dal promotore (sponsor o meno) una richiesta di emendamento sostanziale ed informa l'Ufficio Studi di ASUITs
- 2) l'Ufficio Studi trasmette al ricercatore il modulo di richiesta di adesione e valutazione dell'emendamento, nel quale è indicato in modo specifico se esso impatta o meno sulla già ottenuta fattibilità locale, e la check-list sulla documentazione da presentare al CEUR (Vedi Allegato 03). Di prassi la gran parte della documentazione viene già predisposta dal promotore (sponsor o meno)
- 3) se il ricercatore, sotto sua dichiarazione, non prevede nessun impatto sulla fattibilità aziendale (Vedi premessa), farà pervenire la documentazione alla segreteria CEUR, informando l'Ufficio Studi
- 4) solo nel caso in cui il ricercatore abbia indicato, nell'assunzione di responsabilità, che l'Emendamento potrebbe alterare la fattibilità iniziale dello studio, l'emendamento sarà sottoposto a valutazione del NRCE per il rilascio di una nuova fattibilità aziendale
- 5) ottenuta la fattibilità e verificate le modifiche da apportare ad eventuali contratti già stipulati tra le parti (Azienda e sponsor), l'Ufficio Studi trasmette alla segreteria CEUR la dichiarazione attestante la fattibilità locale dell'emendamento
- 6) La modalità di invio della documentazione alla segreteria CEUR è esclusivamente elettronica.

Parere e/o approvazione di uno studio da parte del CEUR

Il CEUR nelle sue sedute autorizzative può approvare lo studio, negarne l'autorizzazione o condizionare la stessa al completamento o correzione di alcuni documenti.

A volte il CEUR fornisce indicazioni anche in riferimento al contenuto del protocollo di studio, sul suo disegno, sulle dimensioni campionarie o sul tipo di analisi statistica proposta.

A distanza di circa una settimana dalla data della seduta, il CEUR invia al ricercatore responsabile (*principal investigator*) e all'Ufficio Studi una comunicazione sull'esito della sua valutazione.

- A) Se lo studio è approvato, l'Ufficio Studi si attiva affinché gli Uffici dell'area amministrativa predispongano il decreto di autorizzazione alla conduzione dello studio e la stipula finale dell'eventuale contratto (o comodato) o un'eventuale estensione assicurativa, ove prevista. Immediatamente dopo l'approvazione del Decreto da parte del Direttore generale, l'Ufficio Studi trasmette al ricercatore principale copia degli atti e invita lo stesso a comunicare (su apposito modulo standard allegato al Decreto) all'Ufficio Studi la data di inizio dello studio. Sempre nello stesso modulo sono contenute le principali raccomandazioni aziendali, utili al monitoraggio dello studio e alla registrazione e comunicazione agli Organismi nazionali di eventuali eventi avversi occorsi durante lo svolgimento della sperimentazione
- B) Se lo studio è approvato ma con condizione, il ricercatore responsabile è tenuto a modificare nel più breve tempo possibile il contenuto dei documenti, come richiesto nel verbale CEUR, e a trasmettere alla Segreteria tecnico-scientifica del CEUR (Dott.ssa Caterina Comand – tel 0432 552206 – caterina.comand@egas.sanita.fvg.it) tali documenti modificati. Sarà cura della stessa Segreteria del CEUR rispondere direttamente al ricercatore ed informare dell'accoglimento o meno della documentazione modificata. Solo dopo notifica da parte della Segreteria tecnico-scientifica del CEUR viene avviata la procedura di avvio dello studio (come specificato nel punto precedente)

Deliberazioni Aziendali di avvio/conclusione studio

E' a cura dell'Ufficio Studi clinici ed epidemiologici di notificare alla Segreteria CEUR le date di avvio e conclusione degli studi.