	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n. 09</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Farmaco sperimentale per studi GITMO</b>	Revisione n. 2	Data 6 aprile 2023	Pagina 1 (9)	




**PROCEDURA OPERATIVA STANDARD**

**PER LA GESTIONE DEL FARMACO**

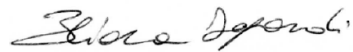
**SPERIMENTALE NEGLI STUDI GITMO**

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Eliana Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 18 febbraio 2021
----------------------------	--------------------------------	---------------------------	---------------------------------------

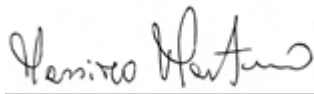
	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n. 09</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Farmaco sperimentale per studi GITMO</b>	Revisione n. 2	Data 6 aprile 2023	Pagina 2 (9)	

Documento redatto da:



Dott.ssa Eliana Degrandi  
Trial Office GITMO

Documento controllato da:



Prof. Massimo Martino  
Coordinatore Trial Office GITMO e Quality Assurance GITMO


Documento approvato da:



Prof. Fabio Ciceri  
Presidente GITMO

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Eliana Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 18 febbraio 2021
----------------------------	--------------------------------	---------------------------	---------------------------------------


	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n. 09</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Farmaco sperimentale per studi GITMO</b>	Revisione n. 2	Data 6 aprile 2023	Pagina 3 (9)	

## SOMMARIO

<b>1. ABBREVIAZIONI UTILI E GLOSSARIO</b> .....	<b>4</b>
<b>2. SCOPO</b> .....	<b>5</b>
2.1 FINALITÀ.....	5
2.2 APPLICABILE A.....	5
<b>3. INTRODUZIONE</b> .....	<b>5</b>
3.1 DEFINIZIONE FARMACO SPERIMENTALE .....	5
3.2 NORMATIVA DI RIFERIMENTO E DEFINIZIONE.....	5
3.3 RESPONSABILITÀ.....	6
<b>4 ETICHETTATURA DEL FARMACO SPERIMENTALE</b> .....	<b>6</b>
<b>5. GESTIONE FARMACO</b> .....	<b>6</b>
5.1 CUSTODIA DEL FARMACO SPERIMENTALE .....	6
5.2 UTILIZZO DEL FARMACO SPERIMENTALE E COMPLIANCE.....	7
5.3 CONTABILITÀ DEL FARMACO.....	7
5.4 RESUPPLY FARMACO .....	7
5.5 CONSERVAZIONE FARMACO .....	7
5.6 SMALTIMENTO FARMACO.....	8
<b>6. AGGIORNAMENTO E ARCHIVIAZIONE SOP</b> .....	<b>8</b>
6.1 AGGIORNAMENTO SOP .....	8
6.2 ARCHIVIAZIONE DOCUMENTI.....	9

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Eliana Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 18 febbraio 2021
----------------------------	--------------------------------	---------------------------	---------------------------------------


	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n. 09</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Farmaco sperimentale per studi GITMO</b>	Revisione n. 2	Data 6 aprile 2023	Pagina 4 (9)	

## 1. ABBREVIAZIONI UTILI E GLOSSARIO

CC	Centro Coordinatore
CD	Consiglio Direttivo
CE	Comitato Etico
CEC	Comitato Etico Coordinatore
CI	Commissione Infermieristica
CNT	Centro Nazionale Trapianto
CRO	Organizzazione di Ricerca a Contratto (Clinical Research Organization)
DB	Database
DSUR	Development Safety Update Report
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
E-CRF	Electronic Case Report Form
GCP	Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice)
GdL	Gruppi di Lavoro
GITMO	Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, Cellule staminali emopoietiche e Terapia Cellulare
IBMDR	Registro Italiano Donatori Midollo Osseo (Italian Bone Marrow Donor Registry)
IMP	Medicinale sperimentale
IRB	Commissione di Revisione dell'Istituzione (Internal Review Board)
OsSC	Osservatorio delle Sperimentazioni Cliniche
PI	Principal Investigator
PIL	Principal Investigator Locale
PIN	Principal Investigator Nazionale
PM	Procedura Madre
SOP	Procedura Operativa Standard
PT	Programma Trapianto
RF	Responsabile di Farmacovigilanza
RN	Registro Nazionale GITMO
SAE	Evento Avverso Serio (Serious Adverse Event)
SG	Segreteria GITMO
SP	Segreteria di Presidenza
SUSAR	Sospetta reazione avversa seria e inattesa
TO	Trial Office GITMO
TMF	Trial Master File

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Eliana Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 18 febbraio 2021
----------------------------	--------------------------------	---------------------------	---------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n. 09</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Farmaco sperimentale per studi GITMO</b>	Revisione n. 2	Data 6 aprile 2023	Pagina 5 (9)	

## 2. SCOPO

### 2.1 Finalità

Questa Procedura Operativa Standard (SOP) chiarisce le modalità per gestire il farmaco sperimentale negli studi clinici promossi dal GITMO. Il percorso descrive nel dettaglio gli atti formali e documentali da seguire.

### 2.2 Applicabile a

Ogni sperimentazione interventistica promossa dal GITMO.

Non è applicabile a sperimentazioni cliniche che non prevedono l'impiego di farmaci (studi interventistici non farmacologici) e agli studi osservazionali.

## 3. INTRODUZIONE

La gestione logistica del farmaco è importante per garantire la qualità della sperimentazione clinica: la tracciabilità del percorso seguito dal farmaco, la sua corretta conservazione e distribuzione controllata nonché l'eliminazione del farmaco inutilizzato devono avvenire in forma documentata (GCP 4.6 a art. 7 Decreto Ministeriale 21 dicembre 2007).

### 3.1 Definizione Farmaco Sperimentale


Il medicinale sperimentale (IMP) è una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione ma che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata.

### 3.2 Normativa di Riferimento e definizione

- GCP (D.M. 15.07.1997) Recepimento delle linee guida dell'UE di Buona Pratica Clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali
- GMP (ANNEX 13 del 2003) Norme di Buona Fabbricazione. Annex 13 farmaci per sperimentazione clinica
- NBP FU XI Edizione Norme di Buona Preparazione. Farmacopea Ufficiale XI Edizione
- D.L.vo 24.06.2003, N. 211 Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico
- D.M. 17.12.2004 Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria
- Decreto Legislativo 6 Novembre 2007, N. 200 Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali
- Decreto Ministeriale 21.12.2007 Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità Competente per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Eliana Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 18 febbraio 2021
----------------------------	--------------------------------	---------------------------	---------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n. 09</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Farmaco sperimentale per studi GITMO</b>	Revisione n. 2	Data 6 aprile 2023	Pagina 6 (9)	

- D.M. 07.09.2017 Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica
- Decreto Ministero della Salute 8 maggio 2003 Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica

### 3.3 Responsabilità

La corretta gestione del farmaco sperimentale presso il centro è tra le specifiche responsabilità dello Sperimentatore Principale.

L'Investigator Brochure contiene tutte le informazioni disponibili sul farmaco sperimentale: composizione, modalità di utilizzo e di conservazione, farmacocinetica e metabolismo, dati preclinici e clinici su sicurezza ed efficacia e ogni Sperimentatore ha l'obbligo di conoscerlo.

Lo sperimentatore può/deve delegare ad altri (farmacista o altra persona competente) in parte o in toto la gestione del farmaco sperimentale, ma sempre sotto la sua supervisione.

Le persone delegate devono ricevere un'adeguata formazione sul farmaco/i in studio (meccanismo d'azione, effetti collaterali, condizioni conservazione, modalità di dispensazione e assunzione ecc). La formazione deve essere documentata.

Deve essere mantenuto un elenco (delegation log) di tutte le persone che hanno accesso al farmaco, con indicazione delle attività delegate.

## 4 ETICHETTATURA DEL FARMACO SPERIMENTALE

In Italia l'etichettatura dei Farmaci Sperimentali deve rispecchiare i requisiti comunitari previsti dal Volume 4 Good Manufacturing Practice, Annex 13 art. 26-33 e non sono previsti requisiti addizionali, ad eccezione del fatto che i contenuti delle indicazioni, espresse sull'imballaggio esterno, siano riportate in lingua italiana. In mancanza del confezionamento esterno vanno riportate sul confezionamento primario, così come previsto dall'art. 14 della Direttiva 2001/20/CE.

In caso di utilizzo di un farmaco nell'ambito di una sperimentazione clinica secondo le indicazioni all'utilizzo previste dall'AIC, occorre integrare le informazioni già presenti sul confezionamento primario e secondario (lotto e data di scadenza), con nome del Promotore/CRO/Sperimentatore e numero/nome del trial che consentano l'identificazione dello studio, del centro, dello sperimentatore. Le informazioni aggiuntive previste dall'art.32 dell'Annex 13 sono fondamentali nel corso di uno studio clinico ai fini della tracciabilità, contabilità del farmaco e compliance al trattamento da parte del singolo paziente.

## 5. GESTIONE FARMACO

### 5.1 Custodia del farmaco sperimentale

Ogni passaggio nel percorso del farmaco sperimentale deve essere tracciato per garantirne la corretta conservazione e somministrazione. Si devono sempre documentare:


- Invio/arrivo al centro
- Percorso dalla farmacia al reparto
- Somministrazione/consegna al paziente
- Restituzione del farmaco reso
- Invio alla distruzione e/o restituzione.

Si devono inoltre garantire:

- Accurata gestione delle giacenze (aggiornamento puntuale e tempestivo dell'inventario log)

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Eliana Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 18 febbraio 2021
----------------------------	--------------------------------	---------------------------	---------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n. 09</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Farmaco sperimentale per studi GITMO</b>	Revisione n. 2	Data 6 aprile 2023	Pagina 7 (9)	

- Verifica delle scadenze (resupply ed eventuale rietichettatura)
- Verifica delle condizioni di conservazione.

### **5.2 Utilizzo del farmaco sperimentale e compliance**

Lo Sperimentatore deve fornire al paziente le istruzioni per la corretta assunzione del farmaco e deve tracciare questa attività (ad es. registrandola in cartella clinica).

Lo Sperimentatore è inoltre responsabile di valutare e verificare ad intervalli appropriati (in accordo al protocollo) che il paziente stia assumendo il farmaco in maniera corretta in termini di quantità e modalità di assunzione. Anche questa verifica deve essere opportunamente documentata.

In caso di non corretto utilizzo o di non compliance, lo Sperimentatore deve:

- Commentare la non compliance in cartella clinica
- Istruire nuovamente il paziente e documentarlo questa azione
- Contattare il paziente e verificare alla visita successiva la compliance per assicurarsi che il paziente abbia seguito le istruzioni.

### **5.3 Contabilità del farmaco**

La contabilità dei farmaci sperimentali è responsabilità del PI locale per la corretta gestione dello stesso.

La registrazione del ricevimento e dello scarico deve essere effettuata su apposito LOG studio specifico in maniera tempestiva e archiviato nel TMF dello studio.

Per ogni studio viene riportato il farmaco ricevuto, la giacenza e l'eventuale ritiro o smaltimento dello stesso.

### **5.4 Resupply farmaco**

Qualora non sia previsto un resupply automatico da parte del fornitore, il PI locale deve verificare con la propria farmacia i quantitativi di farmaco giacenti in previsione dei trattamenti da adottare per informare successivamente il TO, o chi da esso incaricato in base a SOP studio specifiche, della necessità di nuova fornitura.

Il PI della sperimentazione, o altro medico autorizzato quale collaboratore, richiede il medicinale sperimentale mediante presentazione il modulo studio specifico.

Il farmaco sperimentale verrà consegnato solo ed esclusivamente al Farmacia Ospedaliera della struttura sanitaria sede della sperimentazione che provvederà alla registrazione, all'appropriata conservazione e alla consegna allo sperimentatore se applicabile.

Dopo la consegna del farmaco sperimentale ai Centri partecipanti, è responsabilità del PI la corretta gestione dello stesso.


### **5.5 Conservazione farmaco**

Il farmaco sperimentale deve essere sempre conservato in condizioni idonee:

- Come indicato nelle informazioni fornite dallo Sponsor (alla corretta temperatura di conservazione e nelle corrette condizioni particolari di conservazione (es. lontano da fonti luminose)
- In conformità con le disposizioni normative applicabili

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Eliana Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 18 febbraio 2021
----------------------------	--------------------------------	---------------------------	---------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n. 09</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Farmaco sperimentale per studi GITMO</b>	Revisione n. 2	Data 6 aprile 2023	Pagina 8 (9)	

- In uno spazio protetto (es. in armadio sottochiave) accessibile solo al personale autorizzato dello studio
- Separato dai farmaci non sperimentali
- Separato dai farmaci sperimentali di altri studi
- Separato dal farmaco reso dal paziente.

Le condizioni di conservazione devono essere documentate appropriatamente e riportate in maniera evidente sul confezionamento del farmaco.

### 5.6 Smaltimento farmaco

In Italia la normativa che regola la distruzione del farmaco sperimentale è la Linee guida GCP Ich 5.14.4. Il TO redigerà SOP studio specifiche sulla distruzione (contabilità, riconciliazione, autorizzazione) e contratti con eventuali terzisti.

Il farmaco non utilizzato o restituito dal soggetto può essere distrutto:

- Presso il centro sperimentale
- Presso la sede dello sponsor
- Presso un terzista.

In ogni caso deve essere disponibile un documento di conferma di invio alla distruzione / avvenuta distruzione con la data e lista di quanto distrutto che deve essere archiviato nel TMF.

Lo Sponsor è responsabile della distruzione dell'IMP inutilizzato o restituito. È necessaria l'autorizzazione dello Sponsor per la distruzione.

Prima della distruzione è necessaria una contabilità dettagliata dei quantitativi di Farmaco spediti/usati/non usati/ritornati per ogni centro e la distruzione può avvenire solo dopo che le eventuali discrepanze nella contabilità siano state chiarite e risolte.

Il certificato di distruzione deve riportare i numeri di lotto e/o i codici paziente e la quantità distrutta.

In merito al quesito relativo alla movimentazione del farmaco sperimentale scaduto, in Italia, la normativa che regola lo smaltimento dei farmaci scaduti è disciplinata dal DPR 254/2003 (che alla lettera c) del comma 1 dell'art. 16 abroga l'articolo 45 del Decreto Legislativo 22/1997 "Ronchi" relativo ai rifiuti sanitari). Il DPR 254/2003 all'art. 2 classifica i farmaci scaduti come "rifiuti sanitari che richiedono particolari sistemi di gestione".

Per quanto attiene lo smaltimento, il DPR 254/2003, all'art. 14, prescrive le modalità di smaltimento di tale tipologia di rifiuti.

Per l'importazione di farmaco sperimentale si deve fare riferimento al D.Lvo 200/2007 CAPO III.

Le modalità di smaltimento farmaco sperimentale sono studio specifiche e descritte di volta in volta nelle SOP di riferimento.

## 6. AGGIORNAMENTO E ARCHIVIAZIONE SOP

### 6.1 Aggiornamento SOP


La SOP sarà revisionata ed eventualmente aggiornate in base a:

- Impossibilità di eseguire la Procedura descritta nella SOP o superamento della stessa
- Richiesta del CD/Presidente/Responsabile del TO

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Eliana Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 18 febbraio 2021
----------------------------	--------------------------------	---------------------------	---------------------------------------



	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n. 09</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Farmaco sperimentale per studi GITMO</b>	Revisione n. 2	Data 6 aprile 2023	Pagina 9 (9)	

- Modifica della normativa
- Ogni due anni
- Quando necessario in base ad esigenze non prevedibili a priori.

## **6.2 Archiviazione Documenti**

La SOP è archiviata in formato elettronico sul server di GITMO (dropbox).

La SOP è pubblicata sul sito GITMO in apposita area riservata ai Soci e nel libro GITMO.

I documenti sono conservati sotto la Responsabilità della Segretaria di Presidenza.

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Eliana Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 18 febbraio 2021
----------------------------	--------------------------------	---------------------------	---------------------------------------