

Az. Osp. – Univ. Pisana DAI AREA MEDICA E ONCOLOGICA CENTRO DI FARMACOLOGIA CLINICA PER LA SPERIMENTAZIONE DEI FARMACI	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD GESTIONE DEL RISCHIO DELL'IMP E DELLA SPERIMENTAZIONE	SOP_12 Rev. 1.0 17/01/2022 Pag. 1 di 8
---	--	--

SOP_12

GESTIONE DEL RISCHIO DELL'IMP E DELLA SPERIMENTAZIONE

REVISIONI DEL DOCUMENTO	
REV. N°	DATA
1.0	17/01/2022

SINTESI DELLE MODIFICHE RISPETTO ALLA VERSIONE PRECEDENTE DELLA SOP 26 - REV.00 DEL 21/06/2019			
REV. N°	PAR. N°	ALL. N°	MOTIVO
1.0	/	/	La presente SOP sostituisce in toto la SOP 26 per emissione del nuovo SdQ.

FASI	NOME	FUNZIONE	DATA	FIRMA
REDATTA	Dott. Giovanni Gori	Medico Farmacologo		
	Dott.ssa Stefania Mantarro	Farmacista CFCSF		
VERIFICATA	Dott. Alberto Argentiero	Quality Assurance		
	Dott.ssa Federica Marchetti	Quality Assurance AOUP		
APPROVATA	Dott. Giovanni Gori	Responsabile Medico Studi di Fase 1		
EMESSA	Dott. Stefano Giuliani	Direttore UO Accreditamento e Qualità AOUP		

CONFIDENZIALE

Assicurarsi che la copia stampata di questo documento sia la versione corrente disponibile nell'Intranet

Az. Osp. – Univ. Pisana DAI AREA MEDICA E ONCOLOGICA CENTRO DI FARMACOLOGIA CLINICA PER LA SPERIMENTAZIONE DEI FARMACI	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD GESTIONE DEL RISCHIO DELL'IMP E DELLA SPERIMENTAZIONE	SOP_12 Rev. 1.0 17/01/2022 Pag. 2 di 8
---	--	--

La UO Accreditamento e Qualità, in ottemperanza alla PA 01 “Gestione documentazione qualità”, ha provveduto ad effettuare:

- La verifica di conformità (requisiti attesi, codifica, congruità con la documentazione aziendale esistente);
- L'attivazione ed il coordinamento della “revisione editoriale”;
- La convalida e l'attribuzione della codifica;
- La raccolta delle firme per l'approvazione;
- L'emissione e diffusione, con definizione lista di distribuzione;
- L'archiviazione e la conservazione.

CONFIDENZIALE

Assicurarsi che la copia stampata di questo documento sia la versione corrente disponibile nell'Intranet

Az. Osp. – Univ. Pisana DAI AREA MEDICA E ONCOLOGICA CENTRO DI FARMACOLOGIA CLINICA PER LA SPERIMENTAZIONE DEI FARMACI	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD GESTIONE DEL RISCHIO DELL'IMP E DELLA SPERIMENTAZIONE	SOP_12 Rev. 1.0 17/01/2022 Pag. 3 di 8
---	--	--

INDICE

1.	SCOPO	4
2.	CAMPO DI APPLICAZIONE	4
3.	DESTINATARI	4
4.	RESPONSABILITÀ	4
5.	DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI	5
6.	MODALITÀ OPERATIVE	5
7.	ENTRATA IN VIGORE E MODALITÀ DI AGGIORNAMENTO	8
8.	RIFERIMENTI	8
9.	ALLEGATI	8

CONFIDENZIALE

Assicurarsi che la copia stampata di questo documento sia la versione corrente disponibile nell'Intranet

Az. Osp. – Univ. Pisana DAI AREA MEDICA E ONCOLOGICA CENTRO DI FARMACOLOGIA CLINICA PER LA SPERIMENTAZIONE DEI FARMACI	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD GESTIONE DEL RISCHIO DELL'IMP E DELLA SPERIMENTAZIONE	SOP_12 Rev. 1.0 17/01/2022 Pag. 4 di 8
---	---	--

1. SCOPO

Descrivere le modalità attraverso cui viene effettuata la valutazione e la gestione del rischio dell'IMP e della sperimentazione da parte del Medico Farmacologo del CFCSF, nonché la valutazione della procedura di incremento delle dosi.

2. CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente procedura si applica nell'ambito delle sperimentazioni cliniche condotte presso il CFCSF.

3. DESTINATARI

Destinatari per applicazione

Clinical Research Coordinator;
 Direttore Medico;
 Quality Assurance
 Gruppo della Qualità
 Medico Farmacologo;
 Coordinatore Infermieristico;
 Infermiere di Ricerca;
 Referente Anestesia e Rianimazione;
 Principal Investigator;
 Sperimentatori;
 Farmacista CFCSF.

Destinatari per conoscenza

Tutto il personale del CFCSF.

4. RESPONSABILITÀ

	Valutazione del rischio dell'IMP e della sperimentazione prima dell'accettazione dello studio	Valutazione del rischio dell'IMP e della sperimentazione e redazione mini-dossier delle emergenze e dei casi imprevisti	Valutazione modalità di incremento delle dosi e apertura del cieco
DM	R	R	C
MF	R	R	R
QA	I	C	I
GdQ	I	C	I
PI	R	R	C
Sperimentatori	I	R	I

CONFIDENZIALE

Assicurarsi che la copia stampata di questo documento sia la versione corrente disponibile nell'Intranet

Az. Osp. – Univ. Pisana DAI AREA MEDICA E ONCOLOGICA CENTRO DI FARMACOLOGIA CLINICA PER LA SPERIMENTAZIONE DEI FARMACI	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD GESTIONE DEL RISCHIO DELL'IMP E DELLA SPERIMENTAZIONE	SOP_12 Rev. 1.0 17/01/2022 Pag. 5 di 8
--	---	--

Referente Anestesia e Rianimazione	R	R	I
Farmacista CFCSF	-	R	I
CI/IR	-	R	I
CRC	-	C	I

R= Responsabile; C= Collaboratore; I= Informato

5. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI

AC: Autorità Competente

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco

AOUP: Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

CE: Comitato Etico

CFCSF: Centro di Farmacologia Clinica per la Sperimentazione dei Farmaci

CRC: Clinical Research Coordinator

CRO: Contract Research Organization

CTQT: Clinical Trial Quality Team

DM: Direttore Medico

D.M.: Decreto Ministeriale

EMA: European Medicines Agency

GCP: Good Clinical Practice

GdQ: Gruppo della Qualità

IB: Investigator's Brochure

IMP: Investigational Medicinal Product

ISF: Investigator's Site File

MF: Medico Farmacologo

P.A.: Procedura Aziendale

PI: Principal Investigator

QA: Quality Assurance

SdQ: Sistema di Qualità

SOP: Standard Operating Procedure

6. MODALITÀ OPERATIVE

Prima dell'accettazione dello studio

All'arrivo del questionario di fattibilità di una nuova sperimentazione clinica il PI invia una copia del protocollo al MF che valuta:

- gli aspetti della sicurezza relativi alle procedure previste dal protocollo;
- se l'IMP/la sperimentazione è ad alto rischio;
- la via di somministrazione dell'IMP;

CONFIDENZIALE

Assicurarsi che la copia stampata di questo documento sia la versione corrente disponibile nell'Intranet

Az. Osp. – Univ. Pisana DAI AREA MEDICA E ONCOLOGICA CENTRO DI FARMACOLOGIA CLINICA PER LA SPERIMENTAZIONE DEI FARMACI	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD GESTIONE DEL RISCHIO DELL'IMP E DELLA SPERIMENTAZIONE	SOP_12 Rev. 1.0 17/01/2022 Pag. 6 di 8
---	--	--

- la disponibilità di eventuali specifici antidoti o trattamenti di emergenza basati sulla farmacologia dell'IMP;
- le regole di arresto anticipato della somministrazione dell'IMP;
- la modalità di incremento delle dosi (se applicabile);
- la procedura di apertura del cieco (se applicabile).

Tale procedura ha l'obiettivo di controllare, valutare e gestire il rischio dell'IMP e della sperimentazione clinica. Il promotore, il PI e il MF devono identificare a priori, per ogni studio clinico, i potenziali rischi e applicare adeguate strategie di riduzione del rischio.

A seguito della valutazione del MF, il PI convoca il DM, il MF e il Referente della Anestesia e Rianimazione al fine di effettuare una valutazione dell'IB, del protocollo, del "Risk Assessment and Mitigation Plan" (ove applicabile) fornito dal Promotore e dell'eventuale letteratura scientifica in materia, circa i rischi connessi con l'IMP, con la patologia in trattamento, con le eventuali manovre/indagini terapeutiche/diagnostiche invasive previste dal protocollo.

In particolare, il team multidisciplinare valuta:

1. **Efficacia:** il MF valuta i principi della progettazione dello studio, le considerazioni statistiche e la scelta dei gruppi di controllo previsti dal protocollo. Ove necessario, il MF potrebbe richiedere l'inserimento di endpoint diversi per specifici sottogruppi di età e di sviluppo;
2. **Sicurezza:** il MF deve garantire che la sicurezza del soggetto sia prioritaria e non sia compromessa nell'interesse della velocità di acquisizione dei dati o per ragioni logistiche;
3. **Tossicologia:** il programma di studi di tossicologia dovrebbe essere stato progettato dal Promotore tenendo conto delle caratteristiche dell'IMP. La tossicità ritrovata negli studi sull'animale e sul volontario sano dovrebbe essere descritta nell'IB fornita dal promotore e può fornire indicazioni per gli effetti e gli organi bersaglio da tenere sotto osservazione.

Qualora ci sia un dubbio su potenziali rischi non accettabili o non esaurientemente giustificati e/o non conformi agli orientamenti internazionali, il PI può dare disposizioni di:

- effettuare una ricerca bibliografica su prodotti appartenenti alla stessa classe chimica o farmaceutica;
- inoltrare specifiche richieste al Promotore, o alla CRO delegata, per ottenere ulteriori informazioni e convocare una riunione ai fini di un'ulteriore valutazione sulla base delle comunicazioni ricevute;
- rifiutare la proposta di sperimentazione qualora permanga una valutazione del rischio non accettabile.

Tale riunione viene documentata utilizzando il "Report valutazione del rischio dell'IMP e della sperimentazione" (**ALL_01_SOP_12**) e il CRC lo conserva nell'ISF.

Studi no-profit di fase 1 di cui il CFCSF/AOUP è promotore

CONFIDENZIALE

Assicurarsi che la copia stampata di questo documento sia la versione corrente disponibile nell'Intranet

Az. Osp. – Univ. Pisana DAI AREA MEDICA E ONCOLOGICA CENTRO DI FARMACOLOGIA CLINICA PER LA SPERIMENTAZIONE DEI FARMACI	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD GESTIONE DEL RISCHIO DELL'IMP E DELLA SPERIMENTAZIONE	SOP_12 Rev. 1.0 17/01/2022 Pag. 7 di 8
---	--	--

Per la valutazione del rischio relativa a studi clinici no-profit di fase 1 di cui il CFCSF/AOUP è promotore, si rimanda alle specifiche procedure della CRO delegata.

Successivamente all'accettazione e prima dell'avvio dello studio

Nel caso di accettazione della sperimentazione il DM convoca una riunione con il MF, il PI, gli Sperimentatori coinvolti, il Referente della Anestesia e Rianimazione, il Farmacista del CFCSF, il CI/Infermiere di Ricerca, il QA/GdQ, il CRC, per definire quanto segue:

- l'esistenza, la disponibilità o le modalità di approvvigionamento di specifici antidoti o di trattamenti di emergenza basati sulla farmacologia dell'IMP, nonché gli accordi con il Farmacista Ospedaliero circa i tempi di fornitura presso il reparto clinico dei farmaci suddetti;
- la redazione del "Mini-dossier delle emergenze e dei casi imprevisti" (**ALL_02_SOP_12**) che contenga - in maniera schematica e di agile e veloce consultazione - quanto segue:
 - titolo del protocollo;
 - codice EUDRACT;
 - patologia;
 - farmaco sperimentale;
 - rischi previsti;
 - eventuali antidoti o farmaci di supporto in caso di reazioni avverse;
 - eventuali farmaci proibiti;
 - eventuali azioni da effettuare in caso di emergenza;
 - modalità di apertura del cieco;
 - commenti;
 - contatti in caso di emergenza.

Il Mini-dossier delle emergenze e dei casi imprevisti deve essere conservato in luogo facilmente accessibile a tutti in caso di emergenza (bacheca situata nella stanza n. 28 accanto al carrello delle emergenze).

Inoltre, come indicato nella **SOP_06**, prima dell'avvio dello studio il DM o il PI su delega del DM, invia a mezzo e-mail a tutto lo staff coinvolto nella sperimentazione il Mini-dossier. Entro due giorni lavorativi un membro del GdQ procede a verificarne la presa visione tramite apposizione della firma di ciascun membro dello staff sperimentale sul "Modulo presa visione mini-dossier" (**ALL_03_SOP_12**), che viene archiviato nell'ISF.

In corso di sperimentazione

Durante il corso dello studio, qualora lo staff riscontri eventuali rischi aumentati/inattesi, lo comunica al PI e al MF, che forniscono la loro valutazione e prendono le decisioni del caso.

Valutazione della modalità di incremento della dose dell'IMP

Un aspetto importante da considerare nel disegno di uno studio di fase 1 è la definizione delle regole di incremento della dose, laddove prevista.

CONFIDENZIALE

Assicurarsi che la copia stampata di questo documento sia la versione corrente disponibile nell'Intranet

Az. Osp. – Univ. Pisana DAI AREA MEDICA E ONCOLOGICA CENTRO DI FARMACOLOGIA CLINICA PER LA SPERIMENTAZIONE DEI FARMACI	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD GESTIONE DEL RISCHIO DELL'IMP E DELLA SPERIMENTAZIONE	SOP_12 Rev. 1.0 17/01/2022 Pag. 8 di 8
---	--	--

I dati che supportano l'escalation della dose descritta nel protocollo devono essere forniti al MF, che ne procede alla valutazione sin dalla fattibilità dello studio.

A studio iniziato, il MF insieme al DM, al PI e al Promotore deve monitorare nel tempo che il piano di incremento della dose garantisca la massima sicurezza dei soggetti arruolati sulla base delle informazioni disponibili come richiesto dalla Determina AIFA n.809/2015 e sia conforme alle linee guida EMA in materia e agli orientamenti scientifici accreditati in ambito internazionale.

7. ENTRATA IN VIGORE E MODALITÀ DI AGGIORNAMENTO

La SOP entra in vigore 14 giorni dopo l'emissione, fatti salvi i casi di urgenza per i quali sarà specificata la relativa data di applicazione.

L'aggiornamento della presente procedura è consequenziale al mutamento delle norme nazionali, regionali o etico-professionali o in occasione di mutamenti di indirizzo proposti da norme, regolamenti ed indicazioni tecniche degli organismi scientifici nazionali ed internazionali o in occasione di mutamenti delle strategie, delle politiche complessive e delle esigenze organizzative aziendali o del CFCSF. Si precisa che, ad ogni modo, la revisione deve essere effettuata almeno ogni 2 anni.

8. RIFERIMENTI

Determina AIFA n. 809/2015;

D.M. 15/07/1997 e s.m.i.;

EMA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products - 20 July 2017;

ISMP (Institute for Safe Medication Practices) "List of high alert medications in acute care settings";

Ministero della Salute Direzione Generale Livelli di Assistenza: qualità e sicurezza delle cure nell'uso dei farmaci: raccomandazioni, ecc. (Settembre 2010);

Raccomandazione n° 7 del Ministero della Salute: "Raccomandazione per la prevenzione della morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica" (contenente, tra l'altro, un elenco dei "Farmaci ad alto rischio ad alto livello di attenzione");

SOP_06 "Valutazione della fattibilità e gestione degli studi clinici".

9. ALLEGATI

ALL_01_SOP_12	Report valutazione del rischio dell'IMP e della sperimentazione
ALL_02_SOP_12	Mini-dossier delle emergenze e dei casi imprevisti
ALL_03_SOP_12	Modulo presa visione mini-dossier

CONFIDENZIALE

Assicurarsi che la copia stampata di questo documento sia la versione corrente disponibile nell'Intranet