

Az. Osp. – Univ. Pisana  DAI AREA MEDICA E ONCOLOGICA  CENTRO DI FARMACOLOGIA CLINICA PER LA SPERIMENTAZIONE DEI FARMACI	<b>PROCEDURA OPERATIVA STANDARD</b>  <b>GESTIONE DEL CIECO E DELLA RANDOMIZZAZIONE</b>	<b>SOP_26</b>  Rev. 1.0 17/01/2022  Pag. 1 di 7
---	--	--

## SOP\_26

### GESTIONE DEL CIECO E DELLA RANDOMIZZAZIONE

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

SINTESI DELLE MODIFICHE RISPETTO ALLA VERSIONE PRECEDENTE DELLA SOP 34 - REV.00 DEL 21/06/2019			
REV. N°	PAR. N°	ALL. N°	MOTIVO
1.0	/	/	La presente SOP sostituisce in toto la SOP 34 per emissione del nuovo SdQ.

FASI	NOME	FUNZIONE	DATA	FIRMA
REDATTA	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 I		
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*

<p>Az. Osp. – Univ. Pisana</p> <p>DAI AREA MEDICA E ONCOLOGICA</p> <p>CENTRO DI FARMACOLOGIA CLINICA PER LA SPERIMENTAZIONE DEI FARMACI</p>	<p><b>PROCEDURA OPERATIVA STANDARD</b></p> <p><b>GESTIONE DEL CIECO E DELLA RANDOMIZZAZIONE</b></p>	<p><b>SOP_26</b></p> <p>Rev. 1.0 17/01/2022</p> <p>Pag. 2 di 7</p>
---	---	--

**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*

<p>Az. Osp. – Univ. Pisana</p> <p>DAI AREA MEDICA E ONCOLOGICA</p> <p>CENTRO DI FARMACOLOGIA CLINICA PER LA SPERIMENTAZIONE DEI FARMACI</p>	<p><b>PROCEDURA OPERATIVA STANDARD</b></p> <p><b>GESTIONE DEL CIECO E DELLA RANDOMIZZAZIONE</b></p>	<p><b>SOP_26</b></p> <p>Rev. 1.0 17/01/2022</p> <p>Pag. 3 di 7</p>
---	---	--

## INDICE

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

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	<b>PROCEDURA OPERATIVA STANDARD</b>  <b>GESTIONE DEL CIECO E DELLA RANDOMIZZAZIONE</b>	<b>SOP_26</b>  Rev. 1.0 17/01/2022  Pag. 4 di 7
---	--	--

## 1. SCOPO

Definire, nell'ambito delle sperimentazioni cliniche condotte presso il CFCSF, le procedure per la randomizzazione e l'eventuale apertura del cieco.

## 2. CAMPO DI APPLICAZIONE

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

## 3. DESTINATARI

### Destinatari per applicazione

Direttore Medico;  
Principal Investigator;  
Sperimentatori.

### Destinatari per conoscenza

Tutto il personale del CFCSF.

## 4. RESPONSABILITÀ

	Conservazione delle buste con i codici di randomizzazione	Comunicazione della procedura di apertura del cieco	Apertura del cieco
DM	R	R	R
PI	R	R	R
Sperimentatori	C	I	R

R= Responsabile; C= Collaboratore; I= Informato

## 5. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI

**Randomizzazione:** allocazione casuale di pazienti a due o più gruppi di trattamento. La procedura di randomizzazione deve essere specificata nel protocollo e il PI deve approvarla dal punto di vista etico e clinico. Tipicamente in uno studio multicentrico, la randomizzazione viene stratificata per centro. Si noti come un numero eccessivo di fattori di stratificazione possa compromettere il bilanciamento (strati senza pazienti) oltre a rendere complicato lo svolgimento dello studio.

La randomizzazione può essere effettuata secondo diverse modalità:

1. Via interfaccia web;
2. Via mail/fax/telefono;
3. Con sistema delle buste chiuse.

La gestione della lista di randomizzazione è responsabilità del Promotore o di una società da lui designata. Qualora lo studio fosse in doppio cieco, la lista di randomizzazione non dovrà essere nota né agli sperimentatori, né ai soggetti.

CONFIDENZIALE

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

<p>Az. Osp. – Univ. Pisana</p> <p>DAI AREA MEDICA E ONCOLOGICA</p> <p>CENTRO DI FARMACOLOGIA CLINICA PER LA SPERIMENTAZIONE DEI FARMACI</p>	<p style="text-align: center;"><b>PROCEDURA OPERATIVA STANDARD</b></p> <p style="text-align: center;"><b>GESTIONE DEL CIECO E DELLA RANDOMIZZAZIONE</b></p>	<p style="text-align: right;"><b>SOP_26</b></p> <p style="text-align: right;">Rev. 1.0 17/01/2022</p> <p style="text-align: right;">Pag. 5 di 7</p>
---	---	---

Questo permette di evitare che soggetti e medici siano portati a valutare diversamente la risposta al farmaco sapendo qual è il trattamento somministrato. A tale scopo è necessario che il farmaco di ciascun braccio di trattamento sia identificato con un codice (es. farmaco A, farmaco B) che non deve comunque essere noto alle persone che operano in cieco.

In alcuni casi, quando non è possibile mascherare il trattamento, ad esempio se la modalità di somministrazione è diversa, vi sarà unicamente un “cieco esterno” che valuterà gli outcome dello studio, rimanendo all’oscuro rispetto all’allocazione del trattamento (es. lettura centralizzata degli esami, analisi statistica, ecc.).

AOUP: Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

CFCSF: Centro di Farmacologia Clinica per la Sperimentazione dei Farmaci

CRF: Case Report Form

DM: Direttore Medico

D.M.: Decreto Ministeriale

GCP: Good Clinical Practice

GMP: Good Manufacturing Practice

ISF: Investigator’s Site File

IVRS: Interactive Voice Response System

IWRS: Interactive Web Response System

PA: Procedura Aziendale

PI: Principal Investigator

SdQ: Sistema di Qualità

SIV: Site Initiation Visit

SOP: Standard Operating Procedure

UO: Unità Operativa

## 6. MODALITÀ OPERATIVE

Qualora lo studio sia in cieco, durante la sperimentazione clinica deve essere garantito che gli sperimentatori non vengano a conoscenza dell’assegnazione del trattamento (IMP/placebo/comparatore) ai soggetti arruolati al fine di evitare qualsiasi condizionamento nella valutazione clinica. Il Promotore deve fornire un servizio centralizzato per la rottura del cieco su richiesta 24 ore su 24 e comunicare al PI la procedura per tale rottura prima dell’inizio della sperimentazione (annex 13 – EudraLex Volume 4 GMP Guidelines).

### Modalità per l’apertura del cieco

Nel protocollo devono essere descritte:

1. le modalità messe in opera per mantenere il cieco;
2. i casi in cui sia necessaria l’apertura dei codici (generalmente in seguito a eventi avversi);
3. le procedure di apertura dei codici, di cui dovranno essere a conoscenza gli sperimentatori.

CONFIDENZIALE

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

<p>Az. Osp. – Univ. Pisana</p> <p>DAI AREA MEDICA E ONCOLOGICA</p> <p>CENTRO DI FARMACOLOGIA CLINICA PER LA SPERIMENTAZIONE DEI FARMACI</p>	<p style="text-align: center;"><b>PROCEDURA OPERATIVA STANDARD</b></p> <p style="text-align: center;"><b>GESTIONE DEL CIECO E DELLA RANDOMIZZAZIONE</b></p>	<p style="text-align: right;"><b>SOP_26</b></p> <p style="text-align: right;">Rev. 1.0 17/01/2022</p> <p style="text-align: right;">Pag. 6 di 7</p>
---	---	---

L'apertura dei codici può essere effettuata dal PI o ad un altro sperimentatore delegato. Se ritenuto opportuno e se ciò non interferisce con la tutela del paziente, si può avere una comunicazione a riguardo con il monitor o con il Promotore che comunque dovrà essere informato dell'avvenuta apertura nei tempi e nei modi più idonei. I codici possono essere contenuti in buste singole conservate presso il CFCSF, in altri casi l'unico a disporne è il Promotore.

Le buste devono essere sempre disponibili nel caso si renda necessaria l'apertura del cieco a seguito di un'emergenza; qualora le buste con i codici siano in possesso del solo Promotore, è necessario che ci sia un numero telefonico attivo 24 h su 24 per le eventuali emergenze o un contatto di tipo telematico. Per lo stesso motivo è necessario che tutto il personale coinvolto nello studio sia a conoscenza dell'ubicazione delle buste e delle possibilità e modalità di apertura o di contatto del Promotore.

L'apertura del codice di un paziente deve essere documentata e motivata in un documento allegato all'ISF. Una nota in merito va apposta anche sulla busta contenente il codice.

Le buste contenenti i codici o le modalità di accesso telematico sono conservate negli armadi ignifughi del CFCSF, la cui chiave di apertura è conservata nella stanza n. 24.

### **Prima che lo studio inizi**

Prima che lo studio inizi, possibilmente durante la SIV, il DM ed il PI informano l'intero staff del CFCSF e tutto il personale del reparto sulla procedura da attuare in caso di emergenza per l'apertura del cieco (vedi **SOP\_06**). Tale procedura viene di volta in volta, in base al tipo di studio, riportata nel mini-dossier delle emergenze (**ALL\_02\_SOP\_12**), in modo che sia facilmente reperibile all'occorrenza a tutto il personale interessato.

### **In caso di emergenza**

*Presso il CFCSF:*

1. il medico che rileva la situazione di emergenza informa prontamente il PI ed il DM per valutare l'eventuale apertura del cieco;
2. una volta deciso che l'unica azione possibile da intraprendere è l'apertura del cieco, il medico CFCSF in accordo con il PI e/o il DM controlla le istruzioni da seguire presenti nell'ISF e avvia la procedura;
3. il medico che ha effettuato l'apertura del cieco la documenta e la motiva nella cartella clinica del soggetto e successivamente in CRF;
4. il PI/DM informa l'intero staff sperimentale sull'evoluzione del caso.

Successivamente, il PI/DM procederà ad informare il monitor e il Promotore dello studio dell'avvenuta apertura del cieco.

*All'esterno del CFCSF*

Il soggetto che si trovi in situazione di emergenza all'esterno del CFCSF contatta il medico dello staff sperimentale secondo le modalità descritte nella **SOP\_19**.

CONFIDENZIALE

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

<p>Az. Osp. – Univ. Pisana</p> <p>DAI AREA MEDICA E ONCOLOGICA</p> <p>CENTRO DI FARMACOLOGIA CLINICA PER LA SPERIMENTAZIONE DEI FARMACI</p>	<p style="text-align: center;"><b>PROCEDURA OPERATIVA STANDARD</b></p> <p style="text-align: center;"><b>GESTIONE DEL CIECO E DELLA RANDOMIZZAZIONE</b></p>	<p><b>SOP_26</b></p> <p>Rev. 1.0 17/01/2022</p> <p>Pag. 7 di 7</p>
---	---	--

Qualora il medico contattato ravveda la necessità di procedere all'apertura del cieco, agirà secondo le modalità sopra descritte.

In caso di assenza di un medico dello staff sperimentale, il medico che rileva l'emergenza contatta il medico di turno dello staff della sperimentazione per il contatto nelle 24 ore per avere chiare istruzioni sul da farsi.

Laddove necessario, data l'urgenza, il medico che rileva l'emergenza può direttamente procedere all'apertura del cieco se il medico dello staff sperimentale non risponde prontamente alla chiamata.

Tutto il personale coinvolto nella sperimentazione e tutto il personale medico ed infermieristico del centro devono essere al corrente delle modalità per accedere all'apertura del cieco.

### **Randomizzazione**

La randomizzazione può avvenire tramite sistemi IWRS o IVRS, oppure buste cartacee sigillate, mediante i quali il paziente viene assegnato a uno dei gruppi sperimentali.

È responsabilità del PI conservare la busta cartacea sigillata presso l'Archivio delle Sperimentazioni.

## **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 809/2015;  
D.M. 15/07/1997 e s.m.i.

## **9. ALLEGATI**

N/A