



Ospedale Classificato Equiparato  
**Sacro Cuore - Don Calabria**  
Presidio Ospedaliero Accreditato - Regione Veneto

# La gestione del campione di farmaco sperimentale

**Dr.ssa Elvia Malo**  
**Servizio di Farmacia**  
**Nucleo per la Ricerca Clinica**

**Negrar, 21/10/2016**



## Il Medicinale “sperimentale”

Una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica

**...ma anche...**

Un medicinale privo dell'autorizzazione all'immissione in commercio per uso al di fuori della sperimentazione clinica quando non esista valida alternativa terapeutica al trattamento di patologie gravi o di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita (uso compassionevole)



# Il contesto normativo italiano



## Il farmaco “sperimentale”: riferimenti normativi

- **D.L.vo 211/2003**: sperimentazione clinica dei medicinali
- **D.M. 17/12/2004**: studi no profit
- **D.L.vo 200/2007**: linee guida GCP - farmaci sperimentali
- **D.M. 21/12/2007**: coinvolgimento farmacia nella gestione dei campioni
- **D.M. 08/02/2013**: istituzione Comitati Etici
  
- **D.M. 08/05/2003**: uso compassionevole

# Definizione

## Medicinale sperimentale (IMP):

Una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica ...



# Definizione

## Medicinale sperimentale (IMP):

... compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione ma che sono utilizzati o preparati in forme diverse da quella autorizzata o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata



# Definizione

## Medicinale sperimentale (IMP):

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 in forme diverse da quella autorizzata o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata

**Oneri finanziari a carico del Promotore**

# Definizione

## Prodotto equivalente al medicinale sperimentale (PeIMP):

Farmaco non oggetto di sperimentazione ma previsto dal protocollo, che si può configurare come:

- farmaco usato secondo AIC previsto dal protocollo come trattamento necessario per la realizzazione della sperimentazione (compresi i trattamenti necessari per prevenire e curare reazioni connesse con il farmaco sperimentale)
- farmaco con AIC, ma usato fuori indicazione
- farmaco registrato all'estero (anche se usato fuori indicazione)
- *challenge agents* (sostanze usate per indurre risposte fisiologiche, anche se prive di AIC ma di uso consolidato)

**Oneri finanziari a carico del Promotore**



# Definizione

## Farmaco non sperimentale “indipendente” dalla sperimentazione (ReTNIMP):

Farmaco non oggetto di sperimentazione ma previsto dal protocollo, con AIC in Italia che:

- sarebbe stato somministrato al paziente, indipendentemente dalla partecipazione alla sperimentazione e dal gruppo di randomizzazione (terapie di background, terapie concomitanti, farmaci richiesti per prevenire e curare reazioni alla terapia standard)  
oppure
- viene utilizzato per il trattamento dei casi di inefficacia del farmaco sperimentale (terapie di supporto)

**Oneri finanziari a carico del S.S.N. (se previsto)**

# Esempio

“Studio clinico di fase 3 per valutare l’efficacia e la sicurezza di rituximab in aggiunta alla chemioterapia standard con fludarabina e ciclofosfamide in pazienti affetti da leucemia linfatica cronica.”

Rituximab: farmaco sperimentale → IMP

Fludarabina e ciclofosfamide: farmaci che costituiscono la chemioterapia standard che il paziente avrebbe ricevuto comunque nella normale pratica clinica → ReTNIMP

Paracetamolo, difenidramina, prednisone: farmaci necessari quali premedicazione all’infusione di rituximab e quindi richiesti specificamente per effetto della partecipazione allo studio → PeIMP

# Definizione

## Farmaco “ad uso compassionevole”:

“Un medicinale prodotto in stabilimento farmaceutico ... sottoposto a sperimentazione clinica sul territorio italiano o in Paese estero, privo dell’autorizzazione all’immissione in commercio ... richiesto all’impresa produttrice per uso al di fuori della sperimentazione clinica quando non esista valida alternativa terapeutica al trattamento di patologie gravi o di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita.”

... qualora ricorrano le seguenti condizioni:

- esistenza di studi clinici conclusi nella medesima indicazione
- disponibilità di dati favorevoli
- assunzione di responsabilità dell’impiego del farmaco da parte del medico richiedente

**Fornitura gratuita dall’Azienda  
Farmaceutica produttrice**



# Il coinvolgimento della farmacia nella legislazione

## LOGISTICA

**D.M. 21/12/2007 – art.7**

**“I medicinali occorrenti alla sperimentazione devono essere inviati dal promotore alla farmacia della struttura sanitaria sede della sperimentazione che provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione e consegna allo sperimentatore”**



# Il coinvolgimento della farmacia nella legislazione

## PRODUZIONE

**D.L.vo 200 del 07/11/2007 – art. 15**

**“Le farmacie operanti in strutture ospedaliere pubbliche sono autorizzate alla produzione di medicinali sperimentali” (eccetto: medicinali per terapia genica, cellulare o contenenti OGM e radiofarmaci)**



# La gestione del farmaco sperimentale secondo le GCP



# Responsabilità nella gestione del farmaco sperimentale

*I diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti dello studio costituiscono le considerazioni più importanti e devono prevalere sugli interessi della scienza e della società  
(ICH-GCP sezione 2.3)*



**La corretta gestione del farmaco sperimentale presso il centro è tra le specifiche responsabilità dello Sperimentatore Principale  
(ICH-GCP sezione 4.6.1)**

**Presupposto fondamentale per la  
corretta gestione del farmaco  
(conservazione, somministrazione,  
monitoraggio)  
è la sua conoscenza approfondita**





# Informazioni sul farmaco sperimentale: l'Investigator's Brochure (IB) (ICH-GCP sezione 7)



- L'IB contiene tutte le informazioni disponibili sul farmaco sperimentale: composizione, modalità di utilizzo e di conservazione, farmacocinetica e metabolismo, dati pre-clinici e clinici su sicurezza ed efficacia
- Lo Sperimentatore ha l'obbligo di conoscere l'IB del farmaco in studio
- E' responsabilità dello Sperimentatore inviare ogni aggiornamento (rilasciato dallo Sponsor) al Comitato Etico
- In attesa della versione successiva dell'IB, gli aggiornamenti rilevanti di safety vengono comunicati allo sperimentatore e al Comitato Etico attraverso le Investigator's Notification

# Delega delle attività di gestione del farmaco

**4.6.2** Nei casi in cui sia consentito/richiesto, lo sperimentatore/istituzione può/deve delegare alcuni o tutti i compiti dello sperimentatore/istituzione per la affidabilità del/i prodotto/i in studio nella/e sede/i dello studio ad un farmacista o ad un'altra persona competente che sia sottoposto alla supervisione dello sperimentatore/istituzione.

- ❖ 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 (vd anche DM 21/12/2007)
- ❖ 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 la persone che hanno accesso al farmaco, con indicazione delle attività delegate

# Custodia del farmaco sperimentale

**4.6.3** Lo sperimentatore/istituzione e/o il farmacista od altra persona competente, designato dallo sperimentatore/istituzione, deve conservare la documentazione relativa alle consegne e all'inventario del prodotto nella sede dello studio, all'uso del prodotto da parte di ciascun soggetto e alla restituzione allo sponsor o allo smaltimento alternativo del/i prodotto/i non utilizzato/i. Queste registrazioni devono comprendere le date, le quantità, i numeri di lotto o di serie, le date di scadenza (se è il caso) ed i numeri di codice unici assegnati al/i prodotto/i in esame ed ai soggetti dello studio. Gli sperimentatori devono conservare le registrazioni che documentino adeguatamente il fatto che i soggetti abbiano ricevuto le dosi specificate dal protocollo e che permettano la ricostruzione quantitativa della destinazione di tutto/i il/i prodotto/i in studio ricevuto/i dallo sponsor.



# 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:

- l'invio/arrivo al centro
- il percorso dalla farmacia al reparto
- la somministrazione/consegna al paziente
- la restituzione del farmaco reso
- l'invio alla distruzione



# Custodia del farmaco sperimentale

Si devono inoltre garantire:

- l'accurata gestione delle giacenze (aggiornamento puntuale e tempestivo dell'inventario log)
- la verifica delle scadenze (resupply ed eventuale rietichettatura)
- la verifica delle condizioni di conservazione



## Assegnazione del farmaco sperimentale: randomizzazione (ICH-GCP sezione 4.7)

- Lo Sperimentatore deve seguire scrupolosamente le procedure di randomizzazione per garantire l'assegnazione del giusto farmaco al giusto paziente durante tutta la durata dello studio
- I numeri delle confezioni assegnate al singolo paziente mediante randomizzazione devono essere comunicati alla farmacia per la fornitura del farmaco corretto. Tale comunicazione deve essere documentata in forma scritta.



## **Assegnazione del farmaco sperimentale: rottura del cieco (ICH-GCP sezione 4.7)**

- Qualora si renda necessaria l'apertura del codice di randomizzazione del prodotto in studio assegnato ad uno specifico paziente, lo Sperimentatore deve assicurare che questo venga fatto secondo le procedure del protocollo
- Lo Sperimentatore deve documentare e spiegare tempestivamente allo Sponsor i motivi di tale decisione per salvaguardare sicurezza del paziente e integrità dello studio

# Utilizzo del farmaco sperimentale e compliance

**4.6.5** Lo sperimentatore deve assicurare che i prodotti in studio siano usati solo in conformità al protocollo approvato.

**4.6.6** Lo sperimentatore, od una persona designata dallo sperimentatore/istituzione, deve spiegare il corretto impiego del/i prodotto/i in studio a ciascun soggetto e deve controllare, ad intervalli appropriati al tipo di studio, che ciascun soggetto stia seguendo adeguatamente le istruzioni.

- ❖ Lo Sperimentatore deve **fornire al soggetto 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.



# Utilizzo del farmaco sperimentale e compliance

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.



**L'assunzione non corretta del farmaco sperimentale può avere un impatto sulla sicurezza e sull'efficacia del trattamento!!!**

# Conservazione dei farmaci sperimentali

4.6.4 I prodotti in studio devono essere conservati come specificato dallo sponsor (vedi 5.13.2 e 5.14.3) ed in conformità con le disposizioni normative applicabili.

**Il farmaco sperimentale deve essere sempre conservato in condizioni idonee:**

- ✓ come indicato nelle informazioni fornite dallo Sponsor
- ✓ in conformità con le disposizioni normative applicabili:
  - ✓ in uno spazio protetto (es. in armadio sotto chiave)
  - ✓ 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



# Conservazione dei farmaci sperimentali

Lo Sperimentare deve conoscere tutte le informazioni necessarie per la corretta conservazione del farmaco:

- ✓ temperatura di conservazione
- ✓ condizioni particolari di conservazione (es. lontano da fonti luminose)

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

Il training sulle condizioni di conservazione del farmaco deve essere documentato.



# Conservazione dei farmaci sperimentali: mantenimento temperatura

Se il farmaco richiede una conservazione a temperatura controllata, deve essere mantenuto sempre in tale condizione:

- ✓ trasporto da Sponsor a farmacia
- ✓ conservazione in farmacia
- ✓ trasporto da farmacia al reparto
- ✓ eventuale conservazione in reparto
- ✓ eventuale trasporto al domicilio del paziente
- ✓ eventuale conservazione al domicilio del paziente



La temperatura di conservazione va sempre rilevata mediante sistemi calibrati e certificati e tale rilevazione deve essere registrata e documentata.



**Possibili non  
conformità...  
come evitarle?**



## **Problema: Conservazione non idonea**

- non mantenuta la temperatura richiesta
- assenza di termometro/altro sistema di rilevazione temperatura
- moduli di registrazione imprecisi
- inadeguate condizioni di sicurezza per prevenire accessi al farmaco sperimentale non autorizzati
- frammischiamento con altri farmaci

### **Consigli: Cosa fare per evitare il problema?**

- Documentare sempre la temperatura di conservazione (appositi log, sistemi di registrazione automatici)
- Compilare i moduli di contabilità in ogni parte “in tempo reale” rispetto alle attività effettuate
- Conservare il farmaco in luoghi non accessibili e ben separati da altri farmaci (sperimentali e non sperimentali)

## Problema: Allestimento non corretto

- errori nella preparazione del farmaco
- dosaggio non corretto



## Consigli: Cosa fare per evitare il problema?

- Seguire sempre le indicazioni contenute nel protocollo, sia per la preparazione che per la somministrazione, nonché per la verifica della compliance da parte del paziente
- Documentare accuratamente:
  - ogni passaggio della preparazione
  - i lotti utilizzati
  - le quantità ottenute e le quantità somministrate

Attenzione! Il quantitativo di farmaco da somministrare deve essere ottenuto attraverso un calcolo puntuale e non approssimato, se non entro i limiti concessi dal protocollo. Vanno presi in considerazione i valori reali (peso reale) e non ideali (peso ideale).

## Problema: Contabilità del farmaco incompleta

- informazioni mancanti
- errori
- discrepanze
- mancanza di date e firme



## Consigli: Cosa fare per evitare il problema?

- Compilare i moduli di contabilità in ogni parte “in tempo reale” rispetto alle attività effettuate
- Applicare le etichette sugli appositi form al momento della dispensazione

## Problema: Calcolo errato della compliance

### Consigli: Cosa fare per evitare il problema?

Documentare sempre ed in tempo reale:

- la quantità di farmaco che viene restituito dal paziente
- la corretta assunzione
- le eventuali istruzioni fornite al paziente





## **Problema: Mancato mantenimento della cecità**

### **Consigli: Cosa fare per evitare il problema?**

Documentare nella cartella clinica, in CRF e negli appositi forms (quando richiesto) l'apertura del cieco, riportando: chi ha aperto/richiesto l'apertura del codice, quando, il motivo



*Grazie  
Per  
l'attenzione!*