- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.222.69.152 Sat, 20 Apr 2024, 14:38:04

Carlotta Marella, Mariarosanna De Fina, Corrado Confalonieri, Francesco Brera, Sophia Campbell Davies

Il ruolo del farmacista nella sperimentazione clinica alla luce del Regolamento Europeo 536/2014

Negli ultimi anni il numero di clinical trial e la sperimentazione clinica dei farmaci ha subito un notevole incremento a livello internazionale. La figura professionale del farmacista ha assunto negli anni un ruolo sempre più rilevante nell'ambito della sperimentazione clinica. Il disegno, il coordinamento e l'analisi di un clinical trial richiede, infatti, il coinvolgimento di un team multidisciplinare che vede la partecipazione di Principal Investigator, coordinatori della ricerca (CRC), farmacisti, clinical research associate (CRA) ed altri sperimentatori.[1,2]

Nelle Good Clinical Practice (GCP) il farmacista è indicato come responsabile nei vari passaggi del processo di sperimentazione di un farmaco: gestione dei campioni sperimentali, attività di farmacovigilanza, monitoraggio degli studi, membro di Comitato Etico (CE) e talvolta referente della segreteria tecnico-scientifica.[3]

Il suo compito è quello di valutare in particolare il profilo rischio/beneficio dei farmaci proposti e individuare l'eventuale disponibilità di trattamenti alternativi approvati con efficacia simile o minori rischi/costi, nonché verificare, nel caso di protocollo di uso terapeutico/expanded access, la sussistenza dei requisiti autorizzativi necessari per l'approvazione. Sempre più spesso il farmacista viene coinvolto nelle fasi di stesura del protocollo, nonchè della verifica della fattibilità e dei costi da sostenere nello svolgimento dello studio stesso.[4]

Nelle GCP viene esplicitato, nel paragrafo 4.6.2 che "*... 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*"; inoltre nel 4.6.3 si esplicita che "*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 (.....)".*[3]

Alla luce del nuovo Regolamento Europeo sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano (536/2014) del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014, che abroga la Direttiva 2001/20/CE e dovrebbe entrare in vigore nel 2019, normando aspetti non armonizzati a livello europeo sulla conduzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, il farmacista si pone come "massimo esperto" del farmaco.[5] La Legge Lorenzin n. 03/2018, individua i compiti e le finalità dei Comitati Etici territoriali, applicando il Regolamento Europeo per rendere il sistema più efficiente e per candidarsi a diventare uno degli hub europei per i trials.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.222.69.152 Sat, 20 Apr 2024, 14:38:04

VOLUNTARY HARMONIZATION PROCEDURE (VHP)

Secondo il Regolamento n. 536/2014, la valutazione degli studi clinici sarà coordinata da una singola Autorità Competente (AC) nazionale che farà da referente e che fornirà una prima valutazione dello studio, sulla base della quale le autorità competenti degli altri Stati Membri forniranno i propri commenti e la loro decisione finale sull'autorizzazione. Per favorire l'adeguamento a tale modello, gli Stati europei hanno già dato il via ad un progetto pilota per la valutazione armonizzata dei protocolli clinici che si svolgono in più Stati dell'UE, dal nome Voluntary Harmonization Procedure (VHP). La VHP si applica su base volontaria agli studi clinici di fase I-IV multicentrici che vengono svolti in diversi Stati membri dell'UE e permette la valutazione coordinata degli studi clinici in un'unica soluzione contemporanea per tutti gli Stati coinvolti nella sperimentazione. Alla valutazione coordinata segue una fase nazionale che consiste sostanzialmente nella ratifica da parte delle autorità competenti nazionali della decisione presa in VHP. Il modello valutativo della VHP si basa quindi su quanto previsto dal Regolamento 536/2014, escludendo tuttavia il parere dei Comitati Etici, che viene recepito solo in fase nazionale. Dal 2015 l'Italia è uno dei Paesi con maggiore partecipazione alle valutazioni secondo il modello VHP. Il farmacista ospedaliero, collocato all'interno delle segreterie tecnico-scientifiche si trova cosi a rappresentare un importante punto di raccordo tra i Promotori, l'AC e i responsabili scientifici locali con lo scopo di testare il modello di valutazione coordinata AIFA/CE delle sperimentazioni cliniche e di evidenziare eventuali criticità in modo tale da essere pronti quando il nuovo regolamento sulle sperimentazioni cliniche entrerà in vigore.

IL FARMACISTA NELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Gli ambiti di sperimentazione che vedono un coinvolgimento attivo del farmacista all'interno della ricerca clinica sono i seguenti:

Gestione del farmaco sperimentale

Il farmacista è responsabile della gestione del farmaco sperimentale in tutte le sue fasi:

1. è responsabile della ricezione del farmaco per la verifica quali quantitativa dei campioni sperimentali e della corretta gestione di essi; è talvolta responsabile dell'eventuale allestimento e confezionamento, della randomizzazione, delle procedure di mascheramento e ri-etichettatura. Il farmacista si occupa quindi di aspetti più prettamente logistici (ordini, gestione stock, distruzione, contabilità) nonché di aspetti tecnici quali farmacovigilanza di farmaci in sperimentazione. Il 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 ad uso umano, nonché requisiti per l'attuazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali)* regolamenta l'allestimento dei farmaci sperimentali e all'*Art. 15 – "Farmacie ospedaliere autorizzate alla produzione"* definisce ai sensi dell'articolo 13, comma 1, del Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211, come *"le farmacie operanti in strutture ospedaliere pubbliche o ad esse equiparate, nonché in Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico privati, sono autorizzate, con il presente decreto, anche in assenza di quanto previsto dall'articolo 13, comma 2, del medesimo decreto legislativo, alla produzione di medicinali sperimentali, con esclusione di medicinali per terapia genica, cellulare o contenenti organismi geneticamente modificati e con l'esclusione dei radiofarmaci di cui al successivo articolo 16, purché:*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.222.69.152 Sat, 20 Apr 2024, 14:38:04

a) *il farmacista responsabile della produzione abbia svolto attività pratica di preparazione di medicinali per almeno 2 anni in farmacia ospedaliera e si assuma la responsabilità della produzione di cui al presente articolo, nonché dello svolgimento dei compiti attribuiti alla persona qualificata ai sensi dell'articolo 13, commi 3, lettera a), e 4, escluso il secondo periodo, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211;*
b) *detti medicinali siano utilizzati esclusivamente per sperimentazioni non a fini industriali;*
c) *detti medicinali siano utilizzati esclusivamente per soggetti in trattamento nella struttura di appartenenza o presso altre strutture partecipanti alla stessa sperimentazione multicentrica in Italia e, in tale caso, ceduti senza fini di lucro;*
d) *detti medicinali siano prodotti in conformità alle norme di buona preparazione in farmacia, secondo la vigente edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana;*
e) *il responsabile legale delle istituzioni ove operano le suddette farmacie, trasmetta all'AIFA una dichiarazione attestante il possesso dei requisiti di cui al presente comma, almeno 60 giorni prima dell'avvio di tale produzione.*

2. *L'autorizzazione di cui al comma 1 si applica anche all'importazione di medicinali, purché, per le parti applicabili, siano rispettati i requisiti di cui al comma 1 medesimo, e purchè il farmacista responsabile della produzione di cui al comma 1, lettera a), si assuma la responsabilità:*
   a) *dei compiti previsti dall'articolo 13, commi 3, lettere a), b) e c), e 4, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, per le parti applicabili;*
   b) *dei compiti previsti dall'articolo 68, comma 3, secondo periodo, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219..."*

Nel caso di sperimentazioni che non necessitino di allestimento estemporaneo in Farmacia Ospedaliera, al momento del ricevimento del farmaco sperimentale da parte della ditta sponsor il farmacista deve provvedere a stoccare i farmaci in un apposito spazio/frigorifero ben distinto dal resto del magazzino, con accesso riservato al personale che si occupa della sperimentazione. Il farmacista è tenuto ad effettuare la registrazione all'arrivo e alla dispensazione dei campioni: tutta la documentazione deve essere conservata in un armadio dedicato. Dopo aver verificato che vi sia delibera autorizzativa da parte della Direzione Generale e parere positivo del CE, il farmacista provvede alla ricezione del campione, controllando il documento di trasporto, il campione stesso pervenuto, la temperatura di trasporto prima di confermare alla ditta l'avvenuto ricevimento e consegnare il campione allo sperimentatore responsabile. Il farmacista è tenuto a conservare traccia della documentazione relativa ai movimenti dei campioni sperimentali all'interno della struttura sanitaria (consegna allo sperimentatore, eventuale reso alla farmacia, etc...) ed è responsabile della sua corretta archiviazione e conservazione (in modalità cartacea o elettronica), rendendola disponibile in caso di visite ispettive o di monitoraggio.
Se richiesto, il farmacista può partecipare anche alla randomizzazione e tenuta del cieco. Il farmacista, in quanto principale responsabile del percorso di gestione del farmaco sperimentale, partecipa alle visite di monitoraggio periodiche e visite ispettive (audit) da parte di Clinical Research Organisation (CRO) ed aziende farmaceutiche, fornendo un importante contributo professionale in termini di conoscenze farmacologiche e tecnologiche.
È necessario un monitoraggio costante delle scadenze dei farmaci sperimentali. Al momento della chiusura dello studio clinico, il farmacista deve occuparsi

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.222.69.152 Sat, 20 Apr 2024, 14:38:04

del controllo e del reso o dell'eventuale smaltimento dei farmaci sperimentali inutilizzati, garantendo la rintracciabilità dei farmaci sperimentali distrutti.
Nel caso in cui il farmaco sperimentale sia uno stupefacente la normativa di riferimento è il Decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 s.m.i, "Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza". È necessario richiedere l'autorizzazione all'acquisto e alla detenzione delle sostanze stupefacenti per uso sperimentale. Tale autorizzazione può essere richiesta da Aziende ospedaliere, Policlinici universitari, IRCCS previamente autorizzati (da AIFA e CE) ad effettuare sperimentazioni cliniche.
Il promotore o sponsor presenta i documenti necessari, a cui segue, da parte dei singoli centri, l'invio del *Modello di richiesta di approvvigionamento di sostanze stupefacenti o psicotrope per uso sperimentale*, allegando la documentazione richiesta.

FARMACISTA RICERCATORE NEGLI STUDI NO-PROFIT

Sempre più spesso il farmacista è promotore di Ricerca Clinica partecipando nelle fasi di stesura di protocolli no-profit sperimentali con clinici e statistici nonché studi osservazionali (Real Life/Real World, farmacoeconomia, farmacovigilanza, qualità della vita dei pazienti).
La Determina AIFA 809/2015 stabilisce i requisiti minimi necessari per il funzionamento delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni cliniche no-profit di fase I sottolineando l'importanza del Clinical Trial Quality Team (CTQT). Le sperimentazioni cliniche di fase I a fini non industriali (DM 17 dicembre 2004), sono tenuti a seguire nella loro totalità le GCP e devono dotarsi di un Clinical Trial Quality Team (CTQT) come previsto dalle specifiche AIFA. Tra il personale coinvolto nel Team è prevista la figura del farmacista ospedaliero che, chiamato direttamente in causa, tra i compiti principali deve garantire in collaborazione con altro personale sanitario previsto da organigramma, la qualità delle sperimentazioni no-profit in conformità alle GCP coadiuvando il promotore no-profit e gli sperimentatori, sia nell'iter autorizzativo sia nella fase di monitoraggio. Tra gli esempi di attività del CTQT si citano la revisione del protocollo, la formulazione di un piano di monitoraggio e la verifica di tutte le attrezzature e strumentazioni coinvolte nello studio.

MEMBRO DEL COMITATO ETICO

Il DM 8 febbraio 2013 ("Criteri per la composizione ed il funzionamento dei Comitati Etici") individua la necessità della figura del farmacista (SSN e/o *ex officio*) all'interno del CE come organismo che "deve garantire le qualifiche e l'esperienza necessarie a valutare gli aspetti etici, scientifici e metodologici degli studi proposti".
All'interno di tale Comitato infatti il farmacista può essere una figura rilevante in fase autorizzativa del protocollo, nonché in fase di stipula del contratto tra promotore/sponsor e Azienda Sanitaria (es. verificando la fattibilità locale della sperimentazione in relazione alle risorse e alle strutture presenti, verificando che nessun onere aggiuntivo gravi sull'azienda e che il farmaco sia effettivamente fornito dallo sponsor se previsto). In caso di protocolli no-profit, in fase di discussione il farmacista è tenuto a verificare la sussistenza dei requisiti no-profit dello studio stesso.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.222.69.152 Sat, 20 Apr 2024, 14:38:04

Molto spesso il farmacista si trova anche all'interno delle Segreterie Tecnico Scientifiche dei Comitati Etici stessi, come membro attivo o ricoprendo il ruolo di responsabile della Segreteria Tecnico-Scientifica. In quest'ultimo caso il farmacista è tenuto a:

- definire le modalità di lavoro della Segreteria Scientifica, fornendo supporto operativo nelle fasi di predisposizione delle sedute del CE e di tutte le altre attività ad esso attribuite;
- interfacciarsi con i Clinical Trial Centers delle Aziende Sanitarie, sia nella fase antecedente alla presentazione degli studi al CE, sia nelle fasi successive alla seduta per la loro approvazione;
- fornire supporto agli sperimentatori nelle fasi di disegno, presentazione, conduzione e reporting degli studi - archiviare in maniera sistematica, mediante un opportuno database, le attività del CE e le informazioni relative agli studi clinici;
- svolgere attività di monitoraggio degli studi clinici attivati;
- curare la piattaforma dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC), validando nei tempi previsti studi ed emendamenti e provvedendo ad implementare la documentazione richiesta, interfacciandosi con le CRO, gli Sperimentatori e gli altri CE.

L'entrata in vigore della normativa rappresenta una svolta importante in un'epoca in cui la sperimentazione clinica ha assunto un ruolo sempre più centrale ed in cui il progresso tecnologico e scientifico sempre più veloce ed impetuoso ci pone di fronte a nuovi e complessi interrogativi che coinvolgono la sfera etica. Il Regolamento UE 536/2014 ribadisce il primario interesse della piena tutela della persona umana, dei diritti, sicurezza, dignità e benessere dei soggetti (Art. 3).[5]
A trarre beneficio dell'implementazione delle attività di ricerca e sperimentazione saranno sia i pazienti, che ne hanno un beneficio immediato in termini di accesso a terapie innovative, di allungamento e di qualità della vita, sia il Servizio Sanitario Nazionale, che ne beneficia in termini di innovazione, promozione dell'appropriatezza, che l'intero Paese, che ne gode in termini di attrazione degli investimenti dall'estero e di occupazione qualificata.[4]

BIBLIOGRAFIA

1. Moreira Lima Gamboa M, Tesainer Brunetto A, Ferreira Dos Santos ME, Gregianin L. The pharmacists's role in clinical research. Farm Hosp 2011;35:341-2.
2. Lusetto M. Clinical pharmacist active role in registrative clinical trials. AJPP 2016;3:22-4.
3. ICH Harmonised guideline. Integrated addendum to ICH E6(R1): guideline for good clinical practice ICH.2016.
4. Furlan E. Comitati etici in sanità. Storia, funzioni, questioni filosofiche. Milano: Franco Angeli, 2015.
5. Regolamento Europeo 536/2014. GUE L 158/5.