

I manuali SIFO

Il farmacista di ricerca e il farmacista ricercatore



SIFO

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie



Società Italiana di Farmacia Ospedaliera
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

I manuali SIFO

Il farmacista di ricerca e il farmacista ricercatore: istruzioni per l'uso

a cura dei Responsabili Scientifici

P. Polidori, A. Marinozzi, R. Langella

ISBN 978-8-86528-587-9

© 2022 by Edizioni Il Campano

Via Cavalca, 67, 56126 Pisa

Tel. 050 580722

edizioni@campano.com

www.edizioniilcampano.it

Questo documento è di proprietà della SIFO

Ogni riproduzione, se non autorizzata esplicitamente, è vietata

In memoria di...



Stefano Bianchi



Stefano Federici



Francesco Paganelli



Quando si parla di Ricerca e Sperimentazione Clinica...



Il futuro è di chi l'affronta, non di chi lo teme

Steve Jobs



Indice

Prefazione

M. Pani, S. Serao Creazzola, A. Cavaliere (Direttivo 2016-2024, Presidenti SIFO)	13
---	----

Prefazione

A. Marinozzi, G. Polito (Area Scientifico Culturale Sperimentazione Clinica 2016-2024 – Area Scientifico Culturale Legislazione Farmaceutica: Ospedale-Territorio 2020-2024).....	16
--	----

Prefazione

S.E. Campbell Davies, C. Lamesta (Area Giovani SIFO 2016-2024)	18
--	----

Introduzione ed Obiettivi

a cura dei Responsabili Scientifici P. Polidori, A. Marinozzi, R. Langella	20
--	----

LA SPERIMENTAZIONE CLINICA IN SIFO NELL'AMBITO REGIONALE

a cura dei Segretari Regionali e Consiglieri SIFO Anno 2020-2024	23
--	----

Prefazione

a cura dei Tutor Scientifici U. Trama e A. Vercellone	25
---	----

- SIFO Regione Abruzzo e Molise..... 28
- SIFO Regione Basilicata
- SIFO Regione Calabria
- SIFO Regione Campania
- SIFO Regione Emilia Romagna
- SIFO Regione Friuli-Venezia Giulia
- SIFO Regione Lazio
- SIFO Regione Liguria.....
- SIFO Regione Lombardia
- SIFO Regione Marche
- SIFO Regione Piemonte e Valle D'Aosta
- SIFO Regione Puglia.....
- SIFO Regione Sardegna
- SIFO Regione Sicilia.....

• SIFO Regione Toscana.....	67
• SIFO Regione Trentino-Alto Adige	70
• SIFO Regione Umbria.....	73
• SIFO Regione Veneto	75

MODULO I: FARMACISTA DI RICERCA

Prefazione

a cura dei Tutor Scientifici G. Muserra, P. Serra, F. Cattel, A. Esposito, R. Moscogiuri, E. Omodeo Salè, C. Masini.....	81
---	----

1. Il ruolo dell'Istituto Superiore di Sanità nella valutazione delle richieste di ammissibilità alla sperimentazione Clinica di Fase I, M.F. Cometa, P. Popoli	84
2. La ricerca e la sperimentazione clinica in Italia: il punto di vista di Farindustria. Come il farmacista ospedaliero si inserisce nella vita del farmaco, M. Zibellini, G. Caruso.....	97
3. La Ricerca Clinica durante una pandemia: il punto di vista del Comitato Etico INMI Lazzaro Spallanzani, il Farmacista Ospedaliero e l'emergenza Pandemica, F. Ciccopiedi, S. Murachelli.....	107
4. Osservatorio AIFA della Sperimentazione Clinica: impostazione ed esplicazione, P. Aita.....	113
5. Il Nuovo Regolamento (UE) n. 536/2014, la Legge Lorenzin n. 3/2018 e i Decreti attuativi: il punto di vista di AIFA, D. Gramaglia, E. De Paola	126
6. La Sperimentazione Clinica e la Dispositivo-Vigilanza secondo le direttive del Regolamento (UE) n. 745/2017	
6.1 Il punto di vista del Ministero della Salute	
a) Ufficio 3 Regolatorio, E. Cecere, A. Basilisco.....	147
b) Ufficio 4 IVD, A. Colliardo, G. Ippoliti, D. Croce.....	156
c) Ufficio 5 Dispositivo-Vigilanza, L. Lispi, D. Minella.....	163
d) Ufficio 6 Sperimentazioni Cliniche, A.M.R. Bonaventura	182
6.2 Il punto di vista del Farmacista Ospedaliero: esempi ed approfondimenti secondo le direttive del Regolamento (UE) n. 745/2017	
a) Il Farmacista nel Nuovo Regolamento Europeo dei Dispositivi fra Innovazione e Sicurezza, V. Cola.....	204
b) Il Regolamento (MDR) (UE) 745/2017 e la rete della Dispositivo-Vigilanza: la Regione Toscana, A. Garna, S. Asaro, J. Monzillo.....	207

c) <i>Esempi e sviluppi in Farmacia con i DM: RIAP-Registro Italiano Artroprotesi</i> , D. Mamone, R. Sicuro	211
d) <i>La Sperimentazione Clinica e la Dispositivo-Vigilanza: il punto di vista e ruolo del Farmacista alla luce del Nuovo Regolamento sui DM</i> , F. Vecchione	217
e) <i>Esempi di studi clinici con DM valutati dal Comitato Etico Regionale Marche: possibile ruolo fondamentale del Farmacista del SSN</i> , V. Cola.....	221
f) <i>Esempi di attività di formazione nella Regione Veneto: dall'ECM al Corso Universitario post lauream</i> , V. Lolli, M.C. Giron	225
7. La Sperimentazione Clinica con Galenici e Radiofarmaci e il Regolamento (UE) n. 536/2014: prospettive e criticità a confronto , P. Minghetti, M. Santimaria.....	229
8. Legge n. 648/1996 e farmaci off-label, Legge n. 326/2003, art. 48, Fondo Nazionale per i farmaci orfani e le malattie rare e D.M. 7 settembre 2017 sull'“uso compassionevole” , S. Petraglia	242
9. La Riorganizzazione dei Comitati Etici e delle Segreterie Tecnico-Scientifiche in Italia: il punto di vista di SIFO , A. Pisterna, D. Garau, F. Decannas, A. Ucciero, M. Dell'Aera, A. Cristinziano.....	247
10. Determinazione AIFA 19 giugno 2015 inerente i requisiti minimi necessari per le Strutture Sanitarie che eseguono sperimentazioni di Fase I (Determina n. 809/2015) , A. Del Vecchio, M.L. Fabrizi	270
11. Le Norme di Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice– GCP) , P. Di Basilio e F. Galliccia	278
a) <i>La qualità nelle sperimentazioni cliniche di Fase I: il contesto italiano e il ruolo dell' Auditor GCP</i> , L. Martena, D. Di Tonno	290
b) <i>La qualità nelle sperimentazioni cliniche di Fase I: il contesto italiano e il ruolo del Quality Assurance</i> , A. Ortenzi, A. Argentiero..	293
12. La sperimentazione e il ruolo del Centro di coordinamento nazionale dei Comitati Etici territoriali , C. Petrini, C. Mannelli	299
13. Il trattamento dei dati personali nella Ricerca (GDPR-UE 2016/679): l'esperienza di un'Azienda Ospedaliero Universitaria Regionale - Ospedali Riuniti di Ancona - linee operative in materia di trattamento dati personali negli Studi Clinici , M. Catalini, S. Duranti, M. Caporossi, A. Pasqualucci, A. Maraldo	311
14. Gestione delle attività istituzionali e scientifiche con le CRO , E. Ottavianelli, C. Polimeni	328

15. Aspetti generali della Logistica delle Sperimentazioni Cliniche, Certificazione dei Percorsi, Software gestionali: esempi Nazionali e realizzazione di standard e riferimenti tecnici	
1. <i>La logistica del Campione sperimentale nell'AOU Mater Domini di Catanzaro</i> , M. De Fina, M. Zito, A.E. De Francesco.....	339
2. <i>IRCCS Fondazione Giovanni Pascale di Napoli - Struttura Complessa SC Farmacia - Laboratorio Umaca</i> , P. Maiolino, G. De Feo	344
3. <i>La logistica del Campione sperimentale nell'UOC Farmacia Clinica Produzione e Ricerca, IRCCS-AOU di Bologna - Policlinico S. Orsola</i> , M. Meneghello, F. Tombari, G. Piazza, S. Meneghetti, A. Stancari	350
4. <i>Gestione informatizzata del farmaco sperimentale: l'esperienza della SC Farmacia dell'IRCCS IRST di Meldola (Forlì) a garanzia di tracciabilità e sicurezza</i> , C. Masini, L. Gasperoni	358
5. <i>La gestione dei prodotti sperimentali presso la Farmacia della Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS di Roma</i> , E. Laudati, A. Piras, M. Pani.....	363
6. <i>La Gestione delle Sperimentazioni Cliniche presso il Policlinico Ospedale San Martino di Genova</i> , S. Beltramini, F. Trovato	366
7. <i>La farmacia ospedaliera dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano, percorso e gestione del farmaco Sperimentale</i> , C. Jemos, E. Omodeo Salè	370
8. <i>Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona, SOD Farmacia Clinica, Gestione delle sperimentazioni cliniche di farmaci e dispositivi medici</i> , S. Leoni, A. Pompilio	376
9. <i>La logistica del Campione sperimentale nell'Azienda Ospedaliera (AO) S. Croce e Carle Cuneo</i> , E. Grande, C. Fruttero	383
10. <i>La Gestione della Sperimentazione Clinica nell'A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino</i> , E. Buffa, F. Cattel	387
11. <i>S.C. Farmacia e U.Ma. C.A. dell'IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" di Bari</i> , P. Nardulli, M. La Forgia.....	390
12. <i>L'ARNAS Garibaldi di Catania (Presidio "Garibaldi-Nesima" e Presidio "Garibaldi-Centro") e la Sperimentazione Clinica</i> , G.E. Fassari.....	395
13. <i>La logistica della Sperimentazione Clinica nell'Istituto Oncologico del Mediterraneo - Viagrande Catania</i> , M.P. Vitale	404
14. <i>L'Azienda Policlinico Paolo Giaccone Palermo e la Sperimentazione Clinica</i> , A. Pasquale, C. La Seta.....	408
15. <i>Aspetti generali della Logistica delle Sperimentazioni Cliniche nell'U.O.C. Farmaceutica Ospedaliera e Politiche del Farmaco dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi di Firenze</i> , M. Pucatti, M. Angileri, M. Cecchi	413

16. <i>L'esperienza dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese nell'ambito della Sperimentazione Clinica</i> , D. Paoletti, S. Giorgi	418
17. <i>La Gestione della Sperimentazione Clinica nell'A.O.U. di Perugia</i> , E. Murrija, A. D'Arpino	426
18. <i>Organizzazione della Farmacia nell'Istituto Oncologico Veneto IOV IRCCS e logistica del campione sperimentale</i> , M. Coppola	433
16. Risk Assessment dei Laboratori e Sperimentazioni Cliniche: aspetti normativi e considerazioni generali , E. Rossin, C. Donati	444

MODULO II: FARMACISTA RICERCATORE

Prefazione

a cura dei Tutor Scientifici A. Filippelli, C. Polidori, P. Abrate, M.E. Faggiano, B. Meini, A. Costantini, B. Rebesco.....	457
---	-----

1. Il punto di vista delle Scuole di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera sul Farmacista Ricercatore, potenzialità e prospettive: dati ed indicatori di performance nella Farmacia Clinica , N. Realdon, C. Cifani, F. Bartolini, G. Scroccaro.....	461
2. Basi Biostatistiche per la realizzazione di uno Studio Clinico Sperimentale , F. Carle, M. Iommi.....	469
3. Focus sugli Studi Osservazionali: Tipologia, Metodologia Statistica e Applicazioni/Sviluppi , R. Gesuita, M. Iommi	480
4. Qualità del dato sperimentale , C. Polidori.....	488
5. Lo STROBE Statement per gli Studi Osservazionali , C. Iacono, C. Confalonieri, E. Sciorsci, A. Pasquale	494
6. Gli Studi Epidemiologici e gli studi di <i>Real World Evidence</i> , V. Russo, V. Caso, P. Abrate.....	499
7. L'approccio del Farmacista nella realizzazione di uno Studio Osservazionale, esempi ed esplicazioni , B. Meini, A. Costantini, F. Santoleri, E. Pasut, M. Zito.....	512

MODULO III: RICERCA *NO PROFIT*

Prefazione

a cura dei Tutor Scientifici C. Polidori, G. Trifirò, P. Abrate,
M.E. Faggiano, A. Bortolami, A. D'Arpino 525

1. **Progettazione, pubblicazione ed eticità nella Ricerca *No Profit*,**
A. Bortolami, G. Trifirò, E. Menditto, V. Russo, S. Crisafulli, Y. Ingrasciotta .. 526
2. **Scelta delle Fonti Scientifiche e Bibliografia nella Ricerca *No Profit*,**
D. Scala, E. Menditto, V. Russo 545
3. **Farmacovigilanza e Dispositivo-Vigilanza nella Ricerca *No Profit*,**
A. Marra, M. Ferri, M.R. Puzo, M.C. Galizia 564
4. **La Sperimentazione Clinica *No Profit* in Italia: metodologia e
progettazione secondo la FADOI,**
D. Manfellotto, S. Frasson, G. Gussoni 579
5. **Lablife Congressuale delle Sperimentazioni Cliniche: risorsa e
stimolo per la Ricerca Clinica *No-Profit* del Farmacista Ospedaliero
e Territoriale, esempi ed esplicazioni, D. Zenoni, D. Zanon, C.
Confalonieri 588**
6. **Il contributo e la formazione dei Pazienti Esperti nella Sperimentazione
Clinica: il punto di vista dell'Accademia del paziente,**
S. Grigolo, L. Pazzagli 592

Conclusioni e Ringraziamenti

a cura dei Responsabili Scientifici P. Polidori, A. Marinozzi, R. Langella 605

Indice degli Autori, Responsabili e Tutor scientifici in ordine alfabetico 607

Indice dei Coautori in ordine alfabetico 623

Elenco loghi Università in ordine alfabetico -
Docenti e Ricercatori coinvolti 627

Elenco loghi Aziendali Farmacie-Laboratori, in ordine alfabetico
per Regione di appartenenza - Farmacisti coinvolti 629

Elenco loghi delle Regioni in ordine alfabetico -
Segreterie Regionali SIFO coinvolte 632

Prefazione

*M. Pani, S. Serao Creazzola, A. Cavaliere
Direttivo 2016-2024, Presidenti SIFO*

Questo Manuale nasce come sintesi funzionale di un importante percorso formativo sulla Sperimentazione Clinica promosso dalla SIFO. Il Progetto “Percorso Nazionale di Alta Specializzazione in Sperimentazione Clinica” – ideato dalla sessione delle Sperimentazioni Cliniche nel XXXVIII Congresso Nazionale SIFO 2017 a Roma e successivamente presentato al XXXIX Congresso Nazionale SIFO 2018 Napoli conclusosi nel giugno 2021 con una sessione congressuale dedicata – ha previsto sei incontri itineranti (tre residenziali: Roma, Milano e Bari; tre via webinar: ex Bologna, ex Torino ed ex Palermo) ed una FAD della durata di 7 mesi. È stato un progetto di formazione ed aggiornamento importante nel quale la Società Scientifica ha voluto investire fortemente, evidenziando l’attenzione ed il valore del farmacista ospedaliero e territoriale delle Aziende Sanitarie nella Sperimentazione Clinica. Il Manuale riporta ed approfondisce argomenti e temi trattati durante il percorso formativo, a partire dai contributi dei Professionisti coinvolti, facendo il punto su realtà e prospettive per il farmacista, alla luce della evoluzione normativa in essere.

Il Regolamento (EU) n. 536/2014, che a causa del periodo pandemico ha ritardato la sua introduzione e sarà recepito nei primi mesi del 2022, costituirà un passaggio epocale nella gestione delle sperimentazioni cliniche, da quella nazionale a quella coordinata a livello europeo. Il nuovo regolamento europeo, sicuramente gioverà alla ricerca italiana, in quanto realizzato per colmare lacune e criticità della normativa attuale, quali la complessità, la burocrazia, i tempi troppo lunghi e i costi troppo alti, durante le fasi di valutazione, approvazione e autorizzazione di studi clinici, in particolare multinazionali da parte dei Comitati Etici. **La Legge Lorenzin n.3 del 11 gennaio 2018, la Costituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali (DM 19 aprile 2018), il Regolamento di esecuzione (UE) 2022/20 della Commissione del 7 gennaio 2022 (Recante modalità di applicazione del regolamento (UE) n. 536/2014), l’individuazione dei comitati etici a valenza nazionale (GU n.63 del 16-03-2022), le misure di adeguamento dell’idoneità’ delle strutture presso cui viene condotta la sperimentazione clinica alle disposizioni del regolamento (UE) n. 536/2014 (GU n.65 del 18-03-2022) e tutte le successive norme/regolamenti che verranno emesse e applicate**, spingeranno a creare nel “Sistema Italia dei Comitati Etici e del mondo della Ricerca”, una realtà sempre più congeniale per l’applicazione

del Regolamento Europeo che si candida a diventare uno degli hub europei più importanti per i *trials* clinici.

L'intento formativo del Manuale è, in primo luogo, definire ed approfondire, nella realtà del Farmacista, sia esso Ospedaliero che Territoriale, gli ambiti operativi nella futura gestione/realizzazione di una Sperimentazione Clinica in Italia.

Da un canto, cercando di evidenziare le modalità di realizzazione di questo passaggio, quali saranno le Istituzioni/Attori coinvolti, come la **SIFO** e il Farmacista Ospedaliero/Territoriale si potranno organizzare, cercando di individuare ed affrontare le possibili criticità su cui intervenire nel campo della ricerca clinica sia interventistica che osservazionale. D'altra parte, esplicitando come questa evoluzione normativa farà sì che al Farmacista Ospedaliero/Territoriale vengano richieste competenze e *skills* professionali e gestionali di ambito amministrativo, logistico e clinico sempre più specifici e di qualità elevata nell'ambito della Sperimentazione Clinica, con una visione sempre più in linea con le più recenti GCP e GMP internazionali; saranno, inoltre, necessarie competenze metodologico-statistiche specifiche, in particolare nella realizzazione di studi Osservazionali di *Real World/Real Life*, visto l'importante impatto terapeutico/clinico dell'innovazione verificatasi negli ultimi anni, in previsto incremento per il futuro.

Con la realizzazione di questo Manuale, la SIFO intende fornire un riferimento scritto e tangibile, utile ed indispensabile, in particolare per le nuove leve, per l'identificazione, definizione ed affermazione di due figure altamente specializzate in quest'ambito professionale: il "**Farmacista di Ricerca**" e il "**Farmacista Ricercatore**".

Nell'ambito della Sperimentazione Clinica risulta, infatti, fondamentale, opportuno e necessario per la SIFO, continuare ad **investire e realizzare un'alta formazione professionale** per le due figure complementari tra loro, ma operanti singolarmente:

- il **Farmacista di Ricerca**: ossia il Farmacista Ospedaliero/Territoriale che opera o come componente del CE e/o come componente/responsabile di Segreteria Scientifica di CE e/o come componente/responsabile dell'Osservatorio Regionale della Sperimentazione Clinica e/o come responsabile della gestione Logistiche/Cliniche ed Amministrative delle Sperimentazioni *Profit* o *No Profit* che transitano e stazionano nella Farmacia Ospedaliera/Territoriale;
- il **Farmacista Ricercatore**: come promotore di Ricerca Clinica in particolare realizzando Studi Osservazionali di Real Life/Real World, in riferimento alle molteplici attività lavorative/professionali che il Farmacista Ospedaliero/Territoriale quotidianamente svolge: ad esempio Appropriatezza, Aderen-

za, Farmacovigilanza, Farmacoeconomia, Qualità della Vita, Counseling, "Efficacia", Efficienza, ecc.

Il Manuale ha l'ambizione di essere uno strumento aggiornato e completo, esaustivo e chiarificatore di ogni aspetto/ambito inerente al mondo della sperimentazione Clinica, in una visione di progettualità d'insieme approfondendo:

- **gli aspetti istituzionali per una visione globale** del mondo della Sperimentazione Clinica, coinvolgendo tutti gli Attori/Professionisti che per loro competenza sono stati coinvolti ed hanno dato il loro contributo nei percorsi formativi e di approfondimento di questo progetto SIFO di Alta Specializzazione in Sperimentazione Clinica e di tutte le altre attività correlate promosse dalla SIFO in questi anni (corsi Nazionali itineranti Residenziali, Web e FAD, Sessioni di Sperimentazione Clinica Congressuali SIFO dal 2017 al 2021, altri Corsi Nazionali-Regionali SIFO);
- **gli aspetti operativi, affrontando in modo dettagliato ambiti e criticità** in cui il "Farmacista di Ricerca" e il "Farmacista Ricercatore" sono e possono essere coinvolti nelle varie attività che quotidianamente devono affrontare, programmando, risolvendo ed eventualmente scrivendo e/o pubblicando.

Questo lavoro risulta dallo sforzo di rendere disponibili informazioni, conoscenze ed argomentazioni ricavate da relazioni di capitoli/sessioni teorico/formativi di altissima qualità professionale a 360° nell'ambito del mondo della Sperimentazione Clinica.

Particolare attenzione viene data al tema dello sviluppo e realizzazione di studi Osservazionali di *Real Life/Real World*, sulle attività che il Farmacista Ospedaliero e Territoriale quotidianamente affronta, fornendo le basi teoriche, inclusi gli *Strobe Statement (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology)*.

Questo manuale rappresenta, quindi, uno strumento **di riferimento, necessario, utile e indispensabile sul mondo della Sperimentazione Clinica**, sia sotto il profilo Normativo, per l'organizzazione e la pianificazione, per l'approvazione, la conduzione, la gestione e la logistica delle Sperimentazioni Cliniche, sia sotto il profilo metodologico per stimolare, incoraggiare e realizzare progettualità di ricerca come:

- Studi Osservazionali descrittivi trasversali: studi di prevalenza, serie di casi trasversali, valutazione di prove diagnostiche, studi di concordanza, studi di associazione crociata;
- Studi Osservazionali descrittivi longitudinali: studi di incidenza, descrizione degli effetti di un intervento non deliberato, descrizione della storia naturale;
- Studi Osservazionali analitici: sequenza causa-effetto: studi di coorte;
- Studi Osservazionali analitici: sequenze effetto-causa: studi di caso-controllo.

Prefazione

A. Marinozzi, G. Polito

Area Scientifico Culturale Sperimentazione Clinica 2016-2024

Area Scientifico Culturale Legislazione Farmaceutica:

Ospedale-Territorio 2020-2024

La ricerca clinica riveste un ruolo di primaria importanza nel panorama sanitario, è fondamentale per lo sviluppo di nuove cure, costituisce un investimento di innovazione a lungo termine per la prospettiva di qualità della vita ed è un motore di sviluppo economico e sociale. È quindi la linfa vitale che mantiene il sistema, lo permea in tutti i campi e lo plasma secondo continui e repentini cambiamenti degli standard di cura, in tutti gli ambiti terapeutici.

I continui cambiamenti comportano, di conseguenza, modifiche della normativa europea e nazionale, per rendere sempre più fruibili ed efficaci i processi e permettere un tempestivo utilizzo delle cure. Allo stato attuale, stiamo assistendo ad un importante cambiamento normativo e regolatorio dovuto all'entrata in vigore del Regolamento (EU) n. 536/2014, dell'applicazione del Regolamento di esecuzione (UE) 2022/22, alla Legge Lorenzin n. 3/2018 e a tutti i decreti attuativi che stanno riformando la gestione *tout court* delle sperimentazioni cliniche.

In questo contesto, il farmacista ospedaliero e territoriale vive il cambiamento relativo alle sperimentazioni cliniche avendo intimamente una natura duale: quella del farmacista di ricerca e quella del farmacista ricercatore. Queste due figure mostrano il carattere estremamente versatile e poliedrico del farmacista ospedaliero e territoriale, il quale è chiamato a gestire la sperimentazione su molteplici fronti:

- in ambito gestionale, come **Farmacista di ricerca**, garantisce i processi relativi alla parte amministrativa-logistica delle sperimentazioni *Profit* e *No Profit*, delle sperimentazioni cliniche (a cui è affidato il compito di ricezione e gestione degli *Investigational Medicinal Products* (IMPs) sia esso Farmaco o Dispositivo Medico oggetto di indagini e studio), nonché fornisce il suo *know how* sia a livello della Segreteria Tecnico-Scientifica del Comitato Etico che come componente/responsabile dell'Osservatorio Regionale della sperimentazione clinica;
- nel mondo clinico, come **Farmacista ricercatore**, affianca il ricercatore nello sviluppo e conduzione di progetti e per promuovere studi osservazionali di *Real Life/Real World*, studi nei quali il sistema sanitario nutre grandi aspettative e speranze in quanto trasversali su moltissimi ambiti di pratica ospedaliera come: appropriatezza, farmacovigilanza, farmacoepidemiologia, etc.

Alla luce dell'importanza del ruolo del farmacista in questi ambiti, è stato effettuato un virtuoso percorso nazionale di alta specializzazione in sperimentazione clinica, che ha portato a incontri itineranti, webinar, sessioni nei congressi nazionali, e FAD, fino ad arrivare a un manuale di alta specializzazione, che ha l'obiettivo di dare un forte contributo a tutti i colleghi che si avvicinano alle sperimentazioni cliniche e offrire importanti spunti di riflessione e di modalità operative standard, ai colleghi che già operano nel settore. Il manuale è ambizioso, vuole essere un punto di riferimento a livello nazionale sull'attuale panorama delle sperimentazioni cliniche, dando una visione d'insieme completa sul tema e affrontando in modo dettagliato ed approfondito tutte le tematiche inerenti tale mondo. Il manuale dà ampio risalto alla parte normativa, relativa al Nuovo Regolamento (UE) n. 536/2014, alla Legge Lorenzin n. 3/2018 e ai Decreti attuativi, alla normativa riguardante le sperimentazioni cliniche dei galenici e radiofarmaci, ai dispositivi medici secondo il Regolamento (UE) n. 745/2017, soffermandosi sia su ambiti specifici, quali i Requisiti per essere accreditati centri di Fase I (Det. AIFA n. 809-2015), sia su gli aspetti logistici e i percorsi standard per una corretta gestione degli *Investigational Medicinal Products* (IMP). La seconda parte del manuale è relativa alla ricerca, fornisce basi biostatistiche per la realizzazione di studi sperimentali, con un focus sul *Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology* (*Strobe statement*) e *Real World Evidence*, fino ad arrivare ad una dettagliata gestione e progettazione della sperimentazione clinica *No Profit*.

Il Manuale può essere quindi inteso come uno strumento metodologico unico nel suo genere, offrendo tutte le indicazioni necessarie per poter conoscere e migliorare il percorso formativo del farmacista ospedaliero e territoriale, contribuendo a dare impulso ad un continuo miglioramento della qualità delle cure, sperando possa arrivare nel cuore delle istituzioni nazionali e portando ad una sempre più prolifica collaborazione tra questi organi ed i professionisti del settore.

Con la collaborazione di:

- *Area Scientifico Culturale Sperimentazione Clinica 2016-2020* – A. Marinozzi, S. Borrione, V. Cola, C. Confalonieri, G. De Luca, S. Ferraiolo, G. Orlando e A. Vergati
- *Area Scientifico Culturale Sperimentazione Clinica 2020-2024* – G. Polito, E. Capone, G. Casini, C. Confalonieri, G. De Luca, R.M. Lobello, M.A. Maselli, A. Maugeri, S. Passacantilli, M. Roperti, M.E. Sellitti e F. Vecchione
- *Area Scientifico Culturale Legislazione Farmaceutica: Ospedale-Territorio 2020-2024* – A. Marinozzi, P. Baldo, F. E. Bernardini, G. Blandini, C. R. Borino, V. Drago, C. Hasa, L. Magnani, M. Peverini, A. Renzetti e A. Zovi

Prefazione

S.E. Campbell Davies, C. Lamesta
Area Giovani SIFO 2016-2024

Senza sperimentazioni cliniche, condotte sui pazienti per verificare l'efficacia degli ultimi ritrovati terapeutici o di nuovi strumenti diagnostici, la ricerca non può andare avanti, specie se gli studi clinici non sono condotti con rigore e con un numero sufficiente di pazienti. Più nello specifico della ricerca clinica, risulta difficile analizzarne le dinamiche senza contestualizzarla nella più generale situazione del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Questo aspetto non appare assolutamente irrilevante per l'efficienza di un settore quale quello della ricerca clinica, che richiede standard di qualità sempre più elevati, così come sempre maggiori competenze professionali e disponibilità di tempo da parte del personale sanitario. 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, da qui nacque l'idea di noi giovani di approfondire l'attività di ricerca e sperimentazione del farmacista ospedaliero contribuendo alla realizzazione di un corso di alta specializzazione.

Un corso itinerante per l'Italia, che ha visto il costruire e successivamente il realizzarsi un progetto ambizioso, ossia il "Farmacista di Ricerca" e il "Farmacista Ricercatore", fornendo così conoscenze e preparazione ai soci SIFO, mediante sessioni teorico e pratiche. Le sperimentazioni cliniche, il cui scopo è quello di dimostrare mediante il metodo scientifico la validità di una terapia in grado di prevenire una malattia, migliorare una diagnosi o un trattamento o migliorare la qualità della vita, sono anche riconosciute come un ottimo strumento didattico per i giovani colleghi in formazione. Poiché, ogni professionista che si occupi di ricerca deve avere ben presente che gli interessi del paziente e l'avanzamento della medicina devono rappresentare gli obiettivi di primaria importanza nella conduzione di uno studio clinico.

In questo modo, **l'Area Giovani 2016-2020 ha rivolto lo sguardo ai soci più giovani per aiutarli a inserirsi e a farsi strada nel mondo della ricerca e sviluppo dei farmaci.** È proprio da questo cambiamento culturale che, **l'Area Giovani 2020-2024 vuole creare un concetto completamente nuovo del giovane farmacista ospedaliero mettendo in evidenza il ruolo che gioca non solo nell'educare il paziente ma anche nel creare un servizio che pone al centro i "1000 volti" della nostra professione, inserendo la ricerca come parte fondamentale della normale pratica quotidiana.**

Negli ultimi anni, la ricerca ha messo in campo nuove conoscenze in scien-

ze biomediche, farmaceutiche apportando enormi informazioni e nuove tecnologie disponibili per i giovani farmacisti che continueranno ad esplorare ed imparare. **Il manuale offrirà nuove opportunità e prospettive alla professione garantendo al Farmacista di ricerca di mantenere il suo ruolo chiave nei modelli e sistemi innovativi, dinamici di assistenza sanitaria ed erogazione dei servizi sanitari in cui è coinvolto e al Farmacista ricercatore leggere, interpretare, dimostrare e promuovere le evidenze scientifiche indispensabili per una corretta, etica e appropriata gestione della salute e del paziente.**

Con la collaborazione di:

- *Area Giovani SIFO 2016-2020*: S.E. Campbell Davies, G. Bagaglini, F. Brera, C. Cannizzo, C. Confalonieri, M. De Fina, F. Decannas, M. Del Pizzo, C. Lamesta, R. Langella, C. Lodovichi, C. Marella, N. Nigri, C. Procacci, E.M.F. Tempesta.
- *Area Giovani SIFO 2020-2024*: C. Lamesta, D. Bazzani, E. Belvedere, S. Berlinghini, D. Cambareri, Y. Cau, A. D'Avino, M. Del Pizzo, C. Della Costanza, F. Decannas, G.B. Di Nardo, M. S. Giurin, C. Crespini, A. Salierno, A. Staiano.

Introduzione ed Obiettivi

a cura dei Responsabili Scientifici

P. Polidori, A. Marinozzi, R. Langella

La realizzazione del presente Manuale, di Alta Specializzazione, vuole essere l'espressione di un percorso formativo di alto spessore professionale, intellettuale e normativo, la cui scintilla progettuale è nata nella Sessione Congressuale delle Sperimentazioni Cliniche nel XXXVIII Congresso Nazionale SIFO 2017 a Roma, con Tutor **Barbara Meini** e relazione di **Andrea Marinozzi** (Responsabile in SIFO ASC Sperimentazione Clinica), dal titolo **"Il Farmacista di Ricerca e il Farmacista Ricercatore – Istruzioni per l'Uso"**. La Sessione e la presentazione in particolare, hanno destato e suscitato da subito un grande interesse nella Società Scientifica ed in tutti i *stakeholders* presenti, in particolare:

- da parte del Direttivo SIFO nella persona di **Piera Polidori**, che essendo anche membro del direttivo dell'EAHP, ha visto la necessità ed opportunità di intraprendere un percorso formativo in ambito Nazionale con uno sguardo Europeo, per l'istituzionalizzazione e formazione di queste due figure altamente specializzate e professionalizzanti la categoria;
- da parte dell'Area SIFO Giovani, nella persona di **Roberto Langella**, un ambito, in cui l'energia intellettuale e fisica mixata con la volontà di crescere e formarsi, insite nella parte giovane della nostra Società Scientifica, se opportunamente coltivate, istruite e professionalizzate, potevano essere fonte e matrice di promozione e gestione di ricerca scientifica a 360 gradi, in tutti gli ambiti dove il Farmacista Ospedaliero e Territoriale operano.

L'idea Progettuale, mista a passione e amore verso la nostra Professione e la SIFO, catalizzate dalla generosità di tutti e tre di *"buttare il cuore oltre l'ostacolo, sempre e comunque"*, ha fatto sì che al XXXIX Congresso Nazionale SIFO 2018 Napoli si è istituzionalizzato ed iniziato, nella Sessione delle Sperimentazioni Cliniche un percorso di **Alta Specializzazione SIFO in Sperimentazione Clinica, dal titolo proprio "Il Farmacista di Ricerca e il Farmacista Ricercatore – Istruzioni per l'Uso"** di alto spessore professionale e formativo che si sviluppato ed espletato:

- nelle Sessioni Congressuali sulle Sperimentazioni Cliniche dei Congressi SIFO successivi: Genova 2019, Firenze (via Web 2020), Roma 2021;
- 6 Convegni Nazionali itineranti (3 residenziali: Roma 2019, Milano 2019 e Bari 2020; 3 via webinar: exBologna 2021, exTorino 2021 e exPalermo 2021;
- una FAD Nazionale della durata di 7 mesi (la FAD che ha avuto più adesioni ed iscritti nella storia della SIFO).

È un progetto editoriale di formazione ed aggiornamento complesso, importante e altamente professionalizzante, finanziato attraverso il coinvolgimento di circa 60 Aziende specializzate, provenienti sia dal mondo del Farmaco che del Dispositivo Medico, nel quale la Società Scientifica, ha avuto l'opportunità di poter far partecipare *stakeholders* ed eccellenze nell'ambito della Ricerca Clinica Nazionale ed Internazionale, nell'ambito della SIFO, delle Istituzioni (AIFA, ISS, Ministero...), Universitarie, di altre Società Scientifiche (FADOI, GIMBE...) e di altre Professioni (Clinici, Ricercatori, Statistici, Infermieri...), facendo emergere ed evidenziando il valore professionale ed istituzionale del farmacista ospedaliero e territoriale delle Aziende Sanitarie nella Sperimentazione Clinica a tutto campo.

La realizzazione di un'opera editoriale a conclusione di questa grande, complessa e lunga progettualità è fondamentale ed indispensabile per fissare tutti i temi e argomenti trattati. Ha l'ambizione appunto di essere un'opera tangibile dei tanti sacrifici messi in campo, delle tante informazioni erogate, un riferimento necessario, utile e pratico di supporto alle figure del Farmacista di Ricerca e al Farmacista Ricercatore, riportando ed approfondendo, tutte le norme, gli argomenti e i temi trattati, coinvolgendo il più possibile tutti i relatori e docenti che sono stati protagonisti durante le varie attività progettuali, dividendosi in quattro Macro aree di seguito descritte:

- **La Sperimentazione Clinica in SIFO nell'ambito Regionale, a cura dei Segretari Regionali e Consiglieri SIFO Anno 2020-2024.** In cui vengono dettagliate tutte le attività scientifiche, formative e progettuali delle Segreterie SIFO Regionali con l'intento di essere una finestra di confronto-visibilità professionale e occasione-opportunità di stimolo e crescita nel fare e promuovere ricerca in modo sistemico e capillare in ambito Regionale.
- **Modulo I: Farmacista di Ricerca.** In cui vengono elencati e aggiornati, fino al momento della stampa, tutti gli aspetti Normativi, Gestionali, Organizzativi nell'ambito in cui questa figura opera, dando anche un taglio pratico di realizzazione ed esempi di eccellenze ed organizzazioni in ambito Nazionale.
- **Modulo II: Farmacista Ricercatore.** In cui vengono forniti, dettagliati ed indicati tutti gli strumenti statistici e metodologici necessari per fare, leggere e promuovere la ricerca clinica in particolare negli ambiti dove tale figura è protagonista e può esprimere la sua valenza culturale, professionale e scientifica.
- **Modulo III: Ricerca No Profit.** In cui si è voluto rafforzare tutta la potenzialità progettuale e di fare ricerca espressa nel Modulo II, fornendo ulteriori spunti scientifici, metodologici e progettuali, per sviluppare ricerche più strutturate e consistenti che possono essere anche fonte e promozione di lavori, progetti e ricerche Nazionali ed Internazionali.

La Sperimentazione Clinica in SIFO nell'ambito Regionale

a cura dei Segretari Regionali e Consiglieri SIFO
Anno 2020-2024

Prefazione

a cura dei Tutor Scientifici U. Trama e A. Vercellone

La sperimentazione clinica deve essere intesa essenzialmente come strumento per la tutela della salute del cittadino e dunque, come tale, rappresenta sia obbligo professionale per tutti gli operatori sanitari sia un imperativo morale per le finalità che una società scientifica come la SIFO si propone.

Infatti, per estensione, anche la ricerca clinica sui farmaci può essere considerata come uno dei modi che i professionisti sanitari hanno per mettere in pratica quanto definito dall'art. 32 della Costituzione italiana che definisce il diritto alla salute, come diritto del singolo e come interesse della collettività per promuovere la salute dell'intera popolazione, che corrisponde a quanto si propone la ricerca scientifica nel suo obiettivo ultimo di creare beneficio per le persone coinvolte nella ricerca e poi, di conseguenza, per tutte le persone che potranno godere dei risultati derivanti dall'avanzamento delle conoscenze. La ricerca clinica sui farmaci è un *asset* fondamentale per il Servizio Sanitario Nazionale ed il sistema economico. La partecipazione ad attività di ricerca clinica controllata si traduce in benefici importanti per tutti gli attori coinvolti:

- per i pazienti arruolati negli studi clinici, cui viene offerta la possibilità di trattamenti potenzialmente innovativi con grande anticipo rispetto alla loro disponibilità generale;
- per le aziende sanitarie che ospitano centri sperimentali in quanto godono di un miglioramento della qualità dell'assistenza sanitaria nonché di una notevole crescita professionale del personale coinvolto (sperimentatori, medici, farmacisti, infermieri di ricerca, *trial manager* ed altri);
- per la ricerca clinica indipendente, la cui diffusione è facilitata nelle strutture che gestiscono elevati volumi di sperimentazione clinica controllata sponsorizzata;
- per il Sistema sanitario, che diviene destinatario di risorse economiche, in quanto l'erogazione dei farmaci sperimentali e di controllo somministrati ai pazienti arruolati nei *trial* clinici, e tutte le numerose prestazioni diagnostiche ed analisi di laboratorio che vengono eseguite durante le sperimentazioni, sono interamente a carico delle aziende sponsor;
- per la Comunità intera, sia in termini di utilità sociale per l'allungamento della vita media ed il miglioramento della qualità della vita generale nella popolazione che lo sviluppo di nuovi farmaci può determinare sia in termini di opportunità di crescita per gli operatori e nuove opportunità di occupazione.

La ricerca clinica è dunque un motore di sviluppo economico e sociale per il Paese. Pertanto in questo momento di mutato scenario internazionale diventa determinante l'elaborazione di una nuova strategia di supporto per le attività di sperimentazione clinica, centrata sulla necessità di riforme strutturali anche del sistema regionale, al fine di scongiurare il rischio di essere esclusi dai circuiti internazionali della ricerca realmente innovativa. Le evoluzioni normative e regolatorie apportate dall'introduzione del Regolamento Europeo n. 536/2014 se supportate da interventi organizzativi e di *governance* costituiscono infatti importanti opportunità di sviluppo per il nostro SSN. È fondamentale mettere in atto tutte le strategie efficaci volte a garantire attrattività, competitività e innovazione:

- garantire tempi e costi di avvio degli studi clinici compatibili con la competizione internazionale, adeguando il quadro regolatorio e legislativo;
- potenziare i centri sperimentali, con un adeguato organico di personale dedicato alla ricerca clinica (*farmacista di ricerca, data manager, study coordinator...*), migliorandone l'organizzazione e la capacità di arruolare un numero elevato di pazienti;
- promuovere la presenza di reti per patologia e di collaborazione tra i Centri di ricerca;
- promuovere e potenziare la formazione del personale dedicato alla ricerca;
- migliorare l'accesso all'innovazione, con strategie di forte digitalizzazione dei centri di ricerca e l'adozione delle tecnologie innovative che saranno i driver di valore futuro, anche dal momento che questo ambito rappresenta uno degli assi strategici attorno ai quali si sviluppa il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza.

Emerge la necessità urgente di una forte alleanza fra politica, istituzioni, operatori del mondo della salute ed industria farmaceutica per creare le condizioni affinché la ricerca clinica nel nostro Paese si esprima in maniera efficiente nel competitivo panorama internazionale.

In questo panorama, il farmacista del SSN ricopre un ruolo fondamentale in quanto parte integrante dei Comitati Etici, come previsto dalla normativa vigente in materia (Decreto del Ministero della Salute 8 febbraio 2013) e, per questo motivo, pienamente coinvolto nell'essere garante etico del primato del bene della persona, della libertà della ricerca scientifica, della protezione della persona nella sua dignità e integrità, della massimizzazione di benefici e della minimizzazione di rischi, del rispetto per l'autonomia e del consenso informato, della protezione della *privacy* e della riservatezza dei dati personali, della tutela delle persone vulnerabili, dell'equo accesso alle cure e del rifiuto di ogni forma di discriminazione.

Quindi, il farmacista del SSN membro di un Comitato Etico ha il dovere

di valutare rigorosamente, di concerto con le altre professionalità coinvolte nei CE, la validità metodologica ed i requisiti dei ricercatori e dei siti di sperimentazione per le sperimentazioni cliniche su farmaco e sui dispositivi medici. Inoltre, è anche attore principale per la valutazione degli usi *off-label* (Legge n. 94/1998) e per il c.d. "uso compassionevole" (D.M. 7 settembre 2017): percorsi indispensabili per garantire prima dell'approvazione l'accesso al farmaco a pazienti affetti da malattie rare o per le quali non è stato ancora individuato un percorso terapeutico efficace.

Tuttavia, la ricerca clinica su farmaci o sui dispositivi medici non è il solo tipo di attività tramite la quale il farmacista può dare il proprio apporto alla ricerca. Infatti, nell'ottica più ampia della organizzazione dei percorsi terapeutici e del buon utilizzo del bene farmaceutico con la conseguente giusta allocazione della risorsa economica, il farmacista è anche impegnato nella promozione di quegli studi che utilizzano i *Real World Data*, che sempre più si stanno dimostrando una importante fonte di preziose informazioni a disposizione per la ricerca scientifica.

È, quindi, tenendo ben presente questi principi che sono state messe in campo le attività di informazione e formazione a cura delle Segreterie Regionali SIFO, grazie anche in alcuni casi alla collaborazione e al supporto dell'Area Scientifica dedicata, in modo da dotare tutti i colleghi di una "cassetta degli attrezzi" per tutti gli aspetti legati alla ricerca clinica, ma soprattutto per stimolare in ognuno la volontà di impegnarsi attivamente anche in questo campo.

Segreteria SIFO Regione ABRUZZO E MOLISE

Segretario: F. Santoleri

Consigliere: F. Simiele

Coordinatore di Area Scientifica della Farmacoutilizzazione: Felice Simiele

Collaboratore di Area Scientifica della Farmacoutilizzazione: Fiorenzo Santoleri

Membro del CURF: Alberto Costantini

Collaboratore alle Aree di Farmacoutilizzazione, Farmacovigilanza, Gas Medicinali:

Alessia Romagnoli

Collaboratore Area Radiofarmacia: Manlio Mascia

Attività formative svolte negli anni 2017 – 2018 – 2019 – 2020– 2021 – 2022

Approfondimenti in area di Radiofarmacia:

4 aprile 2022

Ruolo del Farmacista in Medicina Nucleare

Convegni in area di Farmacoutilizzazione:

27 – 28 maggio 2022

Analisi dei real world data e della real world evidence attraverso l'uso degli indici di farmaco-utilizzazione

31 dicembre 2021

Gestione del paziente con emofilia e modalità di accesso alle nuove terapie in Regione Abruzzo

10 novembre 2021

Gli indici di farmacoutilizzazione - applicazione nel real-world in Emofilia

22 – 29 settembre 2021

Gli indici di farmaco-utilizzazione – applicazione nel real world biologici

30 giugno 2021

Gli indici di farmacoutilizzazione: applicazione nel real-world oncologia

18 settembre 2020

Interregionale SIFO Marche, Abruzzo e Molise: Farmaci biosimilari: un'opportunità per la sostenibilità del sistema sanitario. Pescara.

9 novembre 2019

Sostenibilità e costi nelle valutazioni della scelta terapeutica nelle MICI. Pescara

7 – 8 novembre 2019

La gestione della cronicità: modelli di analisi delle prescrizioni farmaceutiche come base per l'ottimizzazione del percorso di cura

24 – 25 maggio 2019

Analisi dei Real World Data e della Real World Evidence attraverso l'uso degli indici di farmaco-utilizzazione.

14 dicembre 2018

Analisi dei dati provenienti dalla Real life: confronto sulle modalità di gestione del dato.

24 – 25 maggio 2018

Analisi dei Real World Data e della Real World Evidence attraverso l'uso degli indici di farmaco-utilizzazione.

26 – 27 maggio 2017

Aderenza al trattamento e analisi dei dati nel real world setting: valutazioni di farmaco-utilizzazione.

Progettualità in essere

Studio multicentrico nazionale retrospettivo farmacologico non interventistico: "ADA_ETA_BIO2021: Analisi di farmacoutilizzazione su biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: aderenza, persistenza, switch e costi in real life. Focus di confronto tra originator e biosimilari, terapia orale e parenterale".

Progettualità concluse

1. Studio multicentrico nazionale retrospettivo farmacologico non interventistico: "Aderenza, persistenza ed efficacia di dasatinib e nilotinib nel trattamento di pazienti affetti da leucemia mieloide cronica in fase cronica".
2. "Aderenza, persistenza ed efficacia di nintedanib e pirfenidone nel trattamento di pazienti affetti da fibrosi polmonare idiopatica".

Evidenza prodotta

1. Santoleri F, Ranucci E, La Barba G, Colasanto I, Scaldaferri M, Cattel F, Federici F, Rossi C, Di Biagio K, Scortechini AR, Musicco F, Torquati G, Frazzetto A, Vozza A, de Rosa C, Lanzillo R, Monteverde M, Luciano L, Pane F, Pasquazi A, Celeste MG, Cantonetti M, Franceschini L, Rizzo M, Costantini A. Adherence, persistence and efficacy of dasatinib and nilotinib in the treatment of patients resistant or intolerant to imatinib with chronic myeloid leukemia in chronic phase: an Italian multicenter study over two years in real life. *Curr Med Res Opin.* 2021 Mar;37(3):477-481.
2. Santoleri F, Auriemma L, Spacone A, Marinari S, Esposito F, De Vita F, Pe-tragnani G, Di Fabio C, Di Fabio L, Costantini A. Adherence, Persistence, and Effectiveness in Real Life. Multicenter Long-Term Study on the Use of Pirfenidone and Nintedanib in the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Pharm Pract.* 2021 Apr 21:8971900211008625.

Attività scientifiche prodotte

- Romagnoli A, Santoleri F, Costantini A. The impact of COVID-19 on chronic therapies: the Pescara (ASL) local health authority experience in Italy. *Curr Med Res Opin.* 2021 Dec 10:1-6.
- Santoleri F, Romagnoli A, Costantini A. Adherence and persistence in the use of statins and ezetimibe over 8 years in a real-life study. *Curr Med Res Opin.* 2021 Sep 29:1-6.
- Romagnoli A, Santoleri F, Costantini A. Drug utilisation pattern over 3 years in the real-world treatment of type II diabetes. *Int J Clin Pract.* 2021 Mar 2:e14120.
- Romagnoli A, Santoleri F, Costantini A. Adherence and persistence analysis in patients treated with double antiplatelet therapy (DAPT) at two years in real life. *Patient Educ Couns.* 2021 Jan 12:S0738-3991(21)00005-7.
- Santoleri F, Lasala R, Ranucci E, Rocchi M, Pulini S, Morelli AM, Spadano A, Costantini A. Adherence to and effectiveness of lenalidomide after 1 year of treatment in a real world setting. *J Oncol Pharm Pract.* 2020 Dec 22:1078155220980807.
- Romagnoli A, Santoleri F, Costantini A. Adherence and persistence analysis after three years in real-life of inhalation therapies used in the treatment of COPD. *Curr Med Res Opin.* 2020 Nov 3:1-7.
- Santoleri F, Romagnoli A, Costantini A. Real-life adherence in capecitabine therapy using two analysis methods and persistence after 6 months of treatment. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;1078155220949634.
- Romagnoli A, Santoleri F, Costantini A. Long-acting injectable vs oral antipsychotics: Adherence, persistence and switching over three years of real-life analysis. *Curr Clin Pharmacol.* 2020.
- Santoleri Fiorenzo, Romagnoli Alessia, Costantini Alberto. Adalimumab and etanercept adherence, persistence and switch in the treatment of psoriatic arthritis: 10-year real-life analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2020 Jan;19(1):93-97.
- Santoleri F., Romagnoli A., Costantini A. Use and costs of originator and biosimilar erythropoiesis- stimulating agents in the treatment of chemotherapy-induced anemia: real-world evidence from an Italian hospital. *Future Oncology* 2019 15:1, 45-51
- Santoleri F, Lasala R, Logreco A, Ammazalorso A, Fantacuzzi M, Amoroso R, Costantini A. Time factor in antiretroviral adherence: analysis of adherence to single-tablet regimens versus multipletablet regimens over a 5-year period. *Drugs Ther Perspect*, 34, 263–268 (2018);
- Santoleri F, Lasala R, Logreco A, Ranucci E, Costantini A. Using a treatment diary to improve the medication adherence in patients with chronic myeloid leukaemia. *J Oncol Pharm Pract.* 2018 Jan 1:1078155218759184.

Segreteria SIFO Regione BASILICATA

Segretario: F.A. Di Cuia

Consigliere: M.C. Galizia

Nel 2021 la Segreteria Regionale della Basilicata ha organizzato, insieme alla Puglia, un corso ECM patrocinato da SIFO in Videoconferenza dal titolo *La comunicazione in Sanità: punti di incontro e di divergenza tra il "parlare" e il "narrare"* svoltosi venerdì 26 marzo 2021 alle ore 14.30.

L'incontro ha visto la partecipazione di molti soci SIFO con l'obiettivo di mettere in collegamento tra loro i diversi *setting* in cui la comunicazione è determinante per standardizzare i percorsi di qualità e dare informazioni sulla migliore modalità di relazionarsi per dare salute, focalizzando l'attenzione all'oncologia.

Prendendo spunto dalle istanze pervenute da parte di molti Soci è in programma nel prossimo futuro l'organizzazione di un evento formativo da svolgersi nella città di Matera con la partecipazione delle Segreterie delle Regioni limitrofe (Puglia, Calabria, Campania) sul tema dei dispositivi medici in seguito all'entrata in vigore del nuovo regolamento europeo e delle novità introdotte sul tema.

Altro tema sul quale si sta lavorando per l'organizzazione di un evento formativo è quello del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR), che si pone il dichiarato obiettivo di riformare radicalmente il settore della prevenzione, allineandone gli aspetti sanitari, ambientali e climatici, nonché di rafforzare i *setting* territoriali per la presa in carico e la cura delle persone, atteso che la pandemia ha evidenziato che le Regioni meglio strutturate sul versante territoriale hanno reagito alla emergenza pandemica con maggiore efficacia e appropriatezza di interventi.

L'obiettivo del Corso è quello di focalizzare la propria attenzione su tematiche chiave necessarie per il miglioramento dei processi e dei percorsi ospedalieri e territoriali quali: Sanità Digitale, gestione dell'Emergenza urgenza e soprattutto quello di evidenziare soluzioni finalizzate al miglioramento del benessere organizzativo.

Tutto questo è in fase di progettazione con il coinvolgimento dei nostri soci e si spera di renderli attuabili entro la fine di questo anno 2022.

Segreteria SIFO Regione CALABRIA

Segretario: F. Urso

Consiglieri: A.E. De Francesco, D. Labate

Referente Qualità Regionale: Brunella Piro – Dirigente Farmacista ASP Cosenza

Referente SIFOWeb: Maria Roberta Garreffa

Referente SSFO: Domenica Costantino

La Calabria è stata la prima regione, insieme ad Emilia-Romagna e Liguria, ad intraprendere il percorso di certificazione di qualità delle Segreterie Regionali e a conseguire tale risultato nel 2014. Il Segretario Regionale Calabria fa parte del gruppo di aggiornamento della documentazione di sistema qualità delle segreterie stesse.

Il progetto, che era stato avviato nel 2013 con la prima riunione di staff dei membri delle segreterie regionali, ha avuto come obiettivo il raggiungimento di standard qualitativi certificabili per i processi delle segreterie regionali. Dopo una serie di incontri di lavoro frontali, in cui sono state analizzate le attività e la definizione delle procedure e degli indicatori di monitoraggio, è stato concluso il processo certificativo.

La Segreteria Regionale ha sempre manifestato una particolare attenzione verso gli Specializzandi in Farmacia Ospedaliera, fin dal 2016 ha finanziato ogni anno, attraverso l'utilizzo dei Fondi Regionali, dei *voucher* per l'iscrizione al Congresso Nazionale SIFO.

Inoltre la Segreteria Regionale è molto attiva per quanto riguarda l'interazione con le Istituzioni Regionali. Nel 2021 il Segretario Regionale è stato audito in Commissione Sanità in Consiglio Regionale, dove ha esposto le varie problematiche della Farmaceutica, che rappresenta la seconda voce di spesa del bilancio regionale, subito dopo il Personale.

Il Referente SIFOWeb Regionale si occupa dell'aggiornamento della Pagina web, interfacciandosi ed interagendo con la Redazione SIFOWeb Nazionale.

L'obiettivo dell'aggiornamento costante della sezione Calabria del sito è quello di rendere facilmente fruibili le informazioni di maggiore interesse per i professionisti del settore farmaceutico afferenti alle strutture del SSN.

La pagina è stata resa funzionale e di rapida consultazione, poiché suddivisa per aree tematiche in "Comunicazioni" (avvisi di particolare rilievo per i soci SIFO), "Attività" e "Normativa".

La sezione dedicata alle "Attività" contiene tutti gli eventi alla cui organizzazione la Segreteria Regionale SIFO ha partecipato attivamente, patrocinati SIFO o SIFO-Provider. Dal 2016 ad oggi, tra seminari, corsi, convegni e webi-

nar, sono stati organizzati complessivamente 33 eventi, tutti importanti occasioni per affrontare vari argomenti di estremo interesse per la professione, per confrontarsi tra colleghi e scambiare le proprie esperienze, offrendo spunti di riflessione e crescita professionale.

La sezione "Normativa" è un'area curata con particolare attenzione, poiché dedicata alla normativa regionale relativa a leggi regionali/regolamenti/note regionali riguardanti la Farmaceutica.

In essa sono presenti tutti i Decreti del Commissario ad Acta emanati per regolamentare le attività che riguardano i servizi di Farmacia Ospedaliera e Territoriale in ambito regionale. Tutti i documenti (oltre 150) sono suddivisi per anno e per aree di interesse; ad esempio sono stati raggruppati in un unico archivio tutti i provvedimenti riguardanti i Centri Prescrittori autorizzati nella nostra regione per la diagnosi e cura di patologie specifiche, così come sono stati inseriti in apposita sezione i DCA relativi agli aggiornamenti del Prontuario Terapeutico Regionale e dell'Accordo Quadro dei farmaci A-PHT, il quale ha rappresentato uno strumento indispensabile per l'approvvigionamento dei farmaci delle Aziende Sanitarie ed Ospedaliere della Calabria.

Obiettivo del lavoro svolto in questi anni è il costante aggiornamento della pagina al fine di fornire un importante supporto tecnico ai Dirigenti Farmacisti del SSN, semplificando l'accesso ad informazioni essenziali per il corretto svolgimento della professione nell'ambito della nostra regione. I soci SIFO Calabria sono infatti costantemente aggiornati e viene loro inviata una segnalazione ad ogni aggiornamento della sezione.

Risultano applicati gli Adempimenti *Privacy*, che sappiamo ormai rivestono una grande importanza.

C'è una continua e sempre proficua collaborazione con la Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera dell'Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro. Oltre all'interazione continua, vengono organizzati degli incontri periodici allo scopo di potersi confrontare nell'interesse comune di fornire agli Specializzandi in Farmacia Ospedaliera la miglior formazione possibile. A tale scopo, viene trasmesso ai *tutor* il Manuale redatto da SIFO nell'ultima versione disponibile.

La Regione Calabria ha recitato un ruolo importante in FARMAPER, Progetto Nazionale SIFO interamente autofinanziato, svolto in collaborazione con la Scuola di Direzione Aziendale dell'Università Bocconi, che vede la partecipazione di 6 soci SIFO della Regione Calabria. Il progetto aveva lo scopo di costruire un sistema di performance management per lo sviluppo della farmacia e del farmacista nelle aziende sanitarie ed ospedaliere, partendo dalla mappatura del valore prodotto da SIFO, per poi proseguire con i successivi obiettivi, tra cui ridefinire l'identità della Professione e della Farmacia ospeda-

liera e territoriale, per poi arrivare a valorizzare il ruolo sanitario del Dirigente Farmacista SSN.

La Calabria si è fatta portavoce, insieme agli altri Segretari Regionali del quadriennio 2016-2020, di una richiesta al Consiglio Direttivo per affrontare il problema delle indisponibilità dei farmaci.

Questo fenomeno delle “indisponibilità”, distinto dalle “carenze” (censite sul portale AIFA), frutto di distorsioni della catena distributiva, si somma di fatto a queste e costituisce complessivamente l’irreperibilità dei farmaci.

La SIFO, su proposta delle Segreterie Regionali, ha deciso di avviare un progetto denominato “DruGhost” che prevede di attivare ed alimentare un database nazionale delle indisponibilità dei farmaci al fine di mappare e quantificare un fenomeno che viene percepito come importante, condividere con AIFA le segnalazioni in esso contenute e mettere in rete con tutte le strutture del SSN uno strumento che potrà essere molto utile anche per “convalidare” e “valutare” i fornitori nelle procedure di gara.

Nel Gruppo di lavoro la Calabria recita una parte fondamentale in quanto il Coordinatore Nazionale del Progetto è il Segretario Regionale 2016-2020 e 2020-2024.

Il Progetto è stato portato avanti in partnership con AIFA, ed è infatti presente un link a DruGhost proprio sul portale AIFA nella sezione dedicata alle carenze dei farmaci.

Al progetto si è poi unita Egualea – Industrie Farmaci Accessibili, con il cui contributo si è provveduto a finanziare una borsa di studio per uno specializzando in Farmacia Ospedaliera dedicato al Progetto.

Il Database è stato poi modificato in modo che all’atto dell’inserimento di una indisponibilità di un prodotto distribuito da una ditta facente parte del Consorzio Egualea, alla stessa venga notificato l’inserimento dell’indisponibilità.

La Segreteria Regionale punta molto al coinvolgimento dei Soci: in quest’ottica, sfruttando le innovazioni tecnologiche e le piattaforme telematiche messe a disposizione dalla Segreteria Nazionale, si svolgono Assemblee Regionali ogni 2-3 mesi, in modo da ampliare le occasioni di confronto tra i soci calabresi.

Segreteria SIFO Regione CAMPANIA

Segretario: P. Maiolino

**Consiglieri: M.N. Diana, M. Fabbrocini, A. Lalli, M. Mercaldo,
M. Scarpatò, P. Zuppardi**

Dal settembre 2020, il Consiglio Regionale SIFO Campania si è riunito 15 volte, dedicandosi alla promozione e realizzazione di numerose idee, passando da progetti editoriali, ad eventi formativi, ad iniziative di comunicazione. Il lavoro svolto e le prospettive future sono state, inoltre, presentate nel corso della prima Assemblea Regionale SIFO Campania, svoltasi il 2 dicembre 2021.

Per quanto ai progetti editoriali, sono stati presentati dal Consiglio Regionale SIFO Campania ed approvati dal Consiglio Direttivo SIFO nazionale:

1. Progetto **Ca.R.A. Regione Campania Rheumatoid Arthritis**, che si propone l'ambizioso obiettivo di valutare i costi totali dei pazienti affetti da Artrite Reumatoide in Regione Campania, abbandonando la logica dei "silos", al fine di poter valutare complessivamente il costo della patologia;
2. Progetto **Speed Info**, il cui fine è fornire, tramite un'unica pagina web regionale, informazioni relative a: punti di erogazione diretta di farmaci, dispositivi medici, presidi e nutrizioni; orari e giorni di apertura al pubblico; tipologia di Farmaci, DM, presidi e nutrizioni erogati.
3. Progetto **VaccinNazione Campania**, con l'intento di valutare la copertura vaccinale della Regione Campania 2019/2020, identificare per quali vaccinazioni la copertura non ha ancora raggiunto gli obiettivi posti dal PNPV, realizzare strategie per sensibilizzare la popolazione e gli operatori sanitari sull'utilità delle vaccinazioni e sulla loro importanza nella prevenzione delle malattie infettive non eradicabili.

In merito agli eventi di formazione, sono stati organizzati nell'anno 2021 cinque corsi:

1. *Bandi di gara farmaci emoderivati e dispositivi* – Corso interregionale, webinar
L'obiettivo del corso è stato illustrare le modalità di aggiudicazione di una gara, con il supporto di numerosi esempi pratici.
2. *Flussi ministeriali e regionali* – Corso regionale, webinar
La finalità del corso è stata fornire dati corretti di real life che consentissero, attraverso le corrette tecniche di monitoraggio, sia di ricavare informazioni sullo stato di salute della popolazione, sia di programmare gli interventi migliorati dei percorsi in essere.
3. *Giornate di Farmacia Narrativa* – Corso regionale, webinar
Tale iniziativa è nata con l'intento di descrivere uno strumento importante

come la farmacia narrativa, condividere esperienze e ipotizzare possibili scenari futuri per la nostra professione.

4. *Insuline: la gestione tra ospedale e territorio* – Corso interregionale, webinar
Il corso ha rappresentato un'importante occasione di confronto su come costruire un prontuario ospedaliero adatto alle esigenze dei pazienti in fase di ospedalizzazione; gestire la continuità terapeutica dei pazienti diabetici in politerapia; stabilire fabbisogni, ciclo acquisti e gestione fisica delle insuline; impostare protocolli per pazienti diabetici "particolari", quali quelli oncologici.

5. *L'accesso alle cure oncologiche ed onco-ematologiche: dai decreti alla pratica clinica* – Corso regionale, modalità ibrida

L'obiettivo del convegno è stato permettere ai diversi attori coinvolti nell'accesso alle cure di avere una chiara visione del contesto attuale, di tracciare ed intraprendere un percorso unico ed omogeneo, mediante il supporto di direttive Regionali, salvaguardando il paziente e sostenendo il SSR nel rispetto delle regole.

Il Consiglio Regionale SIFO Campania, inoltre, dal dicembre 2020 cura l'edizione di un periodico, **iPharma.zine**, giunto ormai alla sua tredicesima edizione. **iPharma.zine** è un magazine di interesse per i Farmacisti Ospedalieri e Territoriali, che raccoglie i contributi volontari di tutti i colleghi campani: esperienze lavorative, di studio e di ricerca in ambito della Farmaceutica Territoriale ed Ospedaliera. Vengono pubblicati, inoltre, contributi volontari di esperti circa argomenti di interesse per il Farmacista Ospedaliero e Territoriale. All'interno del magazine, inoltre, sono previste delle "Sezioni tematiche" come quella delle Scuole di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, esperienze Covid, RadioFarmacia ed altri argomenti ritenuti attuali per il Farmacista Ospedaliero e Territoriale; al termine del mandato dell'attuale Consiglio Regionale SIFO Campania, nel 2024, sarà prodotta una raccolta cartacea dei Magazine elaborati nel quadriennio e diffusa a tutti i soci Campani.

Numerose sono, infine, le progettualità del Consiglio Regionale SIFO Campania in programma per il 2022 e le proposte per iniziative future: oltre ai corsi già in programma per il 2022 ("*I flussi ministeriali e regionali*" Il edizione; "*Global health evaluation della Sclerosi Multipla: dalla presa in carico del paziente al confronto tra le figure sanitarie ed istituzionali*"), argomenti di grande interesse per successivi sviluppi sono la Radiofarmacia in Regione Campania, la Scrittura Scientifica, la Psoriasi a placche – terapia farmacologica e governo della Spesa, l'attività dei laboratori Umaca e delle UFA nell'ambito della Rete Oncologica Campana, le Malattie rare, l'analisi dei dati e i Dispositivi medici.

Segreteria SIFO Regione EMILIA ROMAGNA

Segretario: A. Marra.

Consiglieri: C. Confalonieri, G. Valentino

Il quadriennio 2020-2024 ha portato alla elezione del nuovo Segretario Regionale SIFO Emilia Romagna (ER) Dott.ssa Anna Marra, già Direttore dell'Unità Operativa di Farmacia Ospedaliera dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara ed ex coordinatrice dell'Area scientifico-culturale SIFO di Farmacovigilanza e dei Consiglieri Regionali SIFO Emilia Romagna Dott. Corrado Confalonieri e Dott. Guido Valentino.

Ad oggi la Segreteria Regionale SIFO ER vuole rappresentare un importante *contact-point* per garantire al socio risposte relative all'attività della Società Scientifica e garanzie dal punto di vista formativo, il tutto atto a garantire al socio stesso confronto e possibili soluzioni ad eventuali problematiche nella realtà lavorativa. I recenti sviluppi rendono necessaria la creazione di una Rete di professionisti promotori attivi di ricerca, sede virtuale di incontro e discussione.

In un contesto segnato dalla pandemia, la Segreteria Regionale SIFO ER, è riuscita a garantire importanti eventi ed occasioni di confronto. Nell'arco dell'anno 2021 viene organizzato un importante evento come FAD Webinar il 23 giugno relativo alla valutazione economica dei programmi sanitari. L'aumento della spesa sanitaria, il continuo sviluppo di nuove tecnologie di diagnosi e cura, la crescita delle aspettative verso il SSN richiedono l'impiego sempre più crescente di risorse. La valutazione economica dei programmi sanitari risponde dunque all'esigenza di sapere se, data l'efficacia clinica, vi sia anche un'efficienza economica. Il Farmacista Ospedaliero non può esimersi da tale valutazione e diventa dunque fondamentale una padronanza dei termini utilizzati e degli strumenti apparenti al mondo dell'*assessment*. L'obiettivo del webinar è stato quello di acquisire le nozioni base e le terminologie utilizzate, come eseguire una valutazione farmaco economica di un farmaco/dispositivo medico e porre le basi per una corretta valutazione delle principali banche dati on line. A fronte di quanto sopra citato sono stati particolarmente preziosi ed apprezzati gli interventi del Dott. Luca Degli Esposti relativo all'impatto economico sulle Politiche Sanitarie e del Dott. Andrea Messori sugli strumenti di farmaco-economia applicata

Quando si affronta il problema dell'AMR, molto spesso si parla di programmi di prevenzione, indispensabili per limitare il fenomeno. La prevenzione infatti è senz'altro un aspetto chiave dell'AMR. Ma nonostante la ricerca recentemente stia tornando a produrre nuovi antibiotici, esiste un problema nella valorizzazione delle nuove molecole e nel riconoscimento dell'investimento di chi le sviluppa.

Il 21 luglio, sempre attraverso modalità webinar, la Dott.ssa Marra ed il Dott. Confalonieri, in qualità di esponenti regionali SIFO, sono stati invitati a prendere parte ad una tavola rotonda organizzata da Motore Sanità "Dal "Cutting Edge" della Ricerca in Antibiotico Terapia al Bisogno di Nuovi Antibiotici, dalla Valutazione del Valore al Place In Therapy Appropriato" con il coinvolgimento di diversi *stakeholders* della Regione Emilia Romagna, momento di importante confronto.

Sempre nel 2021 il Corso di alta specializzazione SIFO in sperimentazione clinica "*Il Farmacista di Ricerca e il Farmacista Ricercatore: istruzioni per l'uso*", ha visto coinvolti la Dott.ssa Anna Marra ed il Dott. Corrado Confalonieri nel corso FAD Webinar rispettivamente sulle tematiche relative alla "*Ricerca No Profit: progettazione, eticità, farmacovigilanza, pubblicazione, scelta delle fonti e bibliografia*" ed allo "*Strobe Statement per gli Studi Osservazionali*". L'evento nazionale ha visto grande partecipazione di tutti i soci coinvolti ed è stato particolarmente coinvolgente portare all'attenzione dei discenti le competenze regionali fino a qui acquisite.

A fine anno (2-4 dicembre 2021) è stato possibile proporre ed organizzare a Rimini un corso inter-regionale in presenza, patrocinato SIFO, con il coinvolgimento tra gli altri, di importanti esponenti quali il Prof. Domenico Motola e il Dott. Roberto Raschetti e la Dott.ssa Marina Maggini in qualità di Relatori. *Evidence-based Health Care* ha dimostrato di poter influenzare tutti gli ambiti dell'assistenza sanitaria grazie all'applicazione delle migliori evidenze scientifiche alla pratica clinica e all'organizzazione dei servizi sanitari. Risulta tuttavia necessaria la capacità di analizzare criticamente i risultati delle ricerche proposte: dalle revisioni sistematiche alle metanalisi e studi osservazionali, fornendo strumenti per una lettura critica degli articoli scientifici, al fine di valutare l'appropriatezza della prescrizione dei farmaci, che rappresenta uno dei compiti più importanti degli operatori del SSN impegnati nel settore dell'epidemiologia e del monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche. L'evento, che ha registrato piena partecipazione da parte dei colleghi di tutta la Regione, è stato strutturato per comprendere i principali aspetti della pianificazione e conduzione degli studi di farmaco-epidemiologia ed analizzare criticamente i risultati di studi pubblicati al fine di identificare i metodi per la conduzione e l'analisi statistica degli studi clinici randomizzati/osservazionali e leggere criticamente e commentare articoli su studi clinici e/o revisioni sistematiche.

L'anno 2022 vede la Segreteria Regionale SIFO Emilia Romagna direttamente coinvolta nell'organizzazione del prossimo Congresso Nazionale "*Clinica, Etica, Managerialità. Costruiamo insieme la salute di domani*" (27-30 ottobre), Bologna, Palazzo della Cultura e dei Congressi, Presidente del Con-

gresso Dott. Alessandro D'Arpino con la Dott.ssa Marra come Presidente del Comitato Scientifico, il Dott. Mauro Mancini Presidente del Comitato Organizzatore ed i Consiglieri Regionali SIFO Dott. Confalonieri e Dott. Valentino coinvolti rispettivamente nel comitato scientifico ed organizzativo. Solo basandoci su valori e processi clinici forti e scientificamente inattaccabili, solo riferendoci ad un'etica professionale cristallina e affidandoci a qualità manageriali effettive e condivise, sapremo trasformare il PNRR in un'opportunità per la salute di domani. Sarà Bologna, città di straordinaria tradizione culturale ed accademica, ad essere sede di questo nostro impegnativo approfondimento.

La ricerca e la formazione continua diventano uno strumento di lavoro quotidiano in un'ottica di programmazione delle attività e strumento funzionale volto ad aumentare l'efficienza del sistema al fine di generare dati che impattino in modo positivo sul Servizio Sanitario Nazionale e Regionale oltre che sulla salute dei cittadini.

Segreteria SIFO Regione FRIULI-VENEZIA GIULIA

Segretario: C. Roni

Consigliere: L. Virdis

Chi siamo

La sezione regionale SIFO Friuli-Venezia Giulia (FVG) conta, a marzo 2022, 55 iscritti, provenienti da tutti e sei gli enti del Servizio Sanitario Regionale: Azienda Sanitaria Friuli Occidentale (AS FO), Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale (ASU FC), Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (ASU GI), IRCCS Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano, IRCCS Burlo Garofolo di Trieste e Azienda Regionale di Coordinamento per la Salute (ARCS).

Gli iscritti sono così distribuiti tra farmacisti ospedalieri, dei servizi farmaceutici territoriali, specializzandi e altre tipologie (farmacisti operanti ad esempio all'interno dell'Azienda Regionale di Coordinamento per la Salute, del Servizio Farmaceutico Regionale, ecc):

Farmacisti	Numero di iscritti
ospedalieri	30
territoriali	5
altro	10
specializzandi	10
Totale	55

Gruppi di lavoro

Nel corso del 2021 la Segreteria Regionale ha promosso l'attivazione di un **gruppo di lavoro** congiunto tra soci SIFO del FVG e del Veneto **sulla classe degli oligonucleotidi antisenso (ASO)**, tuttora in attività.

Obiettivi del gruppo di lavoro:

- approfondimento sulla classe dei farmaci ASO già disponibili sul mercato e in fase di prossima approvazione, identificando attraverso un'analisi della letteratura disponibile sul tema, gli aspetti salienti che interessano l'intera classe o la singola molecola relativamente al meccanismo d'azione, alla sicurezza e alla gestione di questi farmaci;
- approfondimento di due patologie (l'atrofia muscolare spinale per l'area delle malattie rare e l'ipercolesterolemia per l'area delle malattie croniche), sulle quali effettuare un focus con definizione del *place in therapy* delle nuove molecole ASO rispetto alle altre terapie disponibili.

Il progetto, rivolto prevalentemente ai giovani soci, vuole essere un modo per condividere insieme una modalità di lavoro e analisi della letteratura sulle nuove terapie, ed esiterà in eventi formativi/pubblicazioni per i soci SIFO, per poter diffondere quanto emerso dal gruppo di lavoro.

Incontri per i soci

Nel corso del 2021 la Segreteria Regionale ha organizzato due incontri di presentazione del Rapporto Nazionale OsMed 2020 sull'uso dei farmaci in Italia, dal titolo "*Quattro chiacchiere sul Rapporto OSMED 2020*", finalizzati a vedere insieme ai soci i dati principali sull'uso dei farmaci in Italia, con un focus specifico sulla Regione FVG, su come questa si collochi rispetto alle altre Regioni italiane e sulle possibili aree di intervento.

L'evento è stato accolto con entusiasmo dagli iscritti e, per il 2022, è in programma l'organizzazione di altri eventi simili, anche con focus orientato agli esiti clinici oltre che ai consumi, analizzando insieme ad esempio i dati messi a disposizione dal "Sistema di valutazione della performance dei sistemi sanitari regionali" (progetto Bersaglio) della Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa e dal Programma Nazionale Esiti (PNE) dell'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (Agenas).

Eventi ECM

Relativamente all'organizzazione di eventi accreditati ECM, la Segreteria Regionale FVG nel 2021 ha organizzato, in collaborazione con la Segreteria Regionale del Veneto, l'evento webinar "*Dibattiti in dermatologia: approccio multidisciplinare. L'alleanza farmacista SSN e clinico*", patrocinato da SIFO.

Razionale scientifico dell'evento

Le malattie dermatologiche per diffusione e impatto sulla qualità di vita rappresentano una sfida sanitaria che non comprende solo l'impegno clinico ma si allarga alle componenti professionali che possono garantire l'efficienza dell'intero percorso di cura. Fra queste il farmacista del SSN, per i compiti e le responsabilità nei processi di valutazione all'accesso, di approvvigionamento e di gestione del flusso del trattamento (dall'acquisto alla erogazione) rappresenta un protagonista indiscusso. Il percorso didattico, costruito per concentrarsi all'interno dei principali ambienti di cura (enti ospedalieri di riferimento per la dermatologia specialistica, centri di cura per malattie invalidanti e prescrizione di farmaci innovativi) prevede la focalizzazione sulle principali novità in ambito terapeutico dermatologico (malattie invalidanti, psoriasi ecc.) e un ampio dibattito sui percorsi di cura, selezione e accesso alle terapie innovative (in special modo l'utilizzo di farmaci biotecnologici) a carattere multidisciplinare.

Tra i relatori sono stati coinvolti sia clinici che farmacisti operanti in FVG e Veneto, per favorire lo scambio di opinioni, di buone prassi e di problematiche sulla gestione dei pazienti affetti da patologie dermatologiche.

Segreteria SIFO Regione LAZIO

Segretario: E. Scotti

Consiglieri: G. Bagagnini, M. Canonici, M. Cecchi, G. Gambarelli

Nel mese di settembre 2020, con numerose difficoltà legate alla situazione pandemica Covid-19, una nuova "squadra" si mette in gioco per la sezione SIFO LAZIO.

Il 29 settembre 2020 il Dott. Arturo Cavaliere, neo eletto presidente SIFO per il quadriennio 2020-2024, nonché ex Segretario SIFO Lazio per il quadriennio 2016-2020, con lettera ufficiale esprime le proprie congratulazioni alla Dott.ssa Emilia Scotti per il conferimento della carica elettiva di Segretario SIFO Lazio per il quadriennio 2020-2024.

Il numero di soci Lazio è pari a 211 (aggiornamento III trimestre 2021, compresi soci morosi)

Il nostro *team* è pronto a partire per la nuova "avventura", convinti che la collaborazione, la trasparenza, la condivisione siano i giusti "ingredienti" per affrontare e vincere insieme le sfide e che le diverse esperienze e competenze porteranno ad un arricchimento di idee, soluzioni e possibilità, rendendo il percorso più stimolante.

Il nostro punto di forza è il confronto continuo al fine di operare delle scelte condivise, approvate all'unanimità; pertanto cerchiamo di organizzazione

incontri, in presenza o tramite *Web/Meeting*, a cadenza mensile/bimestrale oppure ogni qualvolta si manifesti una necessità.

In tal senso, nel mese di luglio 2021 abbiamo individuato, per scelta diretta, senza dare seguito a manifestazione d'interesse, tre cariche regionali:

- Dott.ssa Alessandra Mecozzi – Referente SIFO Lazio SSFO
- Dott.ssa Martina Canonici - Referente Qualità SIFO LAZIO
- Dott. Marco Cecchi - Referente Sifoweb SIFO LAZIO

Formazione

Nel corso dell'anno 2021, grazie anche alla collaborazione di molti soci, abbiamo coordinato e realizzato diversi progetti di formazione ed aggiornamento professionale scientifico-culturale approvati ed inseriti anche nel PFA ECM Agenas 2021:

- *"Il moderno management multidimensionale della patologia emicranica"* – Corso di aggiornamento a carattere regionale a cura della sezione Regionale SIFO Lazio

FAD webinar - 30 settembre 2021

Responsabili scientifici: *Dott. Luigi Bellante – Dott.ssa Assunta Staiano*

Il Dott. Bellante, promotore del progetto, ha coinvolto in un *focus* multitematico tutti gli operatori sanitari implicati nella gestione della patologia emicranica (MMG, specialisti, farmacisti, ecc.). Tutto questo condiviso con il punto di vista dei pazienti e delle associazioni che li rappresentano.

Obiettivo: alla luce dell'attuale terapia farmacologica per l'emicrania, chiarire le aree di intervento per le forme acute e croniche, approfondendo quali siano i riflessi economico – sanitario e le modalità di accesso ai farmaci, mettendo in evidenza le criticità e le eventuali possibilità di risoluzione.

- *"Il farmacista ospedaliero nella gestione delle terapie oncologiche: le realtà provinciali della regione Lazio"* – *Prospettive per la costituzione di una rete galenica oncologica regionale.*

Corso residenziale - 12-13 novembre 2021

Responsabili scientifici: *Dott. Gabriele Bagolini, Dott.ssa Emilia Scotti, Dott.ssa Gabriella Bonanni*

Un corso altamente professionalizzante, il cui promotore è stato il Dott. Bagolini, con coinvolgimento di diversi *stakeholders* di provenienza sia regionale che interregionale e che ha avuto come scopo la formazione di discenti provenienti dalle diverse realtà provinciali della Regione Lazio sul quadro normativo, tecnico-farmaceutico e sulla gestione del rischio dei farmaci oncologici.

Obiettivo: creare le premesse utili per la costituzione di una rete regionale di galenica oncologica, favorendo così un sistema gestionale unitario.

Nel mese di novembre 2021, sempre più convinti che il confronto/collaborazione con altre realtà sia alla base della nostra crescita professionale, abbiamo accolto con grande piacere la richiesta di coinvolgimento da parte della sezione SIFO Campania, realizzando l'edizione Lazio del seguente corso:

- *“Insuline: la gestione tra ospedale e territorio”* – Corso di aggiornamento a carattere regionale itinerante a cura della sezione regionale SIFO Campania – FAD Webinar con coinvolgimento di Regione Lazio e Puglia
17 novembre 2021 – data svolgimento Edizione Lazio
Responsabile scientifico: *Dott.ssa Piera Maiolino*
Sono stati coinvolti attivamente, oltre al segretario anche tutti i consiglieri della sezione SIFO Lazio, nonché molti soci regionali.

Ulteriore esempio di condivisione/collaborazione progettuale e scientifica, in questo caso tra aree e segreterie regionali si è realizzata, grazie alla richiesta di partecipazione attiva da parte dei responsabili scientifici dell'evento, al Corso *Webinar* a carattere nazionale itinerante (centro-Italia) sulla sperimentazione clinica:

- Corso di alta specializzazione SIFO in sperimentazione clinica *“Il Farmacista di Ricerca e il Farmacista Ricercatore: Istruzione per l'Uso”* – In memoria di Stefano Bianchi, Stefano Federici e Francesco Paganelli – 16 aprile 2021
Responsabili Scientifici: *Dott. Andrea Marinozzi, Dott. Roberto Langella, Dott.ssa Piera Polidori*
Il SR ha partecipato in qualità di moderatore, insieme al SR della Toscana, nel modulo 2 *“Il farmacista ricercatore”*.

In merito a questo argomento, come Referenti SIFO Lazio abbiamo diffuso a tutti i soci regionali (tramite posta elettronica e via *WhatsApp*) anche il comunicato relativo al progetto formativo nazionale a distanza - FAD Asincrona *“Corso di Alta Specializzazione SIFO in sperimentazione clinica – Il farmacista di ricerca e il Farmacista ricercatore: istruzione per l'uso”*, *on line* dal 1° dicembre 2020 al 30 giugno 2021.

Nel comunicato è stata esplicitamente richiesta ai soci la diffusione anche ai colleghi non soci al fine di sensibilizzarli a tali iniziative e stimolare il loro interesse per la nostra società scientifica.

Successivamente, ben volentieri, abbiamo accolto anche la richiesta di coinvolgimento dalla sezione SIFO Umbria:

- Corso FAD Webinar di aggiornamento a carattere interregionale a cura della sezione regionale SIFO - Umbria *“Terapie effettuate secondo legge 648/96 e 94/98: esperienze a confronto tra benefici e rischi – 24/25 novembre 2021”*
Responsabili scientifici: *Dott.ssa Silvia Di Marco, Dott.ssa Maria Antonietta Calzola, Dott. Nicola Nigri*

Il SR Lazio è stato coinvolto come moderatore nella sessione relativa all'uso speciale in infettivologia ed il CR Dott. Bagaglini come moderatore nella sessione dedicata all'uso speciale in pediatria.

Relativamente alla partecipazione a Workshop regionali/ interregionali ed a tavoli tecnici:

- Intervento del SR al Workshop Macroregionale Centro-Sud - *Gruppo di lavoro Multistakeholders* Progetto Emoforce – 25 febbraio 2021 *evento on line*
- Intervento del SR al Workshop *macroregionale multistakeholder*, con focus specifico sull'Edema Maculare Diabetico (EMD) 16 dicembre 2021 *evento on line*
- Intervento del SR al Tavolo regionale su "Terapie farmacologiche nel trattamento dell'osteoporosi severa in donne in post-menopausa ad alto rischio di frattura" – 22 settembre 2021 *evento on line*

Stimolati dall'esperienza nell'anno 2021 e mossi dalla consapevolezza che le attività di formazione ed aggiornamento sono imprescindibili per la nostra professione, abbiamo proposto diversi progetti in occasione della raccolta delle progettualità 2022.

Tali proposte di progetto sono state recepite nel quadro delle attività che saranno avviate nel 2022 e sono state inserite nel Piano Formativo Annuale ECM, dietro valutazione positiva sia del CURF che del CD:

- *"Il Farmacista dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie: ruolo strategico per garantire una governance farmaceutica efficiente"*
- *"WOUND CARE 2022: standard di cura, innovazione e gestione"*
- *"CARENZA ED INDISPONIBILITÀ DEI MEDICINALI: stakeholder a confronto"* (di concerto con SIFO Lombardia)
- *"Valutazione d'uso, impatto farmacoeconomico e profilo di sicurezza dei farmaci biologici vs biosimilari: confronto tra la realtà di Latina e Frosinone"*
- *"Il Farmacista Ospedaliero nella gestione delle terapie oncologiche (II edizione) - le realtà provinciali della regione Lazio: sviluppo della rete di galenica oncologica regionale"*
- *"Medical Device alla luce delle novità introdotte dal Nuovo Regolamento: aspetti regolatori e normativi – emergenza Covid-19 a conferma dell'importanza dei processi di governance"*

Si è cercato di abbracciare diversi settori, sia in campo ospedaliero che territoriale, in considerazione dei diversi ruoli e delle molteplici attività della figura del farmacista.

Progetto che si diversifica da quelli fino ad ora organizzati, è il "WOUND CARE 2022", altamente specialistico, residenziale a target nazionale, propo-

sto dal Dott. Claudio Pisanelli, e condiviso all'unanimità con molto entusiasmo da tutto il Consiglio regionale.

Il corso ha l'obiettivo di inquadrare le tipologie delle lesioni che vengono trattate negli istituti ospedalieri del SSN e di valutare la disponibilità del mercato dei prodotti per i quali occorre una classificazione ed un approfondimento dell'uso appropriato e del rapporto costo efficacia nella scelta dei medesimi ai fini della implementazione degli standard di assistenza nel rispetto della sostenibilità.

La scelta di proporre invece una seconda edizione del corso dedicato al Farmacista nella gestione delle terapie oncologiche è stata operata alla luce del grande successo suscitato nell'edizione precedente e di questo dobbiamo ringraziare *in primis* il Dott. Bagolini.

Ulteriore proposta per l'anno 2022 proviene dal Dott. Luigi Bellante e trattasi di un corso di aggiornamento a carattere regionale a cura della sezione Lazio (modalità *webinar*), che vede coinvolti diverse professionalità, tra cui oncologo medico, farmacista ospedaliero e genetista: *"La medicina di precisione applicata alla oncologia, una sfida per il presente"*.

In tutti i progetti sono stati informati e coinvolti i coordinatori/collaboratori delle relative Aree Scientifico Culturali nazionali, nonché molti colleghi delle altre regioni, proprio perché crediamo che "unire le forze" significa ottimizzare le risorse ed ottenere al meglio i risultati prefissati.

Adesso tocca a tutti noi lavorare per poter realizzare quanto proposto; è il nostro obiettivo e cercheremo di impegnarci al massimo, grazie anche al prezioso supporto di tanti soci, che come noi credono che la formazione, la "testardaggine" e la costante voglia di migliorare sono fondamentali per la nostra crescita professionale.

Scuola di Specializzazione

Come SIFO Lazio confidiamo molto nel ruolo della società scientifica presso le Scuole Di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera (SSFO) ed avvertiamo fortemente la necessità di integrare il percorso accademico con il "bagaglio informativo" proveniente dalla *real practice*.

La Dott.ssa Alessandra Mecozzi, in qualità di Referente SIFO Lazio SSFO, assolvendo all'importante ruolo di raccordo tra Accademia e Professione, dall'inizio del suo incarico ha sottolineato l'importanza per lo specializzando sia dello svolgimento del tirocinio pratico che dei seminari altamente professionalizzanti tenuti da docenti ospedalieri all'interno del percorso di studio.

Per tale motivo, grazie al costante rapporto con docenti universitari e con i diversi *tutor* delle Aziende Sanitarie ospitanti i tirocinanti, il referente sta delineando percorsi *ad hoc* per garantire un'ampia varietà di competenze, esperienze e realtà sia conoscitive che applicative.

E sempre nell'ottica di dare maggiore risalto alla "figura" dello specializzando ed alla sua formazione, come SIFO Lazio sia nel 2020 che nel 2021, abbiamo accolto positivamente la possibilità di mettere a disposizione una quota dei fondi Regionali per supportare la loro iscrizione ai due Congressi SIFO Nazionale.

Il nostro messaggio

La partecipazione attiva e consapevole alla SIFO rappresenta un passo importante per tradurre con maggiore efficacia la qualità scientifica in concreta azione quotidiana.

Il Lazio è una grande Regione e serve il supporto di tutti i colleghi per poter promuovere il più possibile nuove attività scientifiche ed affrontare le numerose sfide che ci attendono nell'immediato futuro.

Dobbiamo essere **TANTI, UNITI e COLLABORATIVI**, perché solo in questo modo possiamo stimolare la crescita della nostra attività.

Un sincero grazie a Voi Responsabili Scientifici per averci coinvolti in questo grande progetto a dimostrazione che siamo una vera "squadra" e l'unione rappresenta il primo grande mezzo per raggiungere i nostri obiettivi comuni.

Mettersi insieme è un inizio, rimanere insieme è un progresso, lavorare insieme è un successo.

(Henry Ford)

Segreteria SIFO Regione LIGURIA

Segretario: A. Brega

Consigliere: S. Borgna

La sezione Regionale SIFO della Liguria consta di 70 soci, al 15 dicembre 2021, ed è composta inoltre da:

- Referente Regionale per l'Università SSFO: Dott.ssa Barbara Rebesco
- Referenti Qualità Regionale (RQR): Dott.ssa Karen Bertolotto e Dott.ssa Rosaria Canevari
- Referenti SIFO WEB: Dott.ssa Eugenia Livoti e Dott.ssa Sara Bianchi

I componenti delle due Aree Scientifico Culturali (ASC) Regionali attivate sono:

Dispositivi Medici e della diagnostica in vitro

Dott.ssa Eugenia Livoti (coordinatore)

Dott.ssa Irene Marasca

Dott.ssa Giulia Agosti
Dott.ssa Sara Bianchi
Dott. Pietro Gazzola
Dott.ssa Elisa Fondrini

Malattie Rare

Dott.ssa Annachiara Cericola (coordinatore)
Dott.ssa Chiara Garbarini
Dott.ssa Elisa Fondrini
Dott.ssa Irene Marasca
Dott.ssa Giulia Agosti
Dott.ssa Giorgia Bo
Dott.ssa Sara Bianchi
Dott. Pietro Gazzola
Dott.ssa Carmen Beatrice Traversi
Dott.ssa Eugenia Livoti

Sono state effettuate e sono in programma diverse attività formative con SIFO Provider:

- EMICRANIA: BEST PRACTICE, INNOVAZIONE E COINVOLGIMENTO DEI PAZIENTI NELLA PRESA IN CARICO
Webinair, 26 maggio 2021
- HTA, EVIDENCE BASED PHARMACY E FARMACIA NARRATIVA
FAD Asincrona 1° agosto 2021- 31 luglio 2022
- TERAPIE INNOVATIVE: DALLA CLINICA ALLA GOVERNANCE
Webinair, 17 settembre 2017
- LA GESTIONE DELLE MALATTIE ARRE ALLA LUCE DELLE INNOVAZIONI TERAPEUTICHE: LA FIBROSI CISTICA
Webinair, 1 ottobre 2021
- LA GESTIONE DELLE MALATTIE RARE ALLA LUCE DELLE INNOVAZIONI TERAPEUTICHE: EMOFILIA
Webinair, 27 novembre 2021
- EMICRANIA: INNOVAZIONE, RWD E COINVOLGIMENTO DEI PAZIENTI NELLA PRESA IN CARICO
Webinar 20 maggio 2022
- INFETTIVOLOGIA & MULTIRESISTENZA: SFIDE CLINICHE E FARMACEUTICHE
Webinar 20 giugno 2022

I corsi Patrocinati che hanno visto impegnata la segreteria regionale

- IL PAZIENTE EMOFILICO AL CENTRO DELL'IMPIEGO DI TUTTI GLI STAKEHOLDERS
Webinair, 27 aprile 2021
- I BANDI DI GARA SUI FARMACI, EMODERIVATI E DISPOSITIVI SECONDO IL NUOVO CODICE DEGLI APPALTI
Webinar 03/03/2021

Riportiamo un elenco di iniziative/attività sviluppate o in corso:

- PREMIO PER LA PRODUZIONE SCIENTIFICA E LA CRESCITA CULTURALE DEI FARMACISTI - Premio "SI pubblica in Farmacia Ospedaliera"
Nel 2021 di grande interesse la prima edizione del PREMIO PER LA PRODUZIONE SCIENTIFICA E LA CRESCITA CULTURALE DEI FARMACISTI Premio "SI pubblica in Farmacia Ospedaliera" che ha previsto un *voucher* per il sostentamento alla formazione rilasciato ai due migliori articoli sottmessi per la rivista Bollettino SIFO. L'articolo: "Nutrizione enterale domiciliare e *low value lists*: l'*audit* clinico per monitorare l'appropriatezza della terapia nutrizionale" è stato pubblicato sul Vol. 67, n. 4-5, del Bollettino SIFO. Con la seconda edizione del 2022 il premio per i Soci Liguri che produrranno un manoscritto è stato portato a 3 *voucher* di sostentamento alla formazione e 3 quote di iscrizione triennale a SIFO. I Bandi sono pubblicati sulla pagina Ligure di Sifoweb <https://www.sifoweb.it/2013-07-25-09-57-61/comunicazione.html>
- NEWSLETTER REGIONALE E NAZIONALE
Dall'anno 2020 sulla sezione regionale di Sifoweb vengono pubblicate con cadenza periodica una *Newsletter* riguardante la normativa regionale e una *Newsletter* riguardante le principali notizie di interesse farmaceutico, selezionate dalla *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica Italiana; entrambe le *news* vengono veicolate anche attraverso la mailing list dei soci. Link Normativa regionale: <https://www.sifoweb.it/2013-07-25-09-57-61/normativa-regionale.html>
Link Normativa Nazionale: <https://www.sifoweb.it/newsletter/normativa-nazionale.html>
- RUBRICA SUL BOLLETTINO SIFO
Dal 2022 la Segreteria Regionale SIFO Liguria insieme all'ASC Legislazione Farmaceutica Ospedale - Territorio con il supporto dell'Area Giovani, hanno deciso di realizzare una raccolta periodica, che confluirà nel Bollettino SIFO, di riferimenti normativi affinché possa fornire un compendio di Nuove Indicazioni, Regimi di Rimborsabilità, Riferimenti Legislativi in ambito dei servizi farmaceutici ospedalieri e territoriali. La collaborazione

tra la sezione Regionale e quella Nazionale, con il supporto e il coinvolgimento dell'Area SIFO Giovani, ha l'obiettivo di fornire a tutti i Farmacisti Ospedalieri e Territoriali, un programma formativo/informativo completo in ambito Normativo per rispondere alle loro esigenze Legislative, con l'intenzione di costruire un bagaglio cognitivo indispensabile per l'esercizio della professione, ricco di spunti, riflessione ed opportunità. Essere pronti in Sanità in termini Normativi e/o Informativi vuol dire incoraggiare e sostenere tutti quei valori di sostenibilità, appropriatezza e supporto al mondo sanitario indispensabili, creando e fornendo Professionisti sempre più performanti, attuali e capaci di affrontare le sfide del presente con uno sguardo al futuro.

- VIDEO PROMOZIONALE SULLA SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN FARMACIA OSPEDALIERA (SSFO)

La Segreteria ha collaborato con l'Università di Genova alla realizzazione del video promozionale sulla Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera (SSFO) disponibile al link <https://youtu.be/uuZQXQ8w3TU>

Progetto di ricerca

“Aderenza terapeutica nel paziente diabetico: SIFO e FAND si incontrano per rilevare e pianificare azioni di miglioramento “

Il progetto del 2021 nato dalla collaborazione tra SIFO e l'Associazione Italiana Diabetici (FAND) ha l'obiettivo di fotografare e analizzare l'aderenza alle terapie nella popolazione diabetica adulta, attraverso la somministrazione di un questionario validato (MMAS-8 Scala di Morisky) e di presentare i risultati alle Istituzioni per promuovere azioni di miglioramento.

Incontro tra i Farmacisti del SSN e gli studenti universitari

L'evento formativo e informativo: “I Farmacisti Ospedalieri incontrano gli studenti universitari, che si terrà il 6 maggio 2022 presso l'Ospedale Gaslini, si pone l'obiettivo di promuovere la conoscenza delle importanti e strategiche funzioni del Farmacista delle Farmacie Ospedaliere e dei Servizi Farmaceutici Territoriali all'interno del Servizio Sanitario Nazionale (SSN); inoltre verranno illustrate le modalità e il percorso che un laureato in Farmacia o in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche dovrà effettuare per accedere alla Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera.

Segreteria SIFO Regione LOMBARDIA

Segretario: R. Langella

**Consiglieri: E. Albini, S. Cattaneo, M. Gambera, A.A. Nisic,
A. Iezzi, A. Zovi**

“Real-World Effectiveness of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for preventive migraine treatment: systematic review and meta-analysis”: un Progetto di ricerca sviluppato da SIFO Lombardia.

La capacità di condurre revisioni sistematiche e studiare le evidenze presenti in letteratura scientifica eseguendo uno studio di metanalisi sono competenze che, se acquisite, possono essere di grande supporto nell'attività quotidiana del farmacista ospedaliero e dei Servizi Farmaceutici Territoriali. Infatti, le competenze nel raccogliere dati scientifici e la successiva valutazione degli stessi può garantire al farmacista la possibilità di lavorare e confrontarsi in *teams* multidisciplinari all'interno del contesto operativo e professionale di riferimento, con l'obiettivo di contribuire alle migliori scelte possibili ai fini della tutela della salute del paziente e allo stesso tempo impattando positivamente sulle risorse del Servizio Sanitario Nazionale. La sezione regionale Lombardia della SIFO nel mese di febbraio 2021 ha bandito un progetto con l'obiettivo di coinvolgere 15 soci e costituire un gruppo di lavoro indirizzato verso la ricerca scientifica all'interno della categoria professionale, competente nell'ambito delle attività di revisione sistematica e metanalisi dei dati pubblicati in letteratura.

I membri del gruppo di lavoro, una volta selezionati, avrebbero potuto partecipare alle attività proposte, al fine di ottenere le conoscenze utili a sviluppare le competenze per condurre in autonomia uno studio di revisione sistematica della letteratura con successiva applicazione di una metanalisi. Il tema selezionato è stato focalizzato su una nuova classe farmacologica autorizzata recentemente all'immissione in commercio e per la quale le evidenze pubblicate in letteratura erano ancora piuttosto marginali: gli anticorpi monoclonali per la prevenzione degli attacchi di emicrania.

I soci coinvolti hanno partecipato a tre laboratori didattici, condotti da colleghi con competenza nel settore e svoltisi da maggio a novembre 2021. Il primo laboratorio, tenuto dal Dott. Ruggero Lasala (farmacista ospedaliero con competenze statistiche e membro del CURF della SIFO), ha introdotto le metodologie di produzione, *reporting* e *critical appraisal* utili per la realizzazione di una revisione sistematica; ha inoltre spiegato come effettuare una ricerca degli studi scientifici in letteratura per mezzo dell'utilizzo di banche

dati (Pubmed, Scopus, Embase, ecc.). Al termine di questo primo incontro, nelle settimane successive i partecipanti hanno estratto dalle banche dati disponibili gli studi che sarebbero poi stati oggetto dell'analisi statistica degli *endpoints* stabiliti nel rationale del progetto. I risultati di questa prima estrazione sono stati poi visionati da parte dei coordinatori e responsabili scientifici del progetto.

Nel secondo laboratorio didattico, tenuto dal Prof. Patrick Maisonneuve (Direttore di Clinica Epidemiologica dell'Istituto Europeo di Oncologia), sono state approfondite le relative tecniche di analisi statistica per condurre uno studio di metanalisi, con l'obiettivo di fornire ai partecipanti le conoscenze necessarie per applicare la metanalisi sui dati raccolti tramite la revisione sistematica della letteratura effettuata nel corso della prima fase del progetto.

Nel terzo laboratorio didattico i partecipanti sono entrati nel vivo delle attività. Il Dott. Ruggero Lasala e il Dott. Andrea Zovi (membro del Consiglio Regionale di SIFO Lombardia) hanno assegnato ai soci gli studi selezionati in precedenza e valutati, dando indicazioni su come impostare la ricerca degli *outcomes* all'interno dei testi tramite una simulazione guidata e fornendo poi le informazioni su come strutturare l'ultima fase del progetto ovvero la stesura dell'articolo scientifico, risultato finale dell'attività di ricerca che avrebbe quindi descritto tutte le attività svolte durante il periodo di lavoro. Tutti i soci coinvolti hanno partecipato attivamente alla raccolta dei dati e alla stesura dell'articolo, grazie anche alla supervisione da parte dei coordinatori del progetto, instaurando un rapporto quotidiano di efficace confronto professionale e contribuendo alla discussione sull'argomento trattato. L'articolo prodotto dal gruppo di lavoro è attualmente in fase di pubblicazione su rivista internazionale indicizzata.

È auspicabile che il gruppo di lavoro si ricostituisca nel corso del presente mandato per sviluppare nuovi progetti simili, potendo mettere in pratica le conoscenze e le nuove competenze acquisite al fine di instaurare uno spirito di collaborazione e condivisione all'interno della società scientifica.

La Segreteria SIFO Regione Marche, è stata sempre molto attenta nel fornire una formazione Scientifica sempre più specialistica e professionalizzante nelle molteplici realtà Sanitarie in cui il Farmacista Ospedaliero è attivamente inserito, creando stimoli e prospettive per sviluppare idee e fare ricerca, anche grazie ad una stretta collaborazione e condivisione con la Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera dell'Università degli Studi di Camerino.

Segreteria SIFO Regione MARCHE

Segretario: L. Scozia

Consiglieri: A. Caprodossi, F. Ciuccarelli

Nel Corso del 2021 la Segreteria SIFO regionale delle Marche ha organizzato e/o collaborato nei seguenti corsi:

a) TRATTAMENTO E PREVENZIONE DELLA MALATTIA DA COVID-19 SARS-COV-2: STATO DELL'ARTE E SVILUPPI FUTURI

21 settembre 2021

La pandemia da Covid-19 è una emergenza globale legata alla comparsa di un nuovo virus (SARSCoV-2) che in poco tempo si è diffusa rapidamente in tutto il mondo ed è stata in grado di sovraccaricare anche i sistemi sanitari più resilienti con un forte impatto sociale e economico. La gestione clinica dei pazienti affetti da Covid-19 SARS-CoV-2 si è evoluta nel tempo, riflettendo la progressiva raccolta di informazioni relative ai sintomi presentati dai pazienti e alle conoscenze che si sono acquisite nell'ambito dell'efficacia e della tossicità correlate alle differenti terapie. In particolare, il trattamento si è basato su approcci differenziati: farmaci a potenziale attività antivirale contro SARS-CoV-2, farmaci ad attività profilattica/terapeutica contro manifestazioni trombotiche, farmaci in grado di modulare la risposta immunitaria, infusioni di plasma mirate a un trasferimento di anticorpi neutralizzanti il legame tra il nuovo coronavirus e il suo recettore espresso sulle cellule umane (ACE2). È opportuno ricordare che, ad oggi, esistono larghi margini d'incertezza sull'efficacia e la sicurezza di alcune terapie sopramenzionate e sulla base delle risultanze degli studi clinici in corso AIFA aggiorna periodicamente le autorizzazioni all'uso dei farmaci per il Covid-19 regolamentando l'impiego delle varie opzioni terapeutiche nei diversi *setting* assistenziali; inoltre per i malati che presentano la sintomatologia più grave AIFA raccomanda l'inclusione in *clinical trial* la cui conduzione è mirata a definire il ruolo delle diverse opzioni di trattamento. Nonostante la gestione clinica del paziente sia migliorata grazie all'esperienza maturata e ai risultati degli studi clinici che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dei farmaci, la vaccinazione contro il Covid-19 sarà determinante per porre fine alla pandemia globale. Lo sviluppo dei vaccini contro il Covid-19, basati su diverse tecnologie, con caratteristiche differenti per modalità di conservazione e di preparazione prima della somministrazione, impone un approccio multidisciplinare alla loro gestione per garantire la massima efficacia e sicurezza. Tra le figure professionali coinvolte nella gestione clinica della pandemia quella del farmacista ospedaliero si è dimostrata essenziale sia per assicurare l'accesso alle terapie nel rispetto delle raccoman-

dazioni degli enti regolatori e delle normative vigenti, sia per coordinare le attività di allestimento dei vaccini (addestramento degli operatori coinvolti) garantendo la qualità degli stessi attraverso un monitoraggio continuo della correttezza delle temperature e dei tempi di validità durante lo stoccaggio, i trasporti e la fase di allestimento. Inoltre, il farmacista svolge un'attività molto importante nell'incentivare la segnalazione delle sospette reazioni avverse ai farmaci e in particolare ai vaccini per i quali, data la rapidità di sviluppo e di autorizzazione, è necessario raccogliere continuamente dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

b) STRUMENTI INNOVATIVI PER NUOVI MODELLI ASSISTENZIALI E ORGANIZZATIVI NELLA CONTINUITÀ OSPEDALE-TERRITORIO

16 novembre 2021

La pandemia da Covid-19 ha evidenziato la necessità di ripensare i modelli assistenziali e organizzativi nella continuità ospedale-territorio attraverso un utilizzo più concreto di sistemi innovativi come le tecnologie digitali. L'uso del digitale può aiutare a migliorare la qualità delle cure, in particolare nei pazienti cronici, facilitando la comunicazione (accesso più immediato all'informazione), la creazione di una rete fra specialista, paziente, medici di medicina generale e farmacista, l'informatizzazione dei documenti cartacei e la presa in carico dei pazienti, ottimizzando l'accesso alle terapie e l'appropriatezza prescrittiva. Inoltre le tecnologie digitali possono favorire l'*empowerment* del paziente e quindi l'aderenza terapeutica, il monitoraggio del paziente, delle prescrizioni e dell'aderenza. Per ottenere il massimo vantaggio dal digitale in termini di efficienza e di sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale è fondamentale dedicare risorse economiche e umane e dotare gli operatori sanitari di nuove competenze per un utilizzo appropriato e più consapevole delle tecnologie digitali.

c) TERAPIE OFF LABEL, ESPERIENZE A CONFRONTO: TRA BENEFICI E RISCHI

In collaborazione con SIFO Umbria 23/28 settembre 2021

L'utilizzo di farmaci "*off-label*", cioè in maniera non conforme a quanto previsto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto autorizzato, si sta diffondendo sempre di più nella pratica clinica quotidiana, per lo più in vari ambiti della medicina, quali, ad esempio, oncologia, reumatologia, neurologia e psichiatria e riguarda sia la popolazione adulta che quella pediatrica. In campo pediatrico, specialmente a livello neonatale, una cospicua parte delle prescrizioni sia in ospedale che sul territorio sono *off-label*, a causa soprattutto delle scarse sperimentazioni cliniche effettuate su pazienti di questa età durante la

fase di registrazione dei farmaci. La legge permette un uso “diverso” del farmaco qualora il medico curante, sulla base delle evidenze documentate in letteratura e in mancanza di alternative terapeutiche migliori, ritenga necessario somministrare un medicinale al di fuori delle indicazioni d'uso autorizzate. Pertanto, se da un lato la prescrizione di farmaci *off-label* espone il paziente a rischi potenziali, considerato che l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci sono state valutate in popolazioni diverse da quelle oggetto della prescrizione *off-label*, dall'altro lato rappresenta l'unica alternativa terapeutica per il trattamento di alcune patologie. Come farmacisti, garanti dell'appropriatezza terapeutica e del corretto utilizzo del farmaco, ogni giorno ci impegniamo affinché i pazienti ricevano terapie di qualità, sicure ed efficaci soprattutto nel caso di una terapia *off-label*. Il presente corso ha lo scopo di sensibilizzare i medici sull'uso *off-label* dei farmaci, cercando di eliminare quella paura che non li spinge a richiederlo ma che lo rende ai loro occhi come un limite, imposto dai farmacisti, alla loro libertà prescrittiva mentre invece rappresenta una tutela per il paziente dapprima e per medico e farmacista poi. Durante il corso si affronterà tutto il percorso che porta all'utilizzo di un farmaco *off-label* partendo dalla corretta compilazione della modulistica aziendale e presentazione della giusta documentazione scientifica a supporto dell'uso *off-label*, passando per i risvolti medico legali, sino all'ottenimento del vero “consenso informato” da parte del paziente per arrivare infine all'autorizzazione della direzione sanitaria, perché, ricordiamolo, i farmaci *off-label* non sono a carico del SSN.

d) DALLE REVISIONI SISTEMATICHE AGLI STUDI OSSERVAZIONALI

2/4 dicembre 2021

L'*Evidence-based Health Care* ha dimostrato di poter influenzare tutti gli ambiti dell'assistenza sanitaria grazie all'applicazione delle migliori evidenze scientifiche alla pratica clinica e all'organizzazione dei servizi sanitari. Risulta tuttavia necessaria la capacità di analizzare criticamente i risultati delle ricerche proposte: dalle revisioni sistematiche alle metanalisi e studi osservazionali fornendo strumenti per una lettura critica degli articoli scientifici al fine di valutare l'appropriatezza della prescrizione dei farmaci che rappresenta uno dei compiti più importanti degli operatori del SSN impegnati nel settore dell'epidemiologia e del monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche.

Mentre per l'anno 2022, abbiamo:

IL PROGETTO SIFO-FARE NEL CONTESTO DELLA REALTÀ MARCHIGIANA: APPLICAZIONE DEGLI INDICATORI DI QUALITÀ NELLE PROCEDURE DI ACQUISTO DEI FARMACI ONCOLOGICI

Il progetto SIFO-FARE nasce per trovare regole condivise sul processo di acquisto dei farmaci e dei dispositivi medici alla luce del nuovo codice degli appalti che al centro dell'intero processo di cambiamento prevede la scelta di nuovi criteri di aggiudicazione che si adattino al settore dell'approvvigionamento dei beni sanitari. Il primo obiettivo del tavolo di lavoro è stato quello di individuare dei criteri qualitativi da inserire in un capitolato tecnico relativo ai beni sanitari, e come classe campione sono stati scelti i farmaci oncologici del gruppo ATC L01. Nel complesso ambito dei farmaci oncologici, i fattori da considerare sono molteplici: le caratteristiche tecnico-farmaceutiche e gli elementi legati alla sicurezza dell'operatore sono fondamentali, ma altrettanto importanti sono gli aspetti riguardanti la consegna al punto ordinante, l'assistenza post-marketing, nonché la fornitura di servizi accessori. In un contesto di necessità di razionalizzazione della spesa farmaceutica, la sfida è l'individuazione di indicatori oggettivi e misurabili da inserire nella valutazione di gara. In una logica di co-design tra Università e professionisti, il centro sull'Economia e il Management nella sanità e nel sociale dell'Università Carlo Cattaneo - LIUC, coadiuvata dai colleghi farmacisti ospedalieri di diverse realtà della Regione Marche sarà impegnato a simulare l'applicazione dei parametri oggettivi identificati dal progetto nazionale SIFO-FARE all'aggiudicazione della gara farmaci effettuata dalla stazione appaltante ASUR per la Regione Marche. L'esercizio sarà effettuato sui lotti di farmaci appartenenti alla classe ATC L01 non coperti da brevetto. Si tenterà inoltre di individuare il livello di qualità più adeguato e più equilibrato rispetto all'offerta economica. Agli iscritti sarà richiesta la compilazione di un questionario, da inviare alla Segreteria Scientifica, prima dell'evento, così da analizzare i risultati emersi e presentarli durante il convegno, allo scopo di aprire un confronto e far emergere elementi di consenso.

Segreteria SIFO Regione PIEMONTE E VALLE D'AOSTA

Segretario Regionale: M. Boni

**Consiglieri Regionali: L. Bagnasco, E. Caiazza, F. Cattel,
L. Infante**

Referenti Regionali per L'Università:

Dott.ssa Andreina Bramardi, Dott.ssa Laura Lanzone

La Segreteria SIFO Regione Piemonte, che nel quadriennio precedente, 2016-2020, aveva la medesima composizione di quella attuale, con la differenza che occupava la carica di consigliere il Dott. Paolo Abrate al posto

del Dott. Francesco Cattel, ha svolto soprattutto attività formativa, offrendo ai soci la possibilità di partecipare a numerosi corsi ECM residenziali, tutti con Provider SIFO, riscontrando grande partecipazione, anche da parte dei Farmacisti Specializzandi. Gli argomenti scelti sono stati preferenzialmente di natura innovativa e di attualità.

Si è scelto di coinvolgere, sia nelle relazioni che nelle “tavole rotonde”, il più alto numero possibile di colleghi farmacisti, esperti nel settore, favorendo in questo modo l'aggregazione dei soci ed il confronto tecnico, allo scopo di aumentare il dibattito e, conseguentemente, l'arricchimento professionale.

A partire dal 2020, a causa della pandemia, le iniziative formative sono diminuite rispetto al passato e il carico di lavoro dei farmacisti è notevolmente aumentato a causa della necessità di approvvigionare i nuovi farmaci richiesti e la produzione di gel disinfettanti per sopperire alla mancanza in commercio durante la prima ondata e sulla gestione degli anticorpi monoclonali e dei vaccini in seguito.

Nel 2017 è stato organizzato un corso residenziale sulla immunoterapia dal titolo *“L'immunoterapia, primo appuntamento per il farmacista ospedaliero, il polmone: innovazione, efficacia e sostenibilità – Torino, 29 marzo 2017”*, con l'obiettivo di individuare nuove formule tecnico-organizzative per affrontare il bisogno di sostenibilità e nello stesso tempo sopperire alla richiesta di salute e illustrare come applicare le metodiche di HTA nelle valutazioni dei farmaci innovativi.

Altro argomento che richiedeva un rapido aggiornamento è stato sui disinfettanti e biocidi, dato il recente recepimento della normativa europea, il corso residenziale *“Nuove disposizioni europee in materia di antisettici, disinfettanti e biocidi: lo stato dell'arte in Europa e in Italia – Torino, 25 maggio 2017”* aveva come obiettivo di descrivere il recepimento delle nuove normative europee in materia di antisettici, disinfettanti e biocidi, descriverne il corretto utilizzo ed impiego nella pratica clinica e definire le competenze e le modalità di collaborazione tra farmacisti, Direzioni Sanitarie e utilizzatori.

Poiché la tossina botulinica rappresenta oggi un trattamento di prima scelta in un insieme numeroso ed eterogeneo di patologie, trasversalmente a molte branche specialistiche diverse, con indicazioni all'impiego ancora in aumento. Negli ultimi dieci anni vi è stata una notevole attività di pubblicazione di articoli sulla farmacologia e sulle applicazioni cliniche, che ad oggi sono prevalentemente neurologiche, dermatologiche, fisiatriche ed urologiche. Si è quindi voluto fornire elementi di conoscenza sul meccanismo d'azione, sui possibili e realistici obiettivi terapeutici nelle diverse patologie e sui protocolli di trattamento e *follow-up* che ne massimizzano l'efficacia, nell'ottica della migliore presa in carico del paziente e della appropriata gestione delle risorse

associate al suo percorso diagnostico-terapeutico. Di tutto questo si è parlato nel corso residenziale: *"Dalla patologia cronica all'obiettivo terapeutico: l'impiego multi specialistico della tossina botulinica e la sua gestione multidisciplinare nella partnership medico-farmacista – Torino 21 settembre 2017"*.

Nel 2017 la Segreteria ha rilasciato inoltre il patrocinio per i seguenti corsi residenziali: *"La sostenibilità dell'innovazione: strategie a confronto – Torino 31 marzo 2017"*, *"Mediafill quale strumento di controllo del processo in asepsi – Torino 24 marzo 2017"*, *"L'importanza dell'aderenza delle terapie oncoematologiche per via orale – Torino 20 dicembre 2017"*.

Nel 2018 si è voluto organizzare un corso sulle terapie orali in onco-ematologia, in quanto, essendo in continuo aumento, anche se da un lato migliorano l'accettabilità da parte del paziente per quanto riguarda la facilità di assunzione e l'assenza di somministrazioni endovenose, bisogna considerare che si tratta comunque di terapie che possono provocare importanti effetti collaterali, quindi necessitano di grande attenzione da parte degli operatori sanitari in ordine alla prescrizione, alla dispensazione ed alla compliance del paziente. Con l'introduzione delle terapie orali si rende necessario anche per il farmacista migliorare la capacità comunicativa con il paziente: *"Dall'ormono terapia alle target therapy: l'evoluzione della terapia orale in oncologia – Torino 19 giugno 2018"*.

Successivamente nel corso *"La gestione dei registri AIFA in oncologia – Torino 15 novembre 2018"* è stato fatto il punto della situazione allo stato attuale sulla strutturazione dei registri dei farmaci da monitoraggio AIFA, che sono uno strumento in continua evoluzione, si sono confrontate le esperienze dei colleghi farmacisti, studiate le eventuali modifiche che potrebbero migliorarne la struttura informatica e cercati gli elementi migliorativi per la gestione.

L'obiettivo del corso *"Il servizio farmaceutico oggi tra tradizione e innovazione – Torino 11 dicembre 2018"* è stato di fare il punto della situazione allo stato attuale dell'assistenza farmaceutica territoriale, illustrare gli sviluppi futuri e il miglioramento della qualità nell'erogazione dell'assistenza farmaceutica territoriale.

Nel 2018 la Segreteria ha rilasciato inoltre il patrocinio per i seguenti corsi: Presentazione del libro *"La sabbia negli occhi"* – Torino 14 maggio 2018, *"La sfida: sanità 4.0 per un sistema sanitario sostenibile e inclusivo – Torino 2 ottobre 2018"*, *"Il paziente al centro e la rete al suo fianco: dubbi tra aspettative di vita e sostenibilità – Torino 19 settembre 2018"*.

Nel corso residenziale *"Ruoli e responsabilità di fornitori e farmacisti nei processi pubblici di acquisto – Torino 14 giugno 2019"* si è parlato del

valore del farmaco e il nuovo codice degli appalti, i costi sanitari indiretti e gli obiettivi L.E.A., la farmaco vigilanza e la gestione del rischio, che sono tutti argomenti che rendono necessario il confronto tra tecnici con competenze e responsabilità differenti. L'obiettivo è quello di una maggiore razionalizzazione nella fase di definizione dei fabbisogni, una gestione più efficace dei beni e dei servizi acquistati e maggiore economia di scala. Gli attori dei processi di approvvigionamento dovranno tempestivamente adottare una logica di sistema e di dialogo orientati alla costruzione di strutturati rapporti multidisciplinari e finalizzati alla costruzione di una condivisa strategia relazionale con le altre funzioni aziendali.

Nel giugno del 2019 è stato organizzato un corso nazionale *"Pratiche di HTA per il farmacista ospedaliero – Torino 19-20 giugno 2019"*. La SIFO, grazie al suo Laboratorio di HTA, ha diffuso conoscenze e competenze pragmatiche ai propri associati sui principi e sull'utilizzo dell'HTA a supporto delle decisioni a livello regionale ed aziendale ad integrazione delle più tradizionali competenze del farmacista ospedaliero. Il modello formativo proposto è "coinvolgente" e mira a giungere alla "trasformazione" del modello di competenze dei partecipanti sia sotto il profilo tecnico professionale che sotto il profilo comportamentale coerentemente con il modello di gestione per competenze (Spencer & Spencer). La struttura del corso prevede una parte residenziale (1,5 giornate) e una parte FAD. La componente residenziale è dedicata alla presentazione delle tematiche principali e degli strumenti di intervento oltre che ad attività di laboratorio in piccoli gruppi. Questa componente mira a fornire conoscenze e allo sviluppo di competenze sia di natura tecnico professionale che comportamentale con particolare attenzione agli aspetti di "negoiazione". La residenzialità del corso garantisce, inoltre, una occasione di condivisione tra i partecipanti e da la possibilità di utilizzare la cena prevista per inserire una attività da condividere (es. corso di cucina piuttosto che un "caminetto" di discussione).

Gli obiettivi del corso residenziale *"Dalle sperimentazioni alla pratica clinica in oncologia, il farmacista in laboratorio e nei gruppi interdisciplinari – Torino 18 settembre 2019"* sono stati quelli di approfondire le modalità di gestione dei farmaci sperimentali secondo GCP nei laboratori di allestimento dei farmaci citotossici, acquisire il rationale degli studi clinici in oncologia, come vengono trasferiti nella pratica clinica e loro discussione nei gruppi interdisciplinari cure (GIC). Fare il punto della situazione allo stato attuale sulla presenza del farmacista nei GIC e discutere sul valore aggiunto della sua professionalità.

Il corso *"La documentazione e l'utilizzo dei sistemi informatici in radiofarmacia – Torino 3 ottobre 2019"* ha visto la collaborazione della Segreteria

Regionale del Piemonte con l'Area Scientifica di Radiofarmacia, sia dal punto di vista organizzativo che dal punto di vista economico, con la contribuzione al finanziamento del corso con i fondi regionali. Il corso ha fornito una visione d'insieme dei sistemi informatici utili alla gestione della documentazione connessa alle attività di Radiofarmacia in Medicina Nucleare, nel rispetto della normativa vigente in materia di trattamento dei dati, sono stati presentati i risultati delle esperienze con i più diffusi sistemi software commerciali e adottati in alcune realtà ospedaliere.

"Il progetto SIFO FARE nel contesto della realtà piemontese – Torino 6 novembre 2019" ha trattato l'approfondimento pratico sugli aspetti normativi, simulando l'applicazione dei parametri oggettivi identificati dal progetto nazionale SIFO-FARE all'aggiudicazione della gara farmaci effettuata dalla stazione appaltante SCR per la Regione Piemonte. L'esercizio sarà effettuato sui lotti di farmaci appartenenti all'ATC L01 non coperti da brevetto. Si tenterà inoltre di individuare il livello di qualità più adeguato e più equilibrato rispetto all'offerta economica.

Nel 2019 la Segreteria ha rilasciato inoltre il patrocinio per i seguenti corsi: *"La continuità assistenziale tra acuzie e cronicità: focus di confronto tra aziende sanitarie e tra medici e farmacisti – Torino 15 febbraio 2019"*, *"Road MAP e CAR-T: prospettive attuali e future dell'uso delle CAR-T in Italia – Torino 17 luglio 2019"*.

Nel 2021 la Segreteria ha rilasciato il patrocinio per i seguenti corsi: *"Corso di alta specializzazione SIFO in sperimentazione clinica "Il Farmacista di ricerca e il farmacista ricercatore: istruzioni per l'uso" – Webinar, 14 maggio 2021"*. *"PDPA regionali in oncologia. Il ruolo del farmacista e dell'oncologo – Webinar, Torino 7 luglio 2021"*. *"Bandi di gara su farmaci emoderivati e dispositivi secondo il nuovo codice appalti – Webinar, Torino 15 settembre 2021"*. *"Dibattiti in dermatologia: approccio multidisciplinare. L'alleanza farmacista SSN e clinico – Webinar, Torino 18 settembre 2021"*.

Nel 2022 la Segreteria ha rilasciato il patrocinio per il corso: *"Il valore del dato: come trasferire l'innovazione dalla teoria alla pratica – Torino 18 marzo 2022"*

Nel 2022 è in programma il corso: *"Real World Data e polifarmacoterapia nel paziente fragile: due ambiti critici di intervento del farmacista ospedaliero e territoriale – Torino 23 maggio 2022"*. I *real world data* stanno assumendo sempre più importanza per misurare l'appropriatezza delle cure in diversi ambiti. I dati estratti dai registri AIFA, le prescrizioni SSN sul territorio, le cartelle cliniche informatizzate rappresentano banche dati da confrontare con gli esiti degli RCT per ottenere dati ad elevata significatività su efficacia e sicurezza dei trattamenti. I pazienti fragili, oncologici e non, sono spesso

costretti ad assumere un elevato numero di farmaci contemporaneamente: secondo la Raccomandazione Ministeriale 17 il farmacista insieme a medico ed infermiere deve effettuare la ricognizione e la riconciliazione prima di ogni modifica di *setting* assistenziale, per prevenire eventuali tossicità e migliorare la compliance, e quindi l'efficacia dei trattamenti.

Gli obiettivi del corso sono di fornire strumenti per valutare l'appropriatezza dei trattamenti utilizzando i *real world data* in diversi ambiti assistenziali ed effettuare analisi di farmacoutilizzazione e di persistenza/aderenza ai trattamenti.

Progetti di ricerca

- "Le information and Communications Technology (ICT) applicate al percorso del medicinale in ospedale".
- "Aggiornamento a livello regionale degli standard del servizio pubblico per l'area di Farmacia nelle due articolazioni Farmacia Ospedaliera e Servizio Farmaceutico Territoriale".

È in fase di studio un progetto formativo-di ricerca, da effettuare in collaborazione con le Regioni Lombardia e Liguria, strutturato in modo da formare alcuni gruppi di lavoro misti, cioè formati da colleghi di tutte e tre le Regioni, per studiare alcune tematiche specifiche inerenti l'assistenza Ospedaliera e Territoriale.

È in fase di studio un progetto formativo sulla implementazione dei programmi di *Patient Blood Management*.

Segreteria SIFO Regione PUGLIA

Segretario Regionale: P. Trisolini

Consiglieri Regionali: R. Lombardi, G. Mingolla, M. Cetrone

La sezione Regionale SIFO della Puglia consta di 161 soci, al 15/12/2021:

Data	N° Soci	Sostenitori	Specializzandi	Femmine	Maschi
03/11/2020	156	5	43	126	30
04/10/2021	161	3	40	127	34

L'organigramma della segreteria è così composto:

- Segretario Regionale: Dott. Pietro Trisolini
- Consigliere Regionale: Dott.ssa Grazia Mingolla

- Consigliere Regionale: Dott.ssa Michela Cetrone
- Consigliere Regionale: Dott. Renato Lombardi
- Il Referente Regionale per l'Università SSFO Dott.ssa Domenica Ancona
- Referenti Qualità Regionale (RQR): Dott. Pietro Trisolini
- Referenti SIFO WEB: Dott.ssa Maria Colamonicò

Nel corso del 2021 il lavoro della sezione regionale Puglia della SIFO è stato incentrato sullo stimolare la formazione di reti di collaborazione tra i soci e gli stakeholder (Società Scientifiche e Istituzioni) nel rispetto dell'etica professionale e della continuità generazionale. La presenza nei tavoli tecnici regionali è stata costante e pro-attiva, così come non è mancata la presenza negli eventi formativi promossi da altre società scientifiche, occasione questa per consolidare nuovi rapporti e evidenziare le peculiarità professionali del farmacista ospedaliero e dei servizi territoriali.

In questo solco è stato organizzato, in collaborazione con la sezione pugliese della società scientifica dei provveditori (FARE), un corso ECM in modalità webinar dal titolo: *"Bandi di gara sui farmaci, emoderivati e dispositivi secondo il nuovo codice degli appalti"*. Il corso si prefiggeva l'obiettivo di affrontare alcuni aspetti critici del codice degli appalti al fine di renderne più agevole la chiave di lettura affrontando alcuni aspetti tecnici di una procedura di gara come le definizioni di RUP, DEC e RES, dei lotti di gara, dei fabbisogni e delle procedure di aggiudicazione. Il corso ha visto la partecipazione dei colleghi Toscani permettendo un confronto tra l'esperienza tra le due regioni relativamente alle procedure di gara di farmaci e Dispositivi medici al fine di comprenderne similitudini e differenze. È stata l'occasione per dissipare, attraverso esempi concreti, diversi dubbi che si presentano nella pratica quotidiana. L'evento, inoltre, ha rappresentato un'importante occasione di formazione per i giovani farmacisti, visto che quello delle gare d'appalto non è un argomento curriculare nel percorso formativo universitario.

Nella stessa direzione è stato organizzato un corso, in presenza, insieme alla Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) dal titolo *"Oncologia e Malattie rare in tempo di Covid"*. L'occasione è stata propizia per discutere insieme ai medici Oncologi e a quelli che si occupano di Malattie Rare delle conseguenze che la pandemia da Covid-19 ha avuto sulla capacità di cura del SSN in primis e del SSR in particolare. Interessante è stato discutere della necessità di fare rete tra la figura professionale del farmacista, del medico specialista e del medico di medicina generale per affrontare insieme, in un unicum assistenziale, il percorso di cura del paziente.

Sempre nella direttiva di creare rete anche all'interno della SIFO, sono state favorite collaborazioni con altre segreterie regionali SIFO nella organizzazione di corsi.

La SIFO pugliese è stata presente al “*Corso di alta specializzazione sifo in sperimentazione clinica “il farmacista di ricerca e il farmacista ricercatore: istruzioni per l’uso”* Webinar (ex Ed. Sud) e ha collaborato alla realizzazione del Corso FAD “*Insuline: la Gestione tra Ospedale e Territorio*”, di aggiornamento a carattere regionale itinerante a cura della sezione regionale SIFO – Campania, in collaborazione con la segreteria del Lazio. Il corso ha rappresentato un’essenziale momento di confronto, tra colleghi di regioni diverse, su temi strategici per la professione, in particolare sulla funzione chiave del monitoraggio dell’appropriatezza prescrittiva-terapeutica al fine di ottimizzare le risorse economiche e garantire un celere accesso al farmaco. È stato creato, anche, un dibattito interregionale costruttivo tra farmacisti e specialisti, affrontando le principali tematiche di cura del paziente con diabete in ospedale.

Un Evento residenziale ECM, provider SIFO, è stato organizzato dalla segreteria regionale puglia sul tema “*Psoriasi a Placche, Terapia Farmacologica e governo della spesa*”. Insieme ai medici specialisti in dermatologia si è affrontato il tema dell’appropriatezza prescrittiva, focalizzando l’attenzione sui farmaci ad elevato impatto sulla spesa farmaceutica per acquisto diretto di farmaci. Si sono analizzate le misure per la razionalizzazione della spesa farmaceutica che la Regione Puglia ha elaborato per il corretto utilizzo dei farmaci nel trattamento della Psoriasi a placche di grado da moderato a severo e le linee di indirizzo per la prescrizione dei farmaci immunomodulatori emanate volte ad incentivare l’impiego delle opzioni terapeutiche a minor impatto economico.

Obiettivo prioritario della segreteria regionale nel 2022 sarà quello di favorire il supporto alle aree culturali SIFO, creare gruppi di lavoro su tematiche specifiche che si vogliono sviluppare con pianificazioni annuali e creare un canale diretto con i decisori a livello regionale per favorire il riconoscimento di profili professionali del farmacista non ancora riconosciuti/previsti e l’avvio di progetti *ad hoc* finanziati.

Segreteria SIFO Regione SARDEGNA

Segretario: P. Chessa

Consiglieri Regionali: S. Tonina, M. Rivano

La Sezione SIFO Sardegna conta sessantasei soci con prevalenza dei Farmacisti Ospedalieri (65%). Interessante è la componente percentuale dei Colleghi specializzandi, giunta al 22%, che denota la capacità attrattiva verso chi sceglie un percorso professionale che ha acquisito molto risalto, specie dal fatidico marzo 2020. Da allora infatti i Farmacisti sardi sono stati uno dei

perni su cui si è basato il contenimento della pandemia; sia con l'impegno nel reperimento dei farmaci indispensabili per i pazienti ricoverati in terapia intensiva durante la prima ondata, con l'attività di disseminazione delle evidenze sulle terapie idonee, sulla gestione e allestimento dei farmaci antivirali e degli anticorpi monoclonali e, ultimo ma non per importanza, nella gestione dei preziosi vaccini anti SARS-COV2. Colleghe Farmacisti sono stati impegnati in prima linea nella redazione degli indirizzi regionali sul piano vaccinale ed anche nell'organizzazione degli hub vaccinali.

Naturalmente, un contesto così dinamico, con le novità sulla semplificazione dell'iter per le sperimentazioni cliniche indirizzate ai pazienti SARS-COV2 positivi e con la costante attività di ricerca documentale sulle più recenti evidenze in tema di terapia con la consultazione di dati *ad interim*, ci ha reso più confidenti con il tema della Ricerca clinica e con le risorse più accreditate disponibili in rete. Per agevolarci nella quotidianità di "ricercatori di evidenze", la Regione Sardegna in collaborazione con il CRS4 surl - Centro di Ricerca, Sviluppo e Studi Superiori in Sardegna, ha messo a disposizione degli operatori sanitari, con il progetto finalizzato Biblioteca Scientifica Regionale, un interessante motore di ricerca con possibilità di accesso libero *full text* a un ampio database di pubblicazioni scientifiche con formazione sul campo riguardo le possibilità di estrazione dati. La Sezione Sardegna, nel 2021 ha proposto diversi eventi formativi, anche in presenza nel momento in cui i vincoli di legge lo hanno consentito.

- Il corso webinar dal titolo "LEAN MANAGEMENT PER L'OTTIMIZZAZIONE DEI PROCESSI DI APPROVVIGIONAMENTO E LOGISTICA DEL FARMACO" con sei incontri dall'8 settembre 2021 al 22 ottobre 2021 volto a stimolare l'analisi e la progettualità in ottica lean grazie al confronto con docenti esperti e tecnici di alto livello
- Il corso in presenza "LA GESTIONE CLINICA DELLE SIDEROPENIE" del 2 ottobre 2021 per un aggiornamento e confronto tra farmacisti e clinici sulle ultime evidenze scientifiche.
- L'edizione 2021 del Congresso Regionale SIFO - Associazione dei Provveditori Economi Sardegna. Un appuntamento oramai divenuto tradizione e fortemente atteso e partecipato dagli uditori, Farmacisti e Provveditori, ma anche dai docenti che colgono l'occasione per un scambio di esperienze, visioni, prospettive nei momenti di dialogo e tavola rotonda che caratterizzano ogni edizione dell'evento. Il tema dell'anno è stato "I FUTURI RAPPORTI ISTITUZIONALI TRA AZIENDE SANITARIE ED IL SOGGETTO AGGREGATORE. IL FUTURO MODELLO DI APPROVVIGIONAMENTO DELL'HUB DEL FARMACO E DEI DISPOSITIVI: ANALISI BEST PRACTICE".

Il 2021 si concluso con un evento in presenza dal titolo “L’ASSISTENZA AL PAZIENTE ONCOLOGICO. FOCUS REGIONALE” dove il 5 novembre, una platea composta da Farmacisti, medici e infermieri, ha visto presentare le diverse realtà regionali con le peculiari caratteristiche dei quattro Laboratori UFA in attività e le ultime evidenze in tema di terapia agnostica. Il corso è stato molto partecipato anche dai Colleghi specializzandi e si è caratterizzato per essere il primo momento di incontro collegiale tra Farmacisti coinvolti nella gestione e allestimento delle terapie oncologiche ed oncoematologiche.

Il 2022 sta portando molte novità per la nostra Sezione. Si è aperto con l’ufficiale inizio delle lezioni della seconda Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera della Regione, in seno all’Università degli Studi di Cagliari, che si affianca alla SSFO dell’Università degli Studi di Sassari. I Farmacisti Ospedalieri e Territoriali saranno quindi impegnati nelle attività di docenza e tutoraggio dei Colleghi specializzandi. Sul versante organizzativo per i Farmacisti del SSN si profilano novità rilevanti con la prospettiva degli organizzandi due Hub logistici dei beni sanitari e con il consolidamento delle variazioni dovute alla Riforma del SSR (L 20/2020) con la cessazione della Azienda Tutela della Salute e il ripristino di ASL autonome.

Dal punto di vista formativo, in conseguenza dello scenario sopra descritto, la primavera vedrà anticipare il Congresso SIFO-ARPES. In maggio la sezione Sardegna porterà il proprio contributo al webinar pluriregione “Emicrania: Innovazione, RWD e coinvolgimento dei pazienti nella presa in carico”; una prima esperienza per la nostra Sezione di corso congiunto da remoto. La felice esperienza del 5 novembre 2021 in tema di assistenza al paziente oncologica, stimola una seconda edizione con un focus dedicato all’evoluzione dell’organizzazione dei Molecular Tumor Board. Il versante farmacoeconomico poi, ci vedrà impegnati in un incontro formativo, in via di definizione, che porti la nostra attenzione sulla rilevante categoria terapeutica dei farmaci dedicati all’Emofilia. L’alto impatto sulla spesa, regionale e nazionale, e l’elevata incidenza della patologia in Regione Sardegna, hanno ispirato una progettualità *ad hoc*.

Il nostro impegno e la nostra speranza sono riposti in una elaborazione delle nuove competenze acquisite durante un impegnativo biennio, in un rinnovato spirito di corpo e in una, ci auguriamo, consolidata consapevolezza della nostra identità di Donne e uomini di Scienza.

Segreteria SIFO Regione SICILIA

Segretario: V. Di Giovanni

**Consiglieri: E. Garaffo, S. Arena, C. Russo, B. Busà,
H. Aliferopulos**

SSFO CATANIA

Maria Anna D'Agata, Direttore Dipartimento del Farmaco ASP Catania

SSFO PALERMO

Maurizio Pastorello, Direttore Dipartimento del Farmaco ASP Palermo

SSFO MESSINA

Alfina Rossitto, Direttore UOC Assistenza farmaceutica Territoriale ASP Messina

Le attività scientifiche predisposte dalla Segreteria Regionale prevedono l'organizzazione annuale di:

- un convegno regionale quale momento di confronto e di forte crescita professionale per tutti i soci farmacisti della regione Sicilia;
- una o più giornate di formazione dedicate agli specializzandi SSFO che coinvolgono le tre scuole di Farmacia Ospedaliera presenti in Sicilia (Catania, Palermo e Messina);
- premio "Silvana Mansueto" in memoria della collega, rivolto ai giovani soci siciliani per l'assegnazione di *voucher* da utilizzare per la formazione.

A queste attività si aggiungono tutte le altre eventuali attività formative organizzate anche su input dei soci o patrocinate.

Attività

- Corso FAD webinar di aggiornamento a cura della sezione regionale SIFO Sicilia dal titolo: "Le nuove tecnologie nella gestione del paziente diabetico e nuove opportunità distributive" 2 luglio 2021 (4,5 ECM);
- premio al merito per l'assegnazione di voucher premio "Silvana Mansueto" prima edizione, rivolto ai giovani che hanno elaborato la miglior tesi di specializzazione in Farmacia Ospedaliera, per l'anno accademico 2019-2020 delle scuole di specializzazione in Farmacia Ospedaliera della regione Sicilia. Pubblicazione nel Bollettino SIFO volume 67, numero 6, novembre-dicembre 2021 delle tesi: "Budget impact analysis del nuovo sistema di flash glucose monitoring per l'autocontrollo della glicemia nei pazienti diabetici" e "Emergenza sanitaria Covid-19: ruolo del farmacista ospedaliero/territoriale ed esperienza presso l'ASP di Caltanissetta";
- premio al merito per l'assegnazione di voucher premio "Silvana Mansueto" seconda edizione, n. 3 voucher del valore di € 500 ciascuno per la partecipazione al 26° congresso EAHP Vienna 23-25 marzo 2022 rivolto

agli specializzandi di IV anno della scuola di specializzazione in Farmacia Ospedaliera della regione Sicilia;

- Contributo per la realizzazione del programma congressuale XLIII Congresso Nazionale SIFO Bologna 27-30 ottobre 2022, argomento proposto: “Introdurre la gentilezza in sanità rappresenta la vera riforma del sistema sanitario. Mettere in primo piano nei percorsi sanitari la dimensione umana della cura attraverso dei percorsi per gli operatori sanitari in cui imparare a relazionarsi al meglio con il paziente e i suoi familiari”;
- Corso ECM residenziale “Aderenza e appropriatezza nelle patologie respiratorie croniche: istituzione della nota AIFA 99” Catania 27 maggio 2022 (evento patrocinato SIFO);
- Partecipazione al progetto editoriale SIFO: applicazione del Regolamento (UE) 2017/745 sui DM e Regolamento (UE) 2017/746 sui dispositivi medico-diagnostici in vitro;
- Aggiornamento pagina web SIFO sezione regionale Sicilia: normativa regionale, attività, comunicazioni e attivazione di una mail regionale.

Giornate di formazione SSFO

- “Update terapie e vaccini anticovid” Dott.ssa M.A. D’Agata - Referente Scuola di Specializzazione di Catania - Catania, 11 novembre 2021.

Work in progress

- Meeting di Primavera regionale SIFO “Il Farmacista tra scienza e cultura: esperienze a confronto” 12-14 maggio 2022 Mazara del Vallo (evento patrocinato SIFO);
- Giornata di formazione SSFO Catania anno 2022;
- Giornata di formazione SSFO Messina anno 2022;
- Giornata di formazione SSFO Palermo anno 2022;
- Corso webinar di aggiornamento a cura della regione SICILIA “Gare d’appalto in ambito sanitario – problematiche e criticità”.

Segreteria SIFO Regione TOSCANA

Segretario: F. Del Santo

Consiglieri: P. Giambastiani, A.M.F. Calvani

La Segreteria SIFO Regione Toscana, in particolare negli ultimi due anni, ha cercato di lavorare intensamente fornendo una formazione Scientifica sempre più specialistica e variegata, sensibilizzando un'aggregazione professionale e una condivisione di idee e di iniziative che sono alla base del fare e promuovere ricerca nelle attività scientifiche multispecialistiche in cui il Farmacista Ospedaliero opera ed è attivamente inserito.

Nell'anno 2021 si sono promossi i seguenti CORSI PROVIDER SIFO INTER-REGIONALI:

- «EMICRANIA: BEST PRACTICE, INNOVAZIONE E COINVOLGIMENTO DEI PAZIENTI NELLA PRESA IN CARICO» (Cod. Evento 313-319658) FAD Webinar, 26 maggio 2021
- «TERAPIE INNOVATIVE: DALLA CLINICA ALLA GOVERNANCE» (cod. F23/2021) FAD Webinar, 17 settembre 2021
- «LA GESTIONE DELLE MALATTIE RARE ALLA LUCE DELLE INNOVAZIONI TERAPEUTICHE: LA FIBROSI CISTICA» (cod. F21/2021) FAD Webinar, 01 ottobre 2021
- «LA GESTIONE DELLE MALATTIE RARE ALLA LUCE DELLE INNOVAZIONI TERAPEUTICHE: EMOFILIA» (cod. F29- 38/2021)) FAD Webinar, 27 novembre 2021

Inoltre sempre nel 2021 ci sono stati i seguenti EVENTI CON COINVOLGIMENTO SIFO TOSCANA E PATROCINIO:

- «HORIZON ACADEMY» FARMACIA DEI SERVIZI SANITARI: CICLO DI ALTA FORMAZIONE: 9 giornate
- «BANDI DI GARA SU FARMACI, EMODERIVATI E DISPOSITIVI SECONDO IL NUOVO CODICE APPALTI-Liguria» FAD Webinar 3 marzo 2021
- «BANDI DI GARA SU FARMACI, EMODERIVATI E DISPOSITIVI SECONDO IL NUOVO CODICE APPALTI-Campania» FAD Webinar 15 aprile 2021
- «CORSO DI ALTA SPECIALIZZAZIONE SIFO IN SPERIMENTAZIONE CLINICA "IL FARMACISTA DI RICERCA E IL FARMACISTA RICERCATORE: ISTRUZIONI PER L'USO" ID ECM: 313-284987 FAD Webinar (ex Ed. Bologna), 16 aprile 2021
- «BANDI DI GARA SU FARMACI, EMODERIVATI E DISPOSITIVI SECONDO IL NUOVO CODICE APPALTI-Piemonte» FAD Webinar 15 settembre 2021

- «BANDI DI GARA SU FARMACI, EMODERIVATI E DISPOSITIVI SECONDO IL NUOVO CODICE APPALTI-Lombardia» FAD Webinar 14 dicembre 2021
- «TERAPIE OFF LABEL, ESPERIENZE A CONFRONTO: TRA BENEFICI E RISCHI» FAD Webinar, 24, 25 novembre 2021

Mentre per l'Anno 2022 si sono programmati e si svolgeranno le seguenti attività scientifiche:

- **EMICRANIA: INNOVAZIONE, RWD E COINVOLGIMENTO DEI PAZIENTI NELLA PRESA IN CARICO.**

L'emicrania è una malattia neurologica complessa, con una forte componente genetica sulla quale si inseriscono altri fattori, legati principalmente allo stile di vita, che possono modificarla nel decorso e nella severità. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) rappresenta la terza patologia più frequente e la seconda più disabilitante per il genere umano; infatti circa 1 miliardo di persone nel mondo (il 12% della popolazione), di cui 136 milioni in Europa, soffrono di questa patologia che colpisce tre volte di più le donne rispetto agli uomini, in particolare nella fascia d'età tra i 25 e i 55 anni. La legge n. 81 del 14 luglio 2020 (*Gazzetta Ufficiale* n. 188 del 28 luglio 2020) riconosce alcune forme di cefalea primaria cronica, tra le quali l'emicrania, come malattie sociali invalidanti e prevede l'individuazione di progetti finalizzati a sperimentare metodi innovativi di presa in carico delle persone affette da cefalea. In questo contesto nasce il corso che si pone tre obiettivi principali: conoscere le *best practices* e i trattamenti farmacologici innovativi, supportare l'utilizzo dei RWD nel monitoraggio della patologia emicranica e costruire un network che consenta la condivisione e la creazione di progetti per la presa in carico dei pazienti.

- **LA GESTIONE DELLE INTOSSICAZIONI E GLI ANTIDOTI.**

Le intossicazioni rappresentano una causa frequente di ricorso alle strutture di urgenza ed il trattamento delle intossicazioni associa sempre trattamento sintomatico e trattamento depuratore/evacuatore con, quando è disponibile, un trattamento antidotico. L'impiego di questi medicinali non sempre è supportato da evidenze cliniche robuste, né il loro utilizzo può avere un andamento prevedibile e costante, e non da ultimo, il loro approvvigionamento è spesso difficile e problematico: va ricordato a tal proposito che gli antidoti sono veri e propri farmaci salvavita. L'efficacia degli antidoti è fortemente influenzata dalla precocità della loro somministrazione; questo ci fa capire quanto sia fondamentale una buona conoscenza da parte dei sanitari degli

eventuali quadri di intossicazione e la facilità di approvvigionamento degli antidoti. Questi fino a pochi anni fa venivano classificati prevalentemente in base al loro meccanismo d'azione del farmaco, oggi invece seguendo i criteri proposti dall'*International Programme on Chemical Safety* (IPCS) e da alcune direttive dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), si preferisce adottare una classificazione basata sull'urgenza dell'impiego dell'antidoto e ovviamente sull'efficacia comprovata. La formazione universitaria del personale sanitario spesso non approfondisce o non dedica il necessario spazio all'argomento delle intossicazioni, che tuttavia rivestono un ruolo primario nei Servizi di Emergenza-Urgenza, con risvolti sanitari importanti nel caso di intossicazioni di massa. Lo scopo di questo corso è approfondire le conoscenze legate ai meccanismi d'azione e d'impiego degli antidoti, nonché la loro corretta gestione nelle dotazioni nelle strutture sanitarie. Oltre a questi aspetti l'evento analizzerà gli aspetti relativi alla gestione ospedaliera nella pratica clinica degli antidoti. Gli obiettivi del corso sono: illustrare tutte le maggiori cause di intossicazione concentrandoci su quelle di tipo acuto e delle loro rispettiva gestione; migliorare le conoscenze sugli antidoti; conoscere i principali meccanismi d'azione.

- **INFETTIVOLOGIA & MULTIRESISTENZA: SFIDE CLINICHE E FARMACEUTICHE**

La pandemia Covid-19 ha attenzionato agli occhi di sanitari e popolazione generale come le infezioni possano costituire una seria minaccia per la salute complessiva di tutti e possano impattare pesantemente anche sul benessere economico e sociale dei Paesi, oltre che sull'aspettativa di vita delle persone. Inoltre, il diffondersi di patogeni multiresistenti, mette a serio repentaglio ogni possibilità di cura efficace in numerosi *setting* clinici, in relazione a molteplici agenti eziologici, batterici ma anche virali. È noto infatti che numerose infezioni batteriche sono sostenute da microorganismi resistenti, quali ad esempio *Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi. Verso queste infezioni le armi terapeutiche a disposizione dei Clinici sono ridotte ed è urgente un cambio di passo nella ricerca clinica. Anche altri ambiti dell'Infettivologia – ad esempio l'HIV - si trovano quotidianamente alle prese con problematiche legate alla ridotta disponibilità di opzioni terapeutiche. Tra i pazienti HIV-positivi, ad esempio esiste un gruppo di soggetti con una lunga storia di terapia antiretrovirale che ha sviluppato resistenza ai vari farmaci in commercio e dunque necessita di nuove opzioni terapeutiche; altri invece, gravati spesso da molteplici co-morbidità, presentano limitatissime opzioni terapeutiche di cui potersi giovare, ed hanno urgentissimo bisogno di nuove classi di farmaci. La tubercolosi a estesa farmacoresistenza costituisce altresì una vera e propria

sfida clinica, per la quale sembrano schiudersi oggi nuove opportunità terapeutiche. L'evento formativo ha lo scopo di delineare l'entità della diffusione della farmacoresistenza in relazione alle diverse tipologie di infezioni, con particolare riguardo a: infezioni batteriche, HIV, tubercolosi. Inoltre, l'evento ha l'obiettivo di evidenziare le criticità cliniche e terapeutiche correlate alle multiresistenze. Infine, l'evento fornirà strumenti conoscitivi sulle terapie a disposizione, sulle chance di cura con le attuali terapie, e sugli *clinical needs* che ancora attendono strategie efficaci dalla ricerca clinica.

Segreteria SIFO Regione TRENINO-ALTO ADIGE

Segretario: R. Ciagli

Con il supporto scientifico di A. Pasqualini

1. Il Farmacista nel ruolo di DEC e di facilitatore nei processi di acquisto alla luce della nuova normativa sugli appalti

Il Nuovo Codice degli Appalti ha imposto una visione integrata della figura del farmacista in un ambito dove le competenze sono sempre più fluide e intrecciate. Il Provveditore, Il Farmacista, l'Ingegnere Clinico e il Collega Informatico sono figure sempre più interconnesse ed alle quali è sempre di più richiesto di integrare la propria competenza, apportare il proprio valore aggiunto a risoluzioni di problemi di ampio respiro e di partecipare al disegno di implementazione delle competenze e delle attività professionali della propria azienda.

Il ruolo che la figura del farmacista può essere ancora strategico nella misura in cui la sua professione lo pone in discussione con altre figure professionali da cui è in parte costretto a misurarsi e con le quali è integrato e dipendente.

Vorremmo progettare un nuovo metodo di lavoro con il Provveditorato e il Controllo di gestione per mettere a punto un metodo di monitoraggio dei contratti, una procedura di valutazione epidemiologica tale da generare stime di fabbisogni quanto più realistici possibile, una proposta di migliore integrazione delle informazioni pre e post gare e la creazione di un gruppo di lavoro dedicato all'*Horizon scanning* delle tecnologie innovative prossime all'arrivo in commercio.

Il lavoro consisterebbe in una fase operativa da condividere con l'Azienda e in seconda battuta un mini corso di formazione per Farmacisti DEC e Farmacisti facilitatori per DEC Clinici.

2. Farmaci innovativi nella fibrosi cistica: quanto e come hanno migliorato la vita dei pazienti nel primo anno di trattamento

L'introduzione sul mercato italiano dei farmaci modulatori volti al recupero funzionale della proteina CFTR in grado di incidere favorevolmente sulla decorso dei pazienti affetti da fibrosi cistica ha segnato un passo avanti nella lotta contro questa malattia.

Vorremmo valutare assieme ai Clinici Pediatrici referenti del Centro FC di Rovereto quanto e come l'introduzione dei modulatori abbia cambiato il decorso della malattia dei nostri pazienti e quali siano stati gli eventuali effetti collaterali registrati nel primo anno di trattamento.

3. Riduzione della complicità trombotica: adesione alle linee guida su farmaci e DM dell'Azienda APSS. A che punto siamo?

Partendo dalle richieste avanzate dal PICC Team aziendale vorremmo valutare quanto e come le procedure aziendali siano in linea con le principali linee guida per l'uso di farmaci e DM.

Dall'analisi vorremmo poi sottoporre alle relative Commissioni le più adatte azioni correttive per allineare l'attuale *practice* aziendale ai *gold standard* internazionali.

4. Ricezione dei vaccini per il Covid-19 dalla struttura commissariale

Dal 27 dicembre 2020 l'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari (APSS) della Provincia Autonoma di Trento (PAT) è impegnata nella campagna vaccinale per la lotta al Covid-19.

L'attuale organizzazione Aziendale prevede che la Farmacia Ospedaliera gestisca l'approvvigionamento e distribuzione dei Dispositivi Medici necessari per la somministrazione, lo stoccaggio dei vaccini per il Covid-19 con vigilanza e monitoraggio della temperatura di conservazione (24h su 24h), la ricezione delle "agende vaccinali" e delle richieste urgenti "extra-sistema" per la relativa organizzazione/gestione della distribuzione dei vaccini per il Covid-19 nel territorio provinciale (>130 punti di destinazione in P.A.T.) e lo scongelamento e preparazione delle dosi per l'invio ai punti vaccinali con definizione in etichetta della data di fine validità dopo lo scongelamento, lotto e scadenza.

L'attuale organizzazione Aziendale prevede che la Farmacia Ospedaliera sia considerata HUB per la Provincia Autonoma di Trento e gestisca la ricezione/distribuzione degli anticorpi monoclonali e degli antivirali inviati dalla Struttura Commissariale.

La Struttura Commissariale in collaborazione con il Ministero della Salute

ed AIFA ha iniziato a distribuire sul territorio nazionale gli anticorpi monoclonali e antivirali per il Covid-19.

Anticorpi monoclonali:

- Bamlanivimab in monoterapia (Eli-Lilly)
- Bamlanivimab + Etesevimab (Eli-Lilly)
- Casirivimab + Imdevimab (Ronapreve-Regeneron/Roche)
- Sotrovimab (GlaxoSmithKline)

Antivirali:

- Molnupiravir (MSD)
- PF-07321332 e Ritonavir (Pfizer)

La Farmacia Ospedaliera partecipa ad incontri settimanali con la Struttura Commissariale, il Ministero della Salute, AIFA, le Regioni e le Province Autonome per il monitoraggio dei consumi e la gestione degli anticorpi monoclonali e degli antivirali per il Covid-19 (circa 52 incontri/anno).

La Farmacia Ospedaliera invia settimanalmente alla Struttura Commissariale, al Ministero della Salute e ad AIFA le giacenze degli anticorpi monoclonali e degli antivirali per il Covid-19, che vengono costantemente monitorate al fine di garantire le terapie ai pazienti (circa 52 monitoraggi/anno).

Collaborazione nella risposta alle interrogazioni del Consiglio della P.A. di Trento:

Elaborazione di una procedura per la gestione degli anticorpi monoclonali forniti dalla struttura commissariale presso i reparto covid degli ospedali di comunità:

- collaborazione tra reparto Covid di comunità, specialisti;
- garantire della terapia in tempi rapidi al paziente;
- evitare spreco di risorse (es. ambulanze) per il trasporto del medicinale;
- evitare perdite di tempo al reparto e alla farmacia per l'organizzazione del trasferimento.

5. Rispetto piano approvvigionamenti

Svolgimento di attività necessarie per il rispetto del Piano Approvvigionamenti attraverso l'individuazione di componenti di gruppi di lavoro per la stesura dei capitolati/componenti di Commissioni Giudicatrici e la promozione della loro partecipazione a tali gruppi/Commissioni dei GAS Medicinali.

Partecipazione della Farmacia Ospedaliera al gruppo di lavoro "Procedura per la fornitura di gas medicali e tecnici e gestioni degli impianti centrali e di rete per la distribuzione dell'ossigeno, dell'aria medica e del vuoto - nomina componenti gruppo di lavoro" dal 28 ottobre 2020 SEGNATURA/ID: 123642151.

6. Obiettivo: politiche per la qualità e la sicurezza

Rispetto delle azioni previste nel piano per la qualità e la sicurezza paziente, anche al fine del rinnovo dell'accreditamento JCI.

7. Stewardship degli antibiotici e monitoraggio antibiotici ad ampio spettro per contrastare l'antibiotico resistenza

Monitoraggio, in collaborazione con il Servizio Controllo di Gestione, del consumo degli antibiotici ad uso sistemico (ATC J01) secondo gli indicatori:

- PNCAR (DDD/100 gg di degenza)
- S. Anna di Pisa (DDD/100 gg di degenza)

Pre-autorizzazione con validazione delle richieste motivata per paziente (in alcuni casi con scheda cartacea di prescrizione AIFA) prevista, tra gli antibatterici per uso sistemico, per ertapenem, moxifloxacina, daptomicina, tigeciclina, ceftobiprole medocaril, dalbavancina, ceftarolina fosamil, ceftolozano + tazobactam, cefadizime+avibactam, fosfomicina e.v. e tedizolid. Registrazione nel database.

Proposta *Alert in Tecum* per rivalutare dal punto di vista clinico una terapia antibiotica a distanza di 72 ore dalla prima prescrizione, in fase di sviluppo e possibile con il prossimo rilascio, verrà lasciata al clinico la possibilità di impostare l'*alert* per la rivalutazione per qualsiasi farmaco non solo antibiotico. Una volta impostato si presenterà, al tempo stabilito inizialmente, a chi sta validando la terapia.

Profilassi ATB in Chirurgia e Medicina Interventistica nell'adulto – partecipazione a nuova revisione multidisciplinare *evidence-based* (settembre 2021).

Segreteria SIFO Regione UMBRIA

Segreteria: S. Di Marco

Consigliere: N. Nigri

Se dovessimo descrivere con un titolo la SIFO Umbria, la definiremmo “un bel gruppo di amici”!

Questo è quello che ho trovato già agli inizi del mio primo mandato da Segretario Regionale nel 2016. E questo è quello che abbiamo avuto la fortuna di trovare grazie in primis a due esempi di professionisti ‘appassionati’, il Dott. Fausto Bartolini e il Dott. Alessandro D'Arpino, Segretario Regionale prima di me e poi membro del Direttivo SIFO.

Nel corso degli anni, con la loro passione per la professione, la loro ‘perseveranza’, il coinvolgimento di noi colleghi, anche al di fuori dell'ambito SIFO, hanno permesso di strutturare un gruppo regionale sempre più unito, in gra-

do di condividere la quotidianità e nello stesso tempo di creare dei percorsi di formazione che nel corso degli anni hanno permesso la realizzazione di eventi di eccellenza!

Le due edizioni del Convegno Nazionale sulla Cannabis per uso medico dal titolo *Cannabis Terapeutica e Preparazioni Galeniche 2017 - Cannabis Terapeutica e Preparazioni Galeniche lo stato dell'arte al 2018* (Dott. Bartolini, Dott.ssa Calzola, Dott.ssa Di Marco) che hanno visto esperti di numerose regioni, rappresentanti delle istituzioni, parlamentari e Società Scientifiche che si sono confrontati sulla proposta di riforma della legge relativa al diritto di cura e all'utilizzo della cannabis terapeutica, sull'effettivo rapporto rischio/beneficio, sui dosaggi, sulle preparazioni magistrali da allestire e sulla relativa disponibilità del principio attivo nelle diverse forme farmaceutiche e, di conseguenza, sul ruolo che dovrà assumere il farmacista del Servizio Sanitario Nazionale in ordine alle indicazioni terapeutiche e alla galenica clinica.

L'evento Interregionale dal titolo *Terapie effettuate secondo Legge 648/96 e 94/98: Esperienze a confronto tra Benefici e Rischi* (Dott. Nigri, Dott.ssa Calzola, Dott.ssa Di Marco) in cui si è discusso con l'intervento di medici, farmacisti ed istituzioni, sull'uso speciale dei farmaci, finalizzato a garantire la possibilità di cura in assenza di alternative terapeutiche o di necessità di accesso precoce, è di importanza centrale in numerose aree terapeutiche, in particolare per gli ambiti pediatrici, oncologici, infettivologici e per le malattie rare.

Le due edizioni del *Corso teorico-pratico sulla "Farmacia clinica"* (Dott. Bartolini) tenutesi ad Assisi e la cui ispirazione è nata dall'analisi del complesso ambito di contenuti ed azioni che definiscono sicurezza ed efficacia dei trattamenti farmacologici e per promuovere l'appropriatezza in tutte le sue dimensioni. Appuntamenti patrocinati dall'Istituto Superiore di Sanità e dalla Regione Umbria, realizzati con la collaborazione scientifico-culturale della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie – SIFO.

Evento SIFO-Fare *Il farmacista nel percorso degli acquisti: esperienze e responsabilità* (Dott. Bartolini) in cui sono stati analizzati aspetti legati al valore del farmaco e al nuovo codice degli appalti, ai costi sanitari indiretti e agli obiettivi L.E.A., alla farmaco vigilanza e alla gestione del rischio con l'obiettivo di arrivare ad una maggiore razionalizzazione nella fase di definizione dei fabbisogni e ad una gestione più efficace dei beni e dei servizi acquistati e maggiori economie di scala.

Nonostante le difficoltà del periodo pandemico, ormai alle spalle, unite a quelle di tutti i giorni, siamo convinti che, grazie alla forza ed unione del nostro "gruppo di amici", riusciremo ad ideare ed organizzare ancora tanto.

Partecipazione a riunioni del CIO.

Segreteria SIFO Regione VENETO

Segretario: V. Lolli

Consiglieri: F. Sconza, I. Toffanello

Nel 2021 questa Segreteria Regionale del Veneto si è fatta carico delle istanze presentate da alcuni soci riguardo la necessaria formazione rispetto alle novità introdotte dall'entrata in vigore nel mese di maggio del nuovo Regolamento Europeo sui Dispositivi Medici.

L'articolazione dei vari capitoli e la complessità degli argomenti trattati dalla normativa risultava assai difficile da interpretare in funzione delle vaste categorie di dispositivi e anche per gli addetti ai lavori, che si trattasse di applicazione nella stesura dei capitolati di gara o valutazione della relativa documentazione oppure per la gestione di istanze per studi clinici, sorgevano molti dubbi interpretativi e rimanevano aperte molte questioni inerenti la corretta applicazione del testo.

A titolo esemplificativo erano stati proposti i seguenti argomenti da affrontare.

- 1) Definizioni (art. 2): quali le novità più importanti introdotte nelle definizioni. Classificazione dei Dispositivi e regole di Classificazione: cosa cambia (Allegato VIII).
- 2) Tracciabilità dei dispositivi medici mediante utilizzo di numero di identificazione unico (UDI) obbligatorio. Scadenze per applicazione dell'UDI sull'etichetta per le diverse classi di DM (classe III, classe II b, II a, I). Controlli da eseguire a cura delle Aziende Sanitarie. Gli operatori sanitari devono registrare in entrata il codice UDI. Gestione operativa dei dm con codice UDI (es. per classe III e impiantabili). Banca dati UDI consultabile dagli operatori sanitari?
- 3) Come cambiano le procedure di valutazione della conformità applicabili per ciascuna classe di rischio dei dispositivi medici ai sensi dell'art. 52 dell'MDR (Allegato IV e Allegato V).
- 4) La documentazione tecnica in sede di gara da richiedere a cura delle Amministrazioni acquirenti: cosa chiedere di "nuovo" nei capitolati di gara. Ad esempio a seguito della maggiore produzione di evidenza clinica (artt. 61-82) cosa pretendere dai fabbricanti per le valutazioni in sede di gara. Ancora, il nuovo regolamento introduce una nuova figura in capo al Fabbricante responsabile del rispetto della normativa (art. 15). I capitolati di gara a partire dal 27 maggio 2021 devono tenere conto del rispetto della normativa?
- 5) Rafforzamento del sistema di vigilanza e sorveglianza post-commercializzazione. Cosa cambia per gli operatori sanitari in ambito di dispositi-

vo-Vigilanza. Nuove definizioni di incidente e incidente grave. Come segnalare? Nuova modulistica? Cosa cambia per i Fabbrikanti, mandatarî e importatori.

6) Il periodo di transizione e le date di applicazione. Disposizioni transitorie (art. 120).

Partendo da questi spunti, con il contributo non condizionato di due aziende venete: Santex e Clinilab, siamo riusciti non senza difficoltà, a mettere insieme un pool di esperti di notevole caratura per cercare risposte ai bisogni formativi espressi, organizzando un corso ecm webinar con patrocinio SIFO, dal seguente programma.

Con il Patrocinio SIFO il LIVE WEBINAR: LA NUOVA NORMATIVA DEI DISPOSITIVI MEDICI - 21 maggio 2021 - *Responsabile Scientifico Dott. Vincenzo Lolli.*

In prossimità dell'entrata in vigore della nuova normativa europea sui dispositivi medici, risultano ancora poco noti molti aspetti relativi alla parte regolatoria come, ad esempio, quanto riguarda la classificazione, la tracciabilità e la valutazione della conformità.

Ancora cosa si deve chiedere di nuovo nella documentazione tecnica in sede di gara, oppure cosa cambia per gli operatori sanitari in ambito di dispositivo-vigilanza, anche rispetto alle nuove definizioni di incidente e in ambito di sperimentazione clinica?

Con l'intervento dei colleghi e di consulenti esperti si cercherà di illustrare la nuova regolamentazione e di rispondere alle domande.

Programma

- *Introduzione.* Alessia Lazzaro, Vincenzo Lolli;
- *Introduzione generale: il nuovo regolamento.* Antonella Garna, Direttore Dipartimento Farmaceutico e Logistica ESTAR;
- *La sperimentazione clinica.* Filomena Vecchione, Responsabile Area scientifica Dispositivi Medici SIFO;
- *La vigilanza sui dispositivi medici* Daniela Minella, Attività ispettive e di vigilanza sui dispositivi medici, Ministero della Salute;
- *Organismi notificati.* Roberta Marcoaldi, Direttore dell'Organismo Notificato 0373 Istituto Superiore di Sanità;
- *Il nuovo regolamento europeo dei DM: innovazione e sicurezza terapeutica.* Cecilia Giron, Ricercatore universitario/Professore aggregato di Farmacologia, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Padova;
- *Fabbrikanti e operatori economici tra regole, concorrenza e mercato.* Mauro Crosato, Avvocato;
- *Aspetti cogenti e regolamentari nella supply chain. Identificazione e rin-*

tracciabilità, vigilanza e sorveglianza del mercato. Riccardo Dainese, Amministratore unico Eumed srl;

- *Discussione e Tavola rotonda Aspetti regolatori: opinioni a confronto*. Moderatori: Alessia Lazzaro, Cecilia Giron Discussant: Mauro Crosato, Riccardo Dainese, Antonella Garna, Roberta Marcoaldi, Daniela Minella, Filomena Vecchione;

L'iniziativa riscontrò notevole interesse e la partecipazione rivolta in un primo tempo ai soci del triveneto fu infine estesa ai di tutte le regioni attraverso il coinvolgimento dei segretari regionali, ottenendo l'adesione da parte di ben 150 iscritti.

A seguito dell'evento formativo accreditato ecm, sono state messe a disposizione dei soci SIFO, all'interno del profilo riservato nel sito web, le presentazioni svolte rispettivamente dalle Dott.sse Marcoaldi e Minella.

Inoltre si è potuto verificare come esista un *social forum* istituito sempre nell'area riservata del sito Sifoweb dal precedente gruppo di lavoro di area, che andrebbe rilanciato dal nuovo gruppo di area nazionale sui dispositivi medici, individuando dei referenti per una corretta gestione, in modo tale da stimolare proficue discussioni coinvolgendo tutti i soci professionalmente interessati, e raccogliendo elementi utili all'approfondimento e comprensione degli argomenti trattati nel nuovo Regolamento Europeo che solo con l'applicazione sul campo e l'esperienza può trovare un giusto e completo significato ed inquadramento.

Altra importante attività di aggiornamento viene svolta presso il Dipartimento di Scienze del Farmaco dell'Università di Padova, con il *Corso di Alta Formazione in Dispositivi Medici*, Responsabile la Prof. Maria Cecilia Giron, socia SIFO.

Il corso è finalizzato a fornire conoscenze specifiche nel settore dei Dispositivi Medici di impiego generale e specialistico. Gli strumenti operativi che il corso si propone di offrire a chi opera nel settore dei Dispositivi Medici sono finalizzati alla loro corretta valutazione, selezione, informazione e utilizzo nel rispetto della normativa vigente e delle esigenze cliniche dei pazienti.

Informazioni ed iscrizioni si possono effettuare consultando il sito: <https://www.dsfarm.unipd.it/corso-di-alta-formazione-dispositivi-medici-aa-20202021>.

Modulo I: Farmacista di Ricerca

Prefazione

A cura dei Tutor Scientifici G. Muserra, P. Serra, F. Cattell, A. Esposito, R. Moscogiuri, E. Omodeo Salè, C. Masini

Occuparsi di ricerca clinica e ricerca organizzativa rientra fra i compiti istituzionali e le prerogative del farmacista che opera nel SSN. I principali ambiti applicativi sono rappresentati dai Comitati Etici (presente *ex officio* - D.Lgs. 24 giugno 2003, n. 211) e dalle sperimentazioni in cui è direttamente coinvolta l'Azienda Sanitaria di riferimento (studi monocentrici e/o multicentrici). Questo spazio professionale viene ritenuto altamente qualificante e merita il riconoscimento di un segmento operativo specifico che si cercherà di dettagliare in questo manuale.

In questa parte del manuale si vuol chiarire il ruolo del Farmacista di Ricerca: il farmacista Ospedaliero/Territoriale è da sempre componente del Comitato Etico quale sanitario specialista in materia di Sperimentazione Clinica Controllata per le sue competenze tecniche e scientifiche. È responsabile della gestione del campione sperimentale, nella maggior parte dei casi è componente/responsabile della segreteria scientifica, esperto dell'Osservatorio regionale/nazionale delle sperimentazioni cliniche e responsabile della gestione e del monitoraggio delle sperimentazioni *Profit* e *No Profit*. Data la complessità e la molteplicità dei processi relativi alla gestione dei campioni sperimentali, il farmacista si colloca inoltre come figura chiave per la stesura di procedure operative e/o di linee guida a supporto del processo. Il Farmacista di Ricerca è una figura che si distingue ma sinergicamente collabora con il Farmacista Ricercatore (Modulo II del Manuale), promotore di studi osservazionali di *Real World Evidence*, epidemiologici, di uso di farmaci innovativi e *device* tecnologici. Il Farmacista Ospedaliero/Territoriale infatti, svolgendo quotidianamente attività di sperimentazioni cliniche, appropriatezza terapeutica, aderenza, farmacovigilanza, farmaco-economia, allo scopo di migliorare la qualità dell'assistenza mediante il *counseling* sia ai colleghi professionisti che ai pazienti, può essere considerato una figura rilevante nell'applicazione concreta dei temi in esame.

La ricerca clinica è in continua evoluzione sia dal punto di vista di nuovi modelli di studi clinici (ad esempio ai nuovi modelli di studio adattativi si stanno affiancando altre tipologie di studi come i *trials* decentrati introdotti con la pandemia), per facilitare sempre più l'accesso alle terapie innovative, sia dal punto di vista normativo. Il 31 gennaio 2022, infatti, è entrato in vigore il Regolamento (EU) n. 536/2014 con l'obiettivo di uniformare e semplificare i processi a livello nazionale ed europeo.

Il farmacista, in qualità di esperto, oltre ad essere coinvolto nella gestione pratica dei farmaci/dispositivi sperimentali è una figura rilevante già dalle fasi iniziali di autorizzazione di una sperimentazione, essendo membro delle Segreterie Tecnico-Scientifiche dei Comitati Etici, interfacciandosi con i *Clinical Trial Centers*, fornendo supporto agli sperimentatori nel disegno dello studio e svolgendo un'attività di monitoraggio degli studi clinici attivati.

La SIFO come Società Scientifica con questo manuale vuol fornire ai Farmacisti Ospedalieri e Territoriali informazioni, chiarimenti e approfondimenti utili perché la categoria sia pronta ad affrontare e superare in sicurezza questo passaggio significativo per il mondo della Sperimentazione Clinica. In ragione dello scopo del manuale, hanno partecipato alla sua stesura professionisti esperti del Ministero della Salute, Istituto Superiore della Sanità, AIFA, Farmindustria, CRO e membri di vari Comitati Etici e ovviamente Farmacisti Ospedalieri e Territoriali impegnati nella ricerca clinica.

Oltre, al già citato Regolamento (EU) n. 536/2014, nel manuale verrà trattato anche il Regolamento (EU) n. 745/2017 sui dispositivi medici, un regolamento ambizioso che si sovrappone a varie direttive. Il mondo dei dispositivi medici è un settore molto ampio e in crescita, attraversato da svariate problematiche riguardanti la loro gestione e le loro sperimentazioni che, come per i farmaci, è necessario vengano condotte in maniera conforme alle normative vigenti per poter valutare la validità dei *devices*, con l'auspicio che, come avviene per i farmaci, anche per essi vi siano a breve piattaforme nazionali e internazionali di consultazione per indagini cliniche post-marketing, pre-marketing e usi terapeutici.

Auspichiamo che, così come il Percorso di Alta specializzazione, anche questo manuale possa essere utile per la formazione e l'aggiornamento di figure professionali dedicate al tema della ricerca clinica. Obiettivo primario è quello di garantire non solo i requisiti di qualità per la conduzione degli studi clinici secondo GCP ma anche una maggiore attrazione del Paese Italia per la ricerca clinica e quindi di competitività a livello europeo, in cui il Farmacista di Ricerca è un attore centrale all'interno del complesso mondo della ricerca clinica, senza il quale, il sistema stesso, rischia di restare penalizzato e limitato, non solo per un ritardo di applicazione della normativa europea, ma anche per una mancanza di *expertises* proprie della nostra figura professionale.

I gruppi di lavoro SIFO sulla ricerca clinica sia nazionali che regionali continuano a promuovere attività di confronto in materia di sperimentazione clinica. Il farmacista nella Sperimentazione Clinica (di ricerca e ricercatore) è un attore centrale della ricerca clinica senza il quale il Paese Italia rischia di restare penalizzato e non solo per un ritardo di applicazione normativa.

Crediamo che questo testo possa rappresentare un punto di partenza im-

portante per noi Farmacisti, lasciando spazio ad un dialogo costruttivo tra i diversi attori chiamati in gioco.

Possiamo, quindi, concludere che il Farmacista, adeguatamente formato, è il garante della qualità e della sicurezza nella corretta gestione dei *trial* clinici, oltre a diventare un consulente strategico per il clinico nella conduzione degli stessi.

1. Il ruolo dell'Istituto Superiore di Sanità nella valutazione delle richieste di ammissibilità alla sperimentazione Clinica di Fase I

M.F. Cometa, P. Popoli

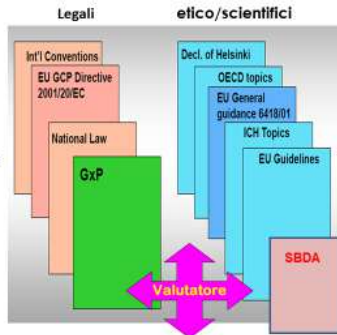
Il farmaco è il risultato di un processo di sviluppo integrato in cui si individuano: la fase di ricerca scientifica e di scoperta (*drug discovery*), la fase non clinica, la fase di sperimentazione clinica e la fase di sorveglianza dopo l'immissione sul mercato (post-marketing). Dal punto di vista regolatorio è possibile suddividere queste fasi in due momenti principali: il processo autorizzativo (che segue tutte le fasi sperimentali del farmaco) e il processo registrativo (che consente l'immissione in commercio). È responsabilità dell'Autorità regolatoria assicurare che un medicinale sperimentale o da immettere sul mercato sia sicuro, di qualità ed efficace. Il processo autorizzativo di una sperimentazione clinica è ad appannaggio dell'Autorità Competente (AC) che, sulla base della valutazione della documentazione sottoposta dal "Proprietario" del medicinale sperimentale per l'ammissibilità della sperimentazione, emette l'autorizzazione o il diniego della proposta in uno studio clinico. La valutazione scientifica dei dati (*Scientific Based Drug Assessment – SBDA*) è lo strumento per proteggere la salute pubblica sia durante la fase autorizzativa dello sviluppo di un prodotto medicinale, sia per la sua registrazione e richiede l'applicazione di una "metodologia regolatoria" codificata e aderente a norme e linee guida internazionali.

Le normative che regolano lo sviluppo dei farmaci hanno stabilito negli ultimi venti anni che lo sviluppo di un prodotto medicinale sperimentale (*Investigational Medicinal Product – IMP*) deve rispondere ai requisiti previsti dalle GxP comprendenti le norme di buona pratica di fabbricazione (*Good Manufacturing Practice – GMP*), buona pratica di laboratorio (*Good Laboratory Practice – GLP*) e buona pratica clinica (*Good Clinical Practice – GCP*). I principi etici fondamentali a cui devono conformarsi gli studi nell'ambito della sperimentazione clinica sui medicinali traggono origine dalla Dichiarazione di Helsinki e dai requisiti previsti dagli *standard* internazionali delle GCP messi a punto per progettare, condurre, registrare e comunicare gli esiti degli studi clinici che coinvolgono soggetti umani.

A valle della metodologia regolatoria, la SBDA non può svincolarsi dalle linee guida regolatorie che per l'Europa sono emesse dall'Agenzia Europea dei Medicinali (*European Medicines Agency – EMA*) e della *International*

Metodologia regolatoria

- ❖ Legislazione (norme giuridiche)
- ❖ Sistema GxP (regolate da decreti normativi)
- ❖ Linee guida regolatorie (non sono mai mandatorie)
- ❖ SBDA (Scientific Based Drug Assessment): la valutazione scientifica dei dati è lo strumento per proteggere la salute pubblica durante lo sviluppo di un prodotto medicinale (sperimentazioni cliniche) e per la sua registrazione (AIC).



commissione ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I
<https://www.iss.it/sperimentazione-clinica-di-fase-i>
sogrefenza.comma@iss.it
06-49602880

Linee guida regolatorie

NON SONO LE LINEE GUIDA DI SOCIETA' SCIENTIFICHE

Orientamenti scientifici in materia di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali per uso umano, adottati in Europa dal CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) (linee guida EMA) e dall'International Council for Harmonisation (linee Guida ICH) (Europa/USA/Giappone)

<http://www.ema.europa.eu>

<http://www.ich.org/products/guidelines.html>

L'assenza di Linee guida condivise aumenta la discrezionalità delle autorità regolatorie dei vari Stati, esaltando divergenze interpretative e approcci valutativi non omogenei.

Conference of Harmonization (ICH) create, queste ultime, con lo scopo di armonizzare la totalità dei processi produttivi e registrativi anche extraeuropei (inclusando un consenso fra Europa, Giappone e Stati Uniti).

A titolo di esempio si riporta un quadro delle linee guida regolatorie di riferimento per la valutazione della prima dose da somministrare all'uomo negli studi di Fase I "First in man".

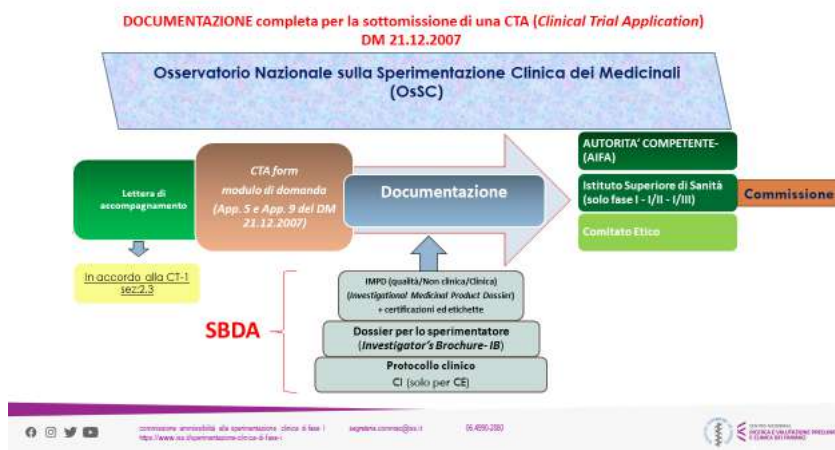
Il calcolo della prima dose è direttamente legato al *target* della popolazione e dalla natura dell'IMP:

- **IMP chimico/ Volontario sano:** - LG FDA (2005) *Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers*. - Approccio NOAEL (No Observed Advers Effect Dose) con calcolo della dose equivalente nell'uomo (HED, *Human Equivalent Dose*) che verrà divisa per un FS (Fattore di Sicurezza).
- **IMP chimico/Soggetto malato (es. oncologico)** - LG ICHS9 - 1/10 STD₁₀ (*Severely Toxic Dose* in 10% of the animals, roditore) o 1/6 HN-STD (*Highest Non-Severely Toxic Dose*, non roditore).
- **IMP biotecnologico (es. MoAb)/Volontario sano** - LG ICHS6 e LG CHMP *on Strategies to Identify and Mitigate Risks for First-in-Human Clinical Trials with Investigational Medicinal Products*: approccio MABEL (*Minimal Biological Effect Level*) (PK/PD).
- **IMP biotecnologico/soggetto malato** LG ICHS6 e ICHS9.
- **Terapia cellulare/genica** (approccio *Case by Case*) a volte studi di *Proof of Principle* (senza passare dalla preclinica, direttamente nell'uomo).

U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration • Center for Drug Evaluation and Research (CDER) July 2005 • Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers • EMA/CHMP/ICH/731268/1998 Committee for medicinal products for human use (CHMP) • ICH guideline S6 (R1) • Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals • EMA/CHMP/ICH/646107/2008 • ICH guideline S9 on Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals • EMA/CHMP/ICH/453684/2016 • Committee for Human Medicinal Products • ICH S9 Guideline on Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals - Questions and Answers • EMEA/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.

Negli ultimi venti anni, in ambito europeo, la normativa messa in campo per rilanciare la sperimentazione clinica sotto un quadro più unitario è legata alle direttive 2001/20/CE, 2003/94/CE e 2005/28/CE. La natura dello strumento legale della "Direttiva" non ha tuttavia inciso in modo efficace sul raggiungimento dell'obiettivo primario di incentivazione delle sperimentazioni cliniche in Europa, restando lo stato autorizzativo in capo alle singole Autorità competenti degli Stati membri (SM). In Italia le Direttive sono state recepite

con il D.Lgs. 24 giugno 2003, n. 211, con il D.Lgs. 24 aprile 2006, n. 219 e con il D.Lgs. 6 novembre 2007, n. 200. Con il D.M. 21 dicembre 2007 sono stati regolamentati nel dettaglio gli adempimenti relativi alla documentazione da presentare all'AC e ai CE per l'ammissibilità alla sperimentazione clinica di un medicinale e a decorrere dal 1° luglio 2013, la documentazione riguardante studi clinici sui medicinali è gestita esclusivamente con modalità telematiche, attraverso i modelli standard dell'Osservatorio nazionale sulla sperimentazione clinica dell'AIFA.

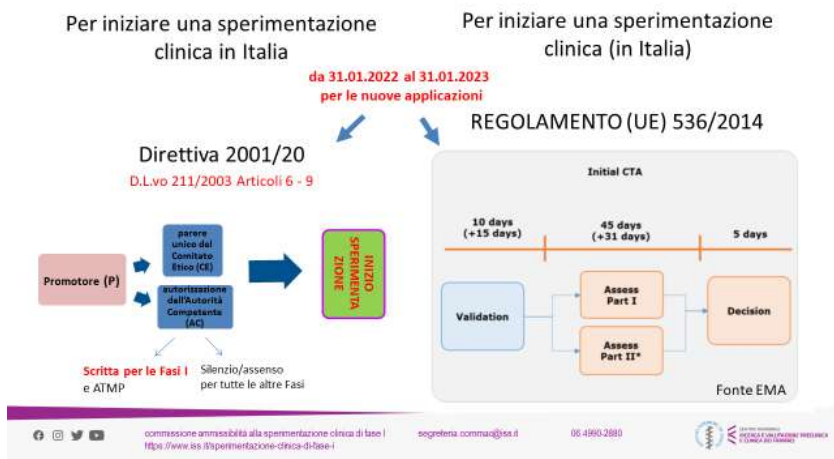


Nel 2014 è stato emanato il Regolamento sulla sperimentazione clinica dei Medicinali (UE) 536/2014. Il Regolamento, abrogando la 2001/20/CE, rappresenta un punto di snodo per l'alleggerimento delle procedure regolatorie ma soprattutto si tratta di un provvedimento che mira a colmare diverse lacune normative sui *trials* clinici attraverso la creazione di un quadro uniforme per l'autorizzazione degli studi clinici da parte di tutti gli Stati membri interessati, con un'unica valutazione sui risultati. La valutazione cambia perciò modo di essere e diventa un lavoro condiviso anche dal punto di vista normativo fra gli SM, promuovendo l'interazione fra tutte le AC europee, coinvolgendo nella procedura di valutazione i Comitati Etici e portando tutti i Paesi membri coinvolti ad una autorizzazione congiunta secondo una sola tempistica di valutazione concordata.

La completa applicazione del Regolamento avverrà dopo il periodo di transizione di 3 anni definito a partire dal 31 gennaio 2022. I Promotori delle sperimentazioni cliniche fino al 31 gennaio 2023 potranno optare se presentare una domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica ai sensi della

Direttiva 2001/20/CE tramite le procedure nazionali di sottomissione delle *Clinical Trial Application* (D.M. 21.12.2007) oppure ai sensi del Regolamento mediante il Portale europeo CTIS (*Clinical Trials Information System*).

Dal 31 gennaio 2025 le sperimentazioni ancora in corso approvate ai sensi della Direttiva 2001/20 dovranno essere trasferite al CTIS in accordo al Regolamento.



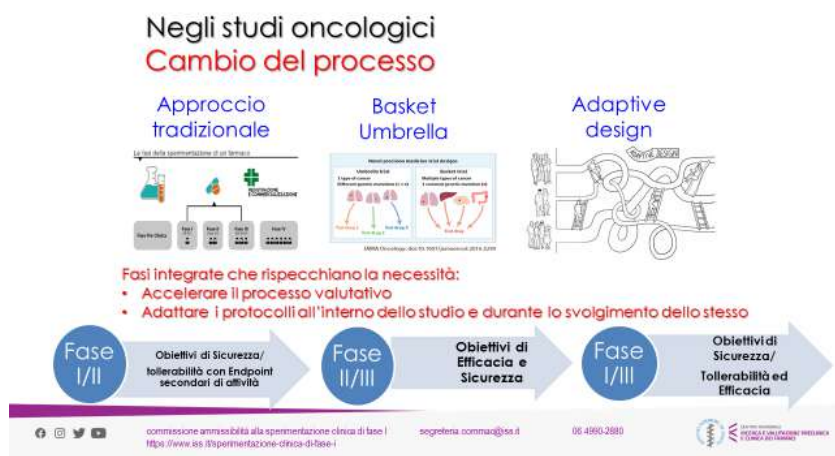
Ruolo dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) nella sperimentazione clinica in Italia: Sperimentazioni cliniche di Fase I

La sperimentazione clinica di Fase I rappresenta tipicamente il passaggio dalla sperimentazione preclinica (*in vitro* e/o sull'animale) alla prima somministrazione di un farmaco nell'uomo (*First in Man-FIM*). Le sperimentazioni FIM possono avvenire anche sul soggetto malato in caso di prodotti intesi per gravi patologie e per i quali non sarebbe etico trattare un soggetto sano.

Il passaggio alla sperimentazione FIM è il momento più critico nello sviluppo di un nuovo farmaco essendo potenzialmente la fase clinica più rischiosa per i partecipanti alla sperimentazione.

Negli ultimi sessant'anni si è assistito inoltre ad una grossa evoluzione della tipologia degli IMPs, a partire dalle piccole molecole chimiche ai farmaci biologici/biotecnologici fino alle terapie avanzate (terapia cellulare, genica ed ingegnerizzata) che rappresentano la tipologia di prodotti più innovativi ad oggi presenti nel panorama dei medicinali sperimentali. Soprattutto nel settore dei farmaci oncologici, inoltre, a ciò si aggiunge una sempre maggiore

complessità degli studi clinici di Fase I che non infrequentemente, specialmente per i disegni “seamless” di Fase I/II, spesso di tipo adattativo, rappresentano dei veri e propri studi registrativi. L'accelerazione dello sviluppo di tali farmaci (che è giustificabile alla luce dell'importante *unmet need*), si associa inoltre alla crescente complessità dei profili molecolari di alcuni tumori, che ha portato allo sviluppo di disegni clinici particolari quali gli studi *basket* e *umbrella*. L'insieme di tali elementi fa sì che la valutazione e l'autorizzazione degli studi clinici di Fase I rappresenta un compito sempre più complesso, che richiede competenze sempre più qualificate e multidisciplinari.



Per poter giudicare se un nuovo farmaco possa essere utilizzato nell'uomo, è necessario esaminare i dati relativi alla qualità farmaceutica del prodotto, i risultati degli studi preclinici e la proposta di protocollo clinico.

La valutazione dei suddetti dati, ai fini della definizione degli effetti tossici e farmacodinamici sull'uomo, è pertanto un'attività di “eccellenza” in campo regolatorio, per la quale è necessario avvalersi di esperti con elevata competenza in determinati settori (produzione dei medicinali in qualità, farmacologia e tossicologia previsionale) e consolidata esperienza nella valutazione dei farmaci.

A causa della complessità del processo di valutazione, la normativa italiana ha attribuito sin dal 1973 all'Istituto Superiore di Sanità il **compito di formulare un parere sull'ammissibilità dei nuovi farmaci** alla sperimentazione clinica di Fase I secondo la Legge n. 519/73 e successivamente con il D.P.R. n. 754/1994 e poi il D.P.R. n. 70/2001 all'art. 2, comma 3, lett. c, l'ISS è stato chiamato a provvedere all'accertamento della composizione ed innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo.

Attualmente l'espressione del parere dell'ISS avviene attraverso l'esame da parte della **Commissione per l'ammissibilità alla Sperimentazione Clinica di Fase I** istituita dal D.P.R. n. 439/2001 (art. 7), la quale ha iniziato i suoi lavori nel marzo 2002 operando nel rispetto delle indicazioni della normativa stessa, dei principi di indipendenza, trasparenza e di rigore scientifico nella valutazione delle singole proposte. Il D.Lgs. n. 211/2003 ha confermato il ruolo della suddetta Commissione ed introdotto all'art. 2 per l'ISS la competenza ad autorizzare gli studi clinici di Fase I FIM. Con il D.Lgs. n. 200/2007 si estende la competenza a tutte le sperimentazioni cliniche di Fase I comprese le Sperimentazioni *Non First In Human*. Con la Legge n. 189 dell'8 novembre 2012, le «*competenze in materia di Sperimentazione Clinica dei medicinali attribuite dal decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, all'Istituto Superiore di Sanità sono state trasferite all'AIFA, lasciando all'ISS la funzione "valutativa"*. Con il Decreto del Ministero della Salute 27 aprile 2015 sono state indicate successivamente le modalità di esercizio delle funzioni, in materia di sperimentazioni cliniche dei medicinali, esercitate dall'Istituto Superiore di Sanità e dall'Agenzia Italiana del Farmaco che continua ad avvalersi della Commissione per la valutazione della documentazione presentata a supporto delle richieste di ammissibilità a tutte le sperimentazioni di Fase I, I-II e I-III (da intendersi indipendentemente dalla fase in cui viene svolto o studio in Italia)».



Con l'avvento della Legge "Lorenzin" n. 3/2018 che prevede la "Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali" si intende, nello spirito del Regolamento, rafforzare il principio che «*le procedure di valutazione e di autorizzazione di una sperimentazione clinica, debbano avvenire attraverso la garanzia che gli incaricati della validazione e della valutazione della domanda siano privi di conflitti d'interesse personali e finanziari e as-*

sicurino la propria imparzialità mediante dichiarazione resa ai sensi degli articoli 46, 73 e 76 del testo unico di cui al decreto del Presidente della Repubblica 28 dicembre 2000, n. 445».

Allargando lo sguardo sul Regolamento n. 536/2014 si può considerare il ruolo dell'ISS per gli aspetti di competenza consolidati negli anni, ancora fondamentale tenendo conto quanto è previsto nel dettato nei seguenti tre punti fondamentali:

- gli Stati membri (SM) devono stabilire l'organismo o gli organismi appropriati ai fini della valutazione;
- gli SM devono garantire che le persone incaricate di convalidare e valutare la domanda non abbiano conflitti di interesse, siano indipendenti dallo sponsor, dall'istituzione cui fa capo il sito di sperimentazione e dagli sperimentatori coinvolti, e siano esenti da qualsiasi indebito condizionamento;
- gli SM devono garantire che la valutazione sia effettuata congiuntamente da un numero ragionevole di persone che posseggono collettivamente le qualifiche e l'esperienza necessarie.

Come è organizzata l'attività per la Fase I

- **La Commissione** (D.P.R. n. 439/01) è nominata con Decreto Ministeriale e rimane in carica per 3 anni riunendosi con cadenza mensile. È costituita da 3 esperti esterni e 3 esperti interni ISS/AIFA, è presieduta dal Presidente dell'ISS e ha come membro di diritto il Direttore Generale di AIFA. Si avvale del contributo degli esperti (ad oggi 52) nominati dal Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità, del supporto della Segreteria Tecnico Scientifica e di una Segreteria amministrativa.
- **Gli Esperti della Commissione** sono Dipendenti ISS e nominati dal Presidente dell'ISS afferiscono all'interno di una lista rinnovata con cadenza semestrale nell'ambito del mandato triennale della Commissione. Svolgono quotidianamente attività di ricerca scientifica nei settori della qualità e della sicurezza e farmacologia pre-clinica. Sono chiamati, con il supporto della Segreteria tecnico-scientifica, all'elaborazione di pareri tecnico scientifici e a formarsi sulle linee guida emanate dall'*International Conference on Harmonisation* (ICH) e dal *Committee for Medicinal Product for Human Use* (CHMP) dell'EMA (*European Medicines Agency*) sulle procedure regolatorie.
- **La Segreteria Tecnico Scientifica (STS-F1)** su incarico del Presidente dell'ISS rappresenta l'interfaccia regolatoria per Esperti ISS/Commissione/AIFA, cura l'istruttoria delle Procedure, organizza sedute *pre-submission* per i Proponenti e promuove la formazione degli esperti in ambito regolatorio.

- **La Segreteria Amministrativa (SA-F1)** su incarico del Presidente dell'ISS cura la gestione documentale e amministrativa delle richieste.

COMPOSIZIONE DELLA COMMISSIONE (2021-2024) DM. 07.05.2021

MEMBRI di diritto

Prof. **Silvio BRUSAFERRO** (Presidente ISS e della Commissione)

Dott. **Nicola MAGRINI** (Direttore generale AIFA)

Entrambi possono nominare un delegato

ESPERTI ESTERNI

Prof.ssa **Carla CANNIZZARO** (Professore ordinario Bio/14-Università degli Studi di Palermo)

Prof. **Pietro MERLI** (Medico esperto in trapianto emopoietico e terapie cellulari, Ospedale Bambino Gesù di Roma)

Prof. **Francesco PERRONE** (Medico oncologo presso l'Istituto nazionale dei tumori IRCCS Fondazione Pascale- NA)

ESPERTI INTERNI (AIFA O ISS)

Dr. **Paolo FOGGI** (Dirigente medico di II fascia- Settore Innovazione e Strategia del farmaco-AIFA)

Dr.ssa **Patrizia POPOLI** (Direttore del Centro Nazionale per la ricerca e Valutazione preclinica e clinica dei farmaci, ISS)

Dr. **Mauro BIFFONI** (Direttore del Dipartimento di Oncologia e Medicina Molecolare, ISS)

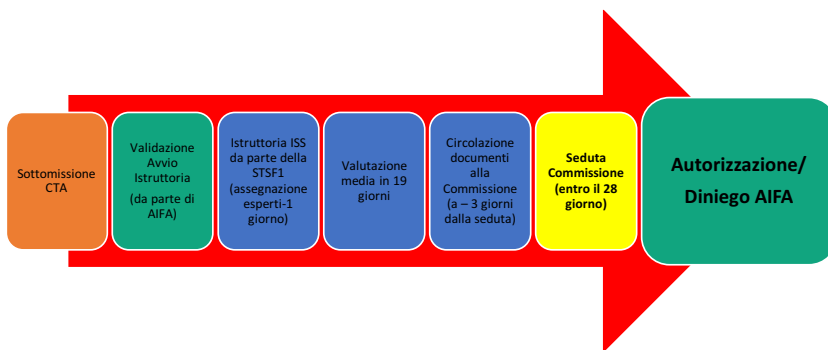
Segretario

Dr.ssa **Maria Francesca COMETA** (Direttore del Reparto Valutazione preclinica e clinica dei farmaci, CNRVE, ISS)



Principale compito della Commissione è la valutazione delle **richieste di ammissibilità alla sperimentazione clinica di Fase I, I/II e I/III (SC)** e ai relativi **emendamenti sostanziali (ES)**. Dall'istituzione della Commissione sono state esaminate ad oggi oltre **1.900 richieste di ammissibilità alla sperimentazione clinica di Fase I** e oltre **10.000 ES**.

La Commissione esamina le relazioni predisposte dalla segreteria tecnico scientifica sulla base dei pareri degli esperti.



Semplificazione delle fasi del processo autorizzativo dalla sottomissione della CTA fino all'emissione del provvedimento dell'AIFA in accordo alla normativa nazionale per le sperimentazioni cliniche di Fase I (D.P.R. n. 439/2001, D.M. 21.12.2007, D.Lgs. nn. 211/2003 e 200/2007).

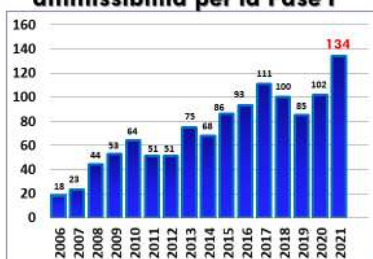
Resta compito dell'AIFA (in qualità di AC) validare la CTA e autorizzare o meno uno studio clinico di Fase I in base al parere espresso dalla Commissione.

A partire dal 31 gennaio 2022, per le Richieste di ammissibilità alla sperimentazione clinica inoltrate attraverso il Portale Europeo CTIS, la procedura suddetta segue lo stesso ordine di fase del processo con la tempistica dettata dal Regolamento n. 536/2014.

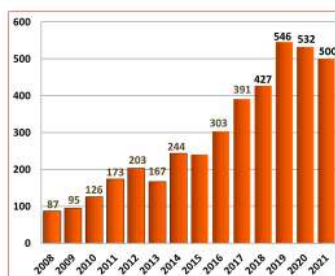
Iniziative a sostegno della sperimentazione di Fase I in Italia

Avere la possibilità di sperimentare nuovi farmaci nelle fasi iniziali di sviluppo rappresenta, oltre che una possibile opportunità di cura per i pazienti, un'importante occasione di crescita e sviluppo per l'intero Paese.

Richieste valutazione di ammissibilità per la Fase I



Emendamenti sostanziali - fase I



Per tale ragione, nel corso degli anni l'Istituto Superiore di Sanità ha messo in atto una serie di iniziative volte a supportare la sperimentazione clinica di Fase I, quali ad esempio:

- ottimizzazione delle procedure ai fini di fornire il parere qualificato in tempi certi;
- potenziamento della segreteria tecnico-scientifica, e amministrativa ed il coinvolgimento di un numero crescente di esperti/valutatori;
- incontri con responsabili AIFA, rappresentanti degli IRCCS, dell'Accademia e dell'Industria;
- audizioni *pre-submission* per i proponenti;

- attivazione di progetti formativi (ad es. Master, corsi di specializzazione) insieme ad AIFA, Università, Industria, IRCCS;
- promozione del dibattito culturale attraverso l'organizzazione di convegni sugli aspetti scientifici, etici e regolatori delle sperimentazioni di Fase I.

Tali iniziative, unitamente all'elevato livello tecnico-scientifico delle valutazioni, hanno fatto sì che l'Istituto venisse sempre più percepito come un interlocutore affidabile, determinando un notevole incremento delle richieste di valutazione dell'ammissibilità alle sperimentazioni cliniche di Fase I.

Altre attività

La Commissione oltre a rivestire un ruolo chiave per la valutazione delle richieste di ammissibilità alla sperimentazione clinica di Fase I, è responsabile della «*Banca Dati per il monitoraggio della terapia genica e la terapia cellulare somatica*» istituita con il D.M. 2 marzo 2004 per i pazienti arruolati nelle rispettive sperimentazioni cliniche autorizzate con prodotti di terapia avanzata. Inoltre, in base al D.M. 16 gennaio 2015 "Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base Non Ripetitiva", viene sancito che «*l'autorizzazione all'impiego del medicinale è rilasciata dall'AIFA, su conforme parere della Commissione di cui all'art. 7 del D.P.R. 439/2001*». L'autorizzazione degli usi non ripetitivi è applicata a soggetti **non** inclusi in sperimentazioni cliniche; l'AIFA valuta la documentazione relativa alla produzione del prodotto proposto e la Commissione ne autorizza l'impiego su singolo paziente, alle condizioni di mancanza di valida alternativa terapeutica, in caso di urgenza ed emergenza che pongono il paziente in pericolo di vita o di grave danno alla salute.

Bibliografia

- Europa. Direttiva 91/356/CEE della Commissione, del 13 giugno 1991, che stabilisce i principi e le direttrici sulle buone prassi di fabbricazione dei medicinali per uso umano. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L193, 17 luglio 1991.
- Europa. Direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L121/34, 1 maggio 2001.

- Europa. Direttiva 2003/94/CE della Commissione dell'8 ottobre 2003 che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L262/22, 14 ottobre 2003.
- Europa. Direttiva 2004/10/CE del Parlamento europeo e del Consiglio dell'11 febbraio 2004. Ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L50/44, 20 febbraio 2004 ISS.
- Europa. Direttiva 2005/28/CE della Commissione dell'8 aprile 2005, che stabilisce i principi e le linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L91/13, 9 aprile 2005.
- Italia. Decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439. Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 294, 19 dicembre 2001.
- Italia. Decreto Legislativo 24 giugno 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. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 184, 9 agosto 2003.
- Italia. Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219. Attuazione della Direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della Direttiva 2003/94/CE. *Gazzetta Ufficiale* n. 142, 21 giugno 2006, Supplemento Ordinario n. 153
- Italia. Decreto Legislativo 2 marzo 2007, n. 50. Attuazione delle direttive 2004/9/CE e 2004/10/CE, concernenti l'ispezione e la verifica della buona pratica di laboratorio (BPL) e il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 86, 13 aprile 2007.
- Italia. 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. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 261, 9 novembre 2007, Supplemento Ordinario n. 228.

- Italia. Decreto Ministeriale 21 dicembre 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. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 53, 3 marzo 2008, Supplemento Ordinario n. 51.
- Italia. Legge 8 novembre 2012, n. 189. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute. *Gazzetta Ufficiale* n. 263, 10 novembre 2012, Supplemento Ordinario n. 201.
- Europa. Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la Direttiva 2001/20/CE. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 158/1, 27 maggio 2014
- Italia. Legge 11 gennaio 2018, n. 3. Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della Salute. (18G00019) *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 25, 31 gennaio 2018.
- *Sperimentazione clinica di Fase I*. Roma: Istituto Superiore di Sanità. <https://www.iss.it/sperimentazione-clinica-di-fase-i-chi-siamo>.

2. La ricerca e la sperimentazione clinica in Italia: il punto di vista di Farindustria. Come il farmacista ospedaliero si inserisce nella vita del farmaco

M. Zibellini, G. Caruso

1. Rilevanza della ricerca e della sperimentazione clinica: i dati italiani

Negli ultimi due anni, anche a causa della pandemia Covid-19, la ricerca clinica è stata portata alla ribalta frequentemente sui mezzi di comunicazione di massa, principalmente a causa della grande quantità di studi che sono stati promossi al fine di realizzare vaccini e terapie efficaci.

Ciò ha consentito di far emergere questo tema dalla sua naturale nicchia specialistica per trasferirlo nei dibattiti televisivi e sui social network.

L'importante presa di coscienza da parte di Istituzioni e pubblica opinione ha contribuito a rendere ancora più evidente come un ecosistema di ricerca clinica efficace, ben organizzato e di alto valore scientifico, possa diventare un fattore cruciale per il Paese sia come società sia come sistema economico, nella consapevolezza del valore della scienza per la sicurezza ed il benessere dei singoli e della comunità.

Al di là di tale improvvisa notorietà, la rilevanza della ricerca clinica è ben nota a tutti coloro che operano nel settore, nei suoi diversi aspetti: scientifici, economici, sociali e umani.

Costituisce, infatti, una tappa cruciale del processo di generazione di nuovi farmaci perché rappresenta la fase più lunga, complessa e onerosa dell'intero processo e una preziosa opportunità di cura per i pazienti, dal momento che garantisce un accesso precoce al farmaco in condizioni di controllo rigoroso.

Da decenni è un motore di sviluppo ed avanzamento per l'intero Paese. I dati più recenti dell'AIFA (Report dicembre 2020), dimostrano che, nel 2019, in Italia sono state autorizzate 672 sperimentazioni cliniche, in un contesto di contrazione costante e generale dei *trials* condotti in Europa, con un incremento della percentuale di sperimentazioni autorizzate in Italia (pari al 23%) rispetto al resto d'Europa.

Una delle differenze principali rispetto all'anno precedente è stata l'inversione di tendenza delle sperimentazioni puramente nazionali, con una diminuzione rispetto a quelle internazionali, che invece sono aumentate anche in

numero assoluto, confermando come in Italia le multicentriche e multinazionali siano la tipologia prevalente.

La distribuzione delle sperimentazioni per area terapeutica conferma il dato degli anni precedenti, con circa la metà delle sperimentazioni in ambito oncologico ed emato-oncologico.

Continua in maniera significativa il trend in rialzo dei *trial* in malattie rare, che rappresentano il 32,1% del totale, di cui quasi l'82% sperimentazioni *Profit*, con una distribuzione prevalente nelle fasi II e III e una rappresentazione pari al 39% di tutte le fasi I. Le sperimentazioni *No Profit*, rispetto al totale delle sperimentazioni condotte in Italia, si attestano al 23,2% del totale.

2. Benefici diretti della sperimentazione clinica

I benefici diretti della ricerca clinica sono riferiti all'utilità per i pazienti e per le strutture sanitarie presso cui si svolgono sperimentazioni cliniche. Infatti, i soggetti arruolati negli studi clinici beneficiano principalmente della possibilità di assumere farmaci innovativi, con vantaggi terapeutici rispetto alle cure correnti e con diversi anni di anticipo rispetto alla loro disponibilità sul mercato.

Questo porta un miglioramento precoce della loro condizione e della qualità della vita, anche per le famiglie coinvolte. Considerando che i farmaci disponibili oggi sono il risultato della ricerca avviata negli anni precedenti, lo sviluppo attuale contribuisce ad aumentare anche l'aspettativa di durata e qualità della vita delle nuove generazioni.

Inoltre, è ampiamente riconosciuta la correlazione tra ricerca e qualità dell'assistenza sanitaria. Le aziende sanitarie che ospitano centri sperimentali godono di una notevole crescita professionale del personale coinvolto (sperimentatori, medici, infermieri di ricerca, *trial* manager ed altri). Dove si fa ricerca si cura meglio.

3. Il valore socioeconomico della sperimentazione clinica

Il valore socioeconomico delle sperimentazioni cliniche viene espresso da più fattori, sia direttamente che indirettamente:

- gli investimenti diretti dei soggetti pubblici e privati;
- l'indotto e le ricadute economiche positive degli investimenti;
- l'effetto sull'occupazione;
- i risparmi di costi ed i benefici indiretti per il Sistema Sanitario Nazionale e per le strutture sanitarie dove si svolgono i *trial* clinici.

Le sperimentazioni cliniche e le attività a queste connesse, oltre all'apporto economico diretto consentono di realizzare significativi risparmi di costi. I principali beneficiari sono il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e la collettività.

La fattispecie più immediata di costo evitato è dovuta all'erogazione a titolo gratuito dei farmaci sperimentali e di controllo somministrati ai pazienti arruolati nei *trial* clinici, i cui costi sono interamente a carico delle aziende sponsor.

A questi vanno aggiunte tutte le numerose prestazioni diagnostiche ed analisi di laboratorio che vengono eseguite durante le sperimentazioni. Sia questi farmaci che queste prestazioni, se i pazienti non fossero arruolati in un *trial* clinico, dovrebbero essere fornite dal SSN, facendosi carico dei relativi costi.

Una ricerca ALTEMS del 2020 dimostra che, per ogni euro investito dalle aziende sponsor per studi clinici, il SSN ottiene benefici complessivi pari a 2,77 euro. E a 3,08 euro se si considerano soltanto i *trial* in oncologia.

4. Sperimentazione clinica: le nuove regole

Il sistema di valutazione delle sperimentazioni cliniche in Europa è in pieno cambiamento. A partire dal 31 gennaio 2022, infatti, è entrato nella sua piena applicazione il Regolamento (EU) n. 536/2014 sui *clinical trials*.

Con tale norma, l'Unione Europea intende promuovere l'efficienza delle sperimentazioni cliniche, soprattutto nel caso di quelle svolte in più Stati membri, stimolando allo stesso tempo l'innovazione e la ricerca e limitando duplicazioni di valutazione e ripetizioni di sperimentazioni senza valore aggiunto.

Il Regolamento nasce con lo scopo di creare un ambiente favorevole allo svolgimento delle sperimentazioni cliniche in Europa, mediante l'armonizzazione delle regole e dei processi di valutazione e supervisione delle stesse. Garantendone al tempo stesso gli standard più elevati per la sicurezza dei partecipanti e la trasparenza delle informazioni, grazie alla pubblicazione di tutte quelle riguardanti l'autorizzazione, lo svolgimento e i risultati dei *trial*.

Pertanto, sarà di fondamentale importanza la pubblicazione degli ancora tanto attesi Decreti attuativi, in accordo a quanto stabilito dalla Legge n. 3 del 2018 e dal D.Lgs. n. 52 del 2019, per rendere operative le disposizioni previste dal Regolamento europeo anche nel nostro Paese e accrescere i livelli di competitività e attrattività dell'Italia in ricerca clinica nel contesto internazionale.

5. Evoluzione della figura del farmacista ospedaliero

Il settore farmaceutico sta affrontando una fase di profonda evoluzione e cambiamento che induce a ripensare al ruolo, alle funzioni e alle responsabilità delle figure professionali interessate alla gestione e conduzione della ricerca clinica. Una di queste è sicuramente quella del farmacista.

Le competenze richieste e le attività del farmacista sono andate via via diversificandosi nel tempo, e non solo a seconda delle mansioni svolte nella struttura in cui opera, ma anche in base al contesto istituzionale, al background dell'azienda sanitaria e alla collocazione geografica.

In questo scenario si inserisce la complessa *mission* del farmacista ospedaliero che, nel rispetto della normativa vigente, è parte attiva del processo assistenziale, rendendo disponibili prestazioni e informazioni atte ad assicurare interventi terapeutici efficaci, sicuri ed economicamente compatibili.

Ma non solo. Col tempo ha acquisito nuove competenze in tre grandi aree di intervento:

- logistica, per quanto riguarda l'acquisizione e la distribuzione di farmaci e di materiale sanitario;
- tecnica, nel settore di preparazione e manipolazione di medicinali;
- clinica, articolandosi in diversi settori, dalla farmacoeconomia al *risk management*, dalla gestione del governo clinico alla sperimentazione clinica, implementata dall'introduzione della figura del farmacista clinico o di reparto.

Nel corso degli anni, il ruolo del farmacista ospedaliero ha subito una riconfigurazione ben precisa: da preparatore e dispensatore del farmaco si è evoluto a:

- farmacista di reparto, gestendo un'attività orientata alla patologia e, quindi, all'ottimizzazione della terapia;
- farmacista clinico, erogatore di *pharmaceutical care*, funzione volta alla presa in carico della terapia del singolo paziente bilanciando in modo intelligente l'assegnazione delle risorse, forte delle conoscenze e delle esperienze a livello aziendale rispetto al farmaco e alla valutazione della sua appropriatezza d'uso.

Nel panorama di una struttura sanitaria sempre più complessa e in evoluzione, la figura del farmacista ospedaliero si arricchisce continuamente di nuove competenze ed è anche spesso l'anello cruciale di nuove sfide.

All'interno delle Aziende Sanitarie diventa un professionista della salute in grado di curare aspetti del farmaco che vanno dalla farmacoeconomia, razionalizzazione dei costi, alla farmacovigilanza, quale sentinella di eventi avversi; dalla bioetica alla sperimentazione clinica, allo sviluppo dell'HTA.

Un ventaglio di attività talmente ampio che molte volte diventa difficile ge-

stirne tutti gli aspetti, ma che è necessario per ottenere il goal assistenziale della corretta cura del paziente nell'ottica della sostenibilità economica.

6. Il farmacista ospedaliero nelle attività di ricerca, sperimentazione clinica e assistenza

Tra le attività che hanno visto un notevole incremento del coinvolgimento del farmacista ospedaliero, quella di maggior rilievo è sicuramente la collaborazione nella gestione di sperimentazioni cliniche.

Il disegno, il coordinamento e l'analisi di un *clinical trial* richiede, infatti, il coinvolgimento di un team multidisciplinare che include il farmacista.

Nella *Good Clinical Practice*, il farmacista è indicato come responsabile nei vari passaggi del processo di sperimentazione di un farmaco.

È responsabile della gestione del farmaco sperimentale in tutte le sue fasi: della ricezione per la verifica quali-quantitativa dei campioni sperimentali e della corretta gestione di essi; dell'eventuale allestimento e confezionamento, della randomizzazione, delle procedure di mascheramento e ri-etichettatura, di aspetti più prettamente logistici (ordini, gestione *stock*, distruzione, contabilità) nonché di aspetti tecnici quali, ad esempio, quelli correlati alla farmacovigilanza dei farmaci in sperimentazione.

In termini di logistica, il prodotto sperimentale dovrà essere conservato in un'area facilmente identificabile, con accesso riservato al personale che si occupa della sperimentazione, e separato da altri farmaci e/o dispositivi per evitare che prodotti destinati ad uso sperimentale siano utilizzati per la comune pratica clinica.

È fondamentale conservare i campioni sperimentali alla corretta temperatura prevista e darne garanzia allo sponsor; è necessario un monitoraggio continuo delle scadenze dei prodotti in sperimentazione e, in caso di scadenze imminenti, darne comunicazione allo sponsor per ricevere indicazioni tramite comunicazione formale circa il destino del prodotto (ri-etichettatura, reso, smaltimento).

Qualora alla farmacia ospedaliera sia richiesta la produzione di campioni sperimentali, bisogna tenere presente quanto fissato dalla normativa di riferimento e che la produzione di *Investigator Medicinal Product* (IMP) presenta maggiori complessità rispetto alla produzione del farmaco in commercio, dal momento che sussistono alcune particolari condizioni:

- necessità di adottare schemi produttivi e di controllo standardizzati;
- esigenza di strutturare processi produttivi completamente validati;
- varietà dei disegni degli studi clinici;

- procedure a garanzia della randomizzazione e della cecità;
- eventuali problemi aggiuntivi di confezionamento;
- rischi aggiuntivi per *cross-contamination* e *mix-up*.

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). E 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 anche responsabile della sua corretta archiviazione e conservazione (in modalità cartacea o elettronica), rendendola disponibile in caso di visite ispettive o di monitoraggio.

In quanto principale responsabile del percorso di gestione del farmaco sperimentale, partecipa alle visite di monitoraggio periodiche, di *audit* interni e/o esterni (aziende farmaceutiche e/o CRO) e di ispezioni da parte delle Autorità regolatorie, fornendo un importante contributo professionale in termini di conoscenze farmacologiche e tecnologiche.

Ferma restando la necessità di un monitoraggio costante delle scadenze dei farmaci sperimentali, al momento della chiusura dello studio clinico, il farmacista deve occuparsi del controllo del reso o dell'eventuale smaltimento dei farmaci sperimentali inutilizzati, garantendone la tracciabilità.

7. Il farmacista di ricerca e il farmacista ricercatore

Sempre più spesso il farmacista è promotore di Ricerca Clinica e partecipa alle fasi di stesura di protocolli *No Profit* sperimentali con clinici e statistici nonché di studi osservazionali (*Real Life/Real World*, farmacoeconomia, farmacovigilanza, qualità della vita dei pazienti).

In tale ambito, il farmacista ricercatore diviene oggi essenziale in tutto il sistema perché applica la metodologia sperimentale ai diversi ambiti dell'assistenza farmaceutica con lo scopo di raccogliere dati ed evidenze *real world*, che vengono utilizzati a livello locale, regionale e dalle Agenzie regolatorie per monitorare la sicurezza dei farmaci, gli eventi avversi e per prendere decisioni per quanto di competenza.

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) e la necessità della presenza nella struttura ospedaliera di un locale dedicato alla ricezione, conservazione e gestione del farmaco, accessibile solo a personale autorizzato.

Tra le figure coinvolte nel Team è prevista quella del farmacista ospedaliero

che deve occuparsi della gestione del farmaco sperimentale e, in collaborazione con altro personale sanitario previsto da organigramma, della 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.

Il farmacista può essere una figura rilevante anche all'interno dei Comitati Etici nella fase autorizzativa del protocollo, di stipula del contratto tra promotore/sponsor e Azienda Sanitaria verificando nel caso di studi clinici *No Profit* la fattibilità:

- dello studio in base alla sussistenza di requisiti previsti dalla norma di riferimento;
- del sito di 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 ove previsto).

Molto spesso il farmacista si trova anche all'interno delle Segreterie Tecnico Scientifiche dei Comitati Etici, come membro attivo o ricoprendo il ruolo di responsabile. In questo 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.

8. Il farmacista e le terapie avanzate

La terapia genica, che rappresenta un nuovo approccio per il trattamento di malattie genetiche rare, definisce nuove responsabilità per il farmacista ospedaliero.

A causa della loro natura di farmaci biologicamente attivi e del frequente impiego di virus vivi come vettori, le conseguenze di errori o incidenti sono potenzialmente più gravi rispetto ai farmaci standard. Sebbene la gestione

della terapia genica comporti problematiche specifiche e distinte rispetto agli altri medicinali, non esistono, al momento, Linee Guida specifiche da parte delle Istituzioni Scientifiche Internazionali o delle associazioni professionali, relativamente alla manipolazione, alla preparazione e alla somministrazione dei prodotti di terapia genica.

In assenza di Linee Guida definite, le singole Istituzioni sviluppano procedure locali, che dovrebbero prendere in considerazione il gruppo di rischio del vettore virale utilizzato per la terapia genica e il livello di sicurezza biologica richiesta, così come il rischio potenziale associato al gene trapiantato.

I Responsabili della Farmacia Ospedaliera possono contribuire in maniera decisiva allo sviluppo di procedure operative standardizzate che, tenendo conto del livello di rischio, definiscano i requisiti minimi di sicurezza e le infrastrutture e le attrezzature necessarie per garantire la corretta manipolazione dei prodotti di terapia genica, oltre a prevedere un'adeguata formazione del personale coinvolto.

Con il progressivo aumento del numero di prodotti di terapia genica, il ruolo del farmacista ospedaliero è destinato a divenire sempre più importante per garantire la corretta gestione del farmaco e implementare un'efficace collaborazione tra farmacisti e medici.

Ciò richiede necessariamente lo sviluppo e l'implementazione di programmi di formazione tali da permettere ai farmacisti ospedalieri di approfondire le giuste conoscenze per la corretta manipolazione delle terapie geniche.

9. Il farmacista e la digitalizzazione

Telemedicina, intelligenza artificiale, app e terapie digitali. L'orizzonte del farmacista ospedaliero si sta ampliando, includendo anche le innovazioni di ultima generazione per trasformare la professione nel prossimo decennio a livello globale. La digitalizzazione della sanità costituisce un nuovo paradigma e uno strumento a disposizione dei servizi sanitari di tutto il mondo.

Anche le terapie digitali rientrano nella sfera di competenze del farmacista ospedaliero per quanto riguarda sia le fasi di sperimentazione sia l'applicazione clinica, valutando, da una parte, gli aspetti tecnico-scientifici, anche partecipando alle attività dei Comitati etici, dall'altra, contribuendo a promuovere un sistema di qualità digitale diffuso, appropriato, sicuro ed efficace per i pazienti, all'interno del team multidisciplinare presente nella struttura sanitaria.

Tra le attività connesse alla sanità digitale che coinvolgono il farmacista ospedaliero si annoverano la valutazione delle *medical app*, l'impiego di varie tecnologie per tracciare i dispositivi medici, l'implementazione di database e

sistemi informativi che permettono di rilevare e analizzare specifici indicatori di efficacia e di sicurezza di una terapia farmacologica.

Diviene, pertanto, fondamentale che la formazione digitale possa avviarsi fin dalla prima fase dell'istruzione del farmacista, dotando le facoltà universitarie di strumenti evoluti per trasferire agli studenti conoscenze e competenze sul loro utilizzo nella pratica professionale.

Gli *skill* digitali dovrebbero integrarsi con quelli scientifici, diventando uno standard della professione. Già oggi, parte dell'attività del farmacista si avvale di diversi strumenti digitali, più o meno diffusi in base alle aree geografiche e spesso entrati in uso a causa della pandemia: cartelle cliniche elettroniche, ricette dematerializzate, *e-commerce* di prodotti farmaceutici sono solo alcuni esempi di *tool* che i farmacisti stanno imparando a conoscere.

10. La farmacia clinica: il paziente al centro

La rivoluzione rispetto all'approccio classico è lo slittamento dell'attenzione del farmacista dal singolo medicamento alla salute del paziente sia nel campo della ricerca sperimentale sia nella pratica clinica.

La visione non è più quindi farmacocentrica ma ha come epicentro il benessere del paziente o, più in generale, della popolazione in trattamento con farmaci.

È una disciplina che viene svolta in qualunque ambito in cui sono ricercati, sviluppati, prescritti, dispensati e consigliati farmaci e dispositivi medici. I farmacisti clinici trattano i pazienti in qualsiasi ambito sanitario, in quanto posseggono – oltre alle consolidate conoscenze di base legate ai farmaci – adeguate competenze in materia clinica e biomedica.

Nei contesti sanitari in cui è applicata, la farmacia clinica contribuisce alla generazione di nuove conoscenze e permette di ottimizzare la terapia medica del paziente per promuovere e migliorare la salute e la qualità di vita.

Perché, di fatto, con la sua preparazione specifica può contribuire a favorire l'adesione alla terapia, promuovere attività di riconciliazione delle terapie, progetti di farmacovigilanza attiva, studi epidemiologici, programmi di informazione ed educazione sanitaria, campagne di prevenzione e screening.

Ed è anche in grado di effettuare un corretto inquadramento clinico differenziale dei disturbi minori mediante algoritmi diagnostici standardizzati e di consigliare la razionale terapia attraverso farmaci di prima linea e stili di vita salutari.

Bibliografia

- Ministero della Salute: Il farmacista di dipartimento quale strumento per la prevenzione degli errori in terapie e l'implementazione delle politiche di governo clinico in ambito oncologico, **2011**.
- Regolamento europeo 536/2014. Gazzetta Unione Europea L 158/5, **2014**.
- F. Cattel, E. Vaiazza, E. Sciorsci, F. Re, M. Scaldaferrì, D. Barilà, M. Ferroni: Il ruolo del farmacista in ospedale. Giornale Italiano di farmacoeconomia e farmacoutilizzazione **2014**; 6 (2): 16-24.
- Agenzia Italiana del Farmaco: Determina inerente i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, che eseguono sperimentazioni di fase I di cui all'articolo 11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439 e di cui all'articolo 31, comma 3 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200. (Determina n. 809/2015) G.U. n. 158 del 10 luglio **2015**.
- M. Lusetto: Clinical pharmacist active role in registrative clinical trials. AJPP **2016**; 3: 22-24.
- C. Marella, M. De Fina, C. Confalonieri, F. Brera, S. Campbell Davies: Il ruolo del farmacista nella sperimentazione clinica alla luce del Regolamento europeo 536/2014. Bollettino SIFO marzo-aprile **2019**; Vol. 65, N. 2: 151-155
- Il farmacista ospedaliero come promotore di ricerca clinica. Tecnica Ospedaliera, tecnologie e management per la Sanità, 16 dicembre **2020**.
- Agenzia Italiana del Farmaco: 19° Rapporto nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia 2020, 30 dicembre **2020**.
- Ruolo del farmacista clinico nella sperimentazione clinica di fase I. Professione Farmacista Ospedaliero, 23 febbraio **2021**.
- Digital health, il ruolo del farmacista ospedaliero. Making Pharmacist, 7 marzo **2021**.
- Ricerca e sperimentazione clinica: il farmacista ospedaliero di fronte ai nuovi scenari normativi europei e nazionali. Panorama Sanità 19 aprile **2021**.
- G. Dubuis, F. Marrone, F. Russo, S. Ziccardi, R. Annibale: Terapia genica e farmacia ospedaliera: l'esperienza dell'UOSD farmacia Ospedaliera dell'AOU L. Vanvitelli. About Open Hospital Pharmacy **2021**; 8: 74-80.

3. La Ricerca Clinica durante una pandemia: il punto di vista del Comitato Etico INMI Lazzaro Spallanzani, il Farmacista Ospedaliero e l'emergenza Pandemica

F. Ciccopiedi e S. Murachelli*

«In una sperimentazione clinica si dovrebbero tutelare i diritti, la sicurezza, la dignità e il benessere dei soggetti nonché produrre dati affidabili e robusti. Gli interessi dei soggetti dovrebbero sempre essere prioritari rispetto a tutti gli altri interessi».

Così recita l'art. 1 del Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano. Il dettato del citato articolo è stato il principio ispiratore dell'attività svolta dal Comitato etico unico nazionale per Covid-19 durante l'intero arco temporale del suo mandato.

Dal marzo 2020 l'emergenza epidemiologica da Covid-19 ha imposto ai sistemi sanitari, a livello mondiale, la necessità di affrontare una sfida senza precedenti.

La comunità scientifica, posta di fronte al rapido diffondersi di una pandemia di notevoli dimensioni, è stata chiamata ad individuare, in una lotta contro il tempo, terapie farmacologiche sperimentali al fine di tentare di contrastare un impatto così drammatico per la vita delle persone, in particolar modo di quelle vulnerabili, e in generale per la tutela della società.

L'emergenza pandemica ha portato gli organi governativi, gli operatori giuridici e sanitari a dover fronteggiare problematiche che hanno visto coinvolti diversi principi costituzionali, tra cui la tutela del bene salute dell'intera collettività.

In quest'ultimo periodo, infatti, la salute pubblica ha acquisito, via via sempre maggior importanza, fino a divenire un fondamento della sicurezza degli Stati.

In assenza di terapie ordinarie efficaci di fronte al diffondersi di un virus sconosciuto e causa di patologie severe, a livello globale si è riposta la speranza nelle sperimentazioni cliniche che si sono straordinariamente multipli-

* Le autrici ringraziano Cinzia Caporale, presidente del Comitato etico unico nazionale per Covid-19, per la discussione sui contenuti e la revisione critica dell'articolo.

cate in tutti i Paesi scientificamente avanzati. Anche il nostro Paese ha fatto egregiamente la sua parte, attivando studi su tutto il territorio nazionale, in Regioni tradizionalmente impegnate in questo genere di sperimentazioni e in quelle dove in precedenza queste attività erano residuali.

Nello svolgimento delle ricerche sono state messe in atto tutte le accortezze atte a garantire i partecipanti, nel costante rispetto delle norme nazionali ed europee applicabili e dei criteri etici generali previsti nel settore quali: la giustificazione scientifica della validità delle sperimentazioni (che è il primo criterio etico da osservare), il bilanciamento dei rischi/benefici, la protezione della salute, della sicurezza e del benessere del paziente, il rispetto dell'autonomia individuale e il consenso informato ai trattamenti e all'uso dei campioni biologici, la tutela della privacy e la protezione dei dati personali, nonché la trasparenza, l'onestà, il rigore, l'affidabilità e l'obiettività nella conduzione delle ricerche.

Durante il periodo emergenziale la semplificazione delle procedure amministrative europee e nazionali, nonché alcuni accorgimenti metodologici hanno consentito di raggiungere i risultati attesi più rapidamente che in altri periodi, ma questo non è mai avvenuto a scapito del rispetto degli standard etici nella conduzione delle attività di ricerca, che è stato costantemente garantito anche grazie all'azione dei comitati etici. Diverse criticità inedite di tipo scientifico ed etico sono comunque emerse, in particolare in questa sede, a causa delle circostanze specialissime nelle quali sono stati condotti gli studi; criticità che talora hanno richiesto risposte anche sul piano giuridico. Per rispondere in modo efficiente alle necessità della ricerca clinica in Italia, con il D.L. n. 18/2020 - convertito con legge del 28 aprile n. 27 e, successivamente con il D.L. dell'8 aprile 2020, n. 23, il Comitato Etico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani – IRCCS di Roma – è stato nominato *«quale comitato etico unico nazionale per la valutazione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso umano, degli studi osservazionali sui farmaci, dei programmi di uso terapeutico compassionevole per pazienti con COVID-19, esprime il parere nazionale, anche sulla base della valutazione della CTS dell'AIFA»*.

La centralizzazione ha avuto l'obiettivo di garantire una maggiore rapidità e coerenza nelle pronunce, un migliore raccordo con gli sperimentatori nelle sperimentazioni multicentriche e una più efficace interazione con AIFA.

Compito precipuo del Comitato etico unico nazionale è stata la formulazione di pareri autorizzativi, obbligatori e vincolanti sulle ricerche che hanno riguardato la pandemia da Covid-19 e sono state svolte nel nostro Paese. I pareri emessi sono stati centinaia tra quelli sugli studi e quelli su emendamenti.

Il Comitato la cui composizione multidisciplinare ha coinciso con quella del Comitato Etico dell'IRCCS ha operato nella sua collegialità ed indipendenza assumendo tutte le decisioni all'unanimità dopo ampi approfondimenti e discussioni collegiali, sostanzialmente riunito in seduta plenaria permanente dal 17 marzo 2020 al 31 maggio 2021.

Le attività hanno coinvolto direttamente tutti i componenti del Comitato, sia in ragione delle loro competenze sia al fine di supervisionare ogni singolo aspetto con più passaggi di verifica, nell'intento di scongiurare ritardi ed errori in circostanze oggettivamente assai difficili. Il contributo fattivo dei componenti ha anche in parte vicariato il lavoro della Segreteria, rimasta purtroppo sostanzialmente immutata quanto a risorse dedicate anche dopo l'assunzione da parte del Comitato di un ruolo nazionale (oltre a quello locale non limitato a studi su Covid-19, che è stato mantenuto per tutto il periodo).

Il percorso e le modalità di gestione seguiti dal Comitato si sono contraddistinti per alcune caratteristiche come la velocità nella messa all'ordine del giorno delle sottomissioni degli studi, lo svolgimento di riunioni per via telematica, il lunghissimo orario dell'impegno quotidiano e lo svolgimento di plenarie anche nei giorni festivi. Questi accorgimenti, insieme naturalmente all'istituzione in sé di un comitato unico e ad alcuni requisiti amministrativi hanno trasformato i tempi di approvazione degli studi, che prima venivano calcolati in mesi e che nel periodo pandemico sono stati calcolati in settimane e finanche in giorni.

I protocolli sottomessi al Comitato hanno presentato profili di complessità ed articolazioni molto diverse tra loro e alcune criticità sistemiche, dovute probabilmente anche alla concitazione del periodo pandemico. Tra queste, la redazione dei fogli informativi e moduli di consenso che complessivamente sono risultati carenti e lacunosi, redatti con un linguaggio inappropriato e alcuni deficit maggiori, anche relativamente alla protezione dei dati personali. Il Comitato in tutti questi casi ha svolto un ruolo fondamentale di tutela dei partecipanti ed è intervenuto finanche a supporto dei ricercatori al fine di consentire loro di pervenire rapidamente a una formulazione dei consensi informati eticamente accettabile e giuridicamente congrua.

Nel complesso si può affermare che l'istituzione del Comitato etico unico nazionale per Covid-19 ha contribuito a garantire la qualità della ricerca clinica e la sua sostenibilità etica, concetti fra di loro inscindibili ed interdipendenti, nel periodo sanitariamente più drammatico dell'ultimo secolo e ha costituito un'utile esperienza per la creazione di ulteriori comitati etici unici nazionale a seconda delle esigenze che via via si porranno.

Il Farmacista Ospedaliero e l'emergenza Pandemica

Durante la pandemia da Covid-19, il farmacista ospedaliero ha svolto un ruolo determinante nel contenimento e nella gestione del virus.

Nel caso di uno studio interventistico che comporta l'utilizzo di un farmaco sperimentale l'approvazione è subordinata alla presenza di un robusto razionale scientifico, di un disegno metodologicamente corretto, del rispetto delle norme vigenti. Nel caso dei tanti studi osservazionali condotti durante la pandemia sono stati utilizzati farmaci già autorizzati, ma con altre indicazioni. Nella prima fase della pandemia, infatti, non erano disponibili farmaci con indicazione specifica, ma sono stati utilizzati nella pratica clinica inibitori delle proteasi attivi contro il virus HIV, cortisonici, antinfiammatori, inibitori dell'attivazione delle citochine, vitamina D, idrossiclorochina. Poiché il rapporto rischio/beneficio è connesso all'utilizzo di qualsivoglia farmaco è importante determinare l'efficacia dei farmaci utilizzati nell'infezione da Cov-2 con studi metodologicamente validi.

Oltre all'attività insostituibile svolta nell'ambito del Comitato etico, il farmacista ospedaliero è una figura che sempre più si integra con le altre professionalità sanitarie presenti in ospedale.

Anche se in Italia tale integrazione non ha ancora raggiunto i livelli presenti in altri Paesi, soprattutto anglosassoni, cominciano ad esistere anche nel nostro Paese realtà in cui il farmacista, giustamente definito farmacista *clinico*, è presente nei reparti di degenza ed opera a stretto contatto con medici ed infermieri.

Anche al di fuori del reparto ospedaliero, come si verifica nel contesto della maggior parte delle strutture sanitarie italiane, e senza pretese di invasioni di campo, la formazione acquisita nel corso degli studi universitari e di specializzazione fornisce al farmacista i requisiti e gli strumenti per collaborare ad una gestione del farmaco corretta in tutte le fasi, in modo che possa essere garantito *il farmaco giusto al paziente giusto nel momento giusto*.

L'emergenza pandemica ha determinato un incremento e una accelerazione delle attività che fanno parte del bagaglio professionale dei farmacisti e, a nostro parere, li hanno resi assai visibili all'interno delle strutture e soprattutto più coesi con gli altri operatori sanitari.

I settori di intervento che la pandemia ha maggiormente stressato sono stati:

1. Attività logistica

Deve essere garantita la completa tracciabilità del farmaco (numero confezioni/dosi, lotto, scadenza) dal momento del ricevimento al momento della

distribuzione. Possono essere utilizzati strumenti cartacei ma preferibilmente informatici.

Occorre, inoltre, assicurare la corretta temperatura di conservazione, che deve essere documentabile utilizzando strumenti di misura certificati, tarati e sottoposti a periodiche revisioni. Questo vale per tutti i farmaci ma, in particolare, è mandatorio per i farmaci sperimentali. La documentazione deve essere conservata e disponibile per eventuali ispezioni.

È necessario commisurare le scorte agli effettivi fabbisogni.

Soprattutto nella prima fase della pandemia non sono mancati problemi di gravi carenze sia di farmaci, sia di dispositivi medici e di dispositivi di protezione individuale (DPI). Non è purtroppo un elenco esaustivo ma a titolo di esempio: oppioidi e curarici indispensabili per pazienti sottoposti ad intubazione endotracheale, dispositivi medici per ventilazione, deflussori per pompe infusionali, filtranti facciali P2 ed altri DPI.

Il farmacista deve conoscere le procedure da mettere in atto per ovviare a tali carenze; ci riferiamo, in particolare, alle modalità di importazione dall'estero, che richiedono autorizzazione specifica dell'AIFA in caso di farmaci con AIC o stupefacenti.

La logistica viene talvolta considerata la cenerentola fra le attività. Giova invece ricordare l'importanza di una corretta organizzazione logistica se si vuole somministrare *il giusto farmaco al giusto paziente al momento giusto*. Questo principio è sempre valido ma è a maggior ragione cogente rispettare il "momento giusto" per farmaci e anticorpi monoclonali utilizzabili nei pazienti Covid-19, che prevedono ristrette finestre temporali per la loro somministrazione efficace.

2. Attività galenica

Ogni qualvolta il farmaco non venga somministrato tale e quale sono necessarie operazioni di tipo galenico che possono andare dalla semplice diluizione o ad operazioni più complesse che richiedono calcoli, rispetto di determinate modalità di esecuzione e presenza di apparecchiature dedicate. A titolo di esempio può valere il primo vaccino anti Covid-19 e l'iter del suo utilizzo: conservazione in congelatore – scongelamento – diluizione – prelevamento della dose corretta – somministrazione. Tutto questo rispettando rigorosamente tempi, mantenimento della sterilità, norme di buona preparazione secondo (F.U.).

Devono essere disponibili non solo procedure e schede di preparazione, ma anche la documentazione relativa alle apparecchiature utilizzate e agli interventi di manutenzione.

3. Farmacovigilanza

I farmaci ed i vaccini devono essere efficaci e sicuri. Durante la fase di sperimentazione la segnalazione degli eventi avversi è responsabilità dello sperimentatore. La sperimentazione clinica viene condotta su pazienti selezionati e in numero ridotto, che possono non essere sufficienti per evidenziare effetti avversi non comuni. La vigilanza *post marketing* è fondamentale per determinare in modo inequivocabile il profilo di un determinato farmaco o vaccino. Devono essere segnalati gli effetti avversi sia gravi, sia non gravi, sia inattesi sia già descritti. Nella prima fase dell'emergenza pandemica non erano disponibili farmaci specifici contro il virus Sars-CoV-2 e sono stati utilizzati, sia *off label*, sia nell'ambito di studi osservazionali o in programmi di uso compassionevole, farmaci antivirali inibitori delle proteasi, antinfiammatori inibitori delle citochine, idrossiclorochina, vitamina D, etc. Fondamentale è stato determinare il rapporto rischi/benefici. Se i benefici possono essere valutati solo dal clinico, nella valutazione dei rischi il farmacista ha un ruolo cruciale. In ogni azienda sanitaria viene individuato un farmacista responsabile dell'attività di farmaco vigilanza, che può raccogliere le segnalazioni direttamente dal paziente o informare e stimolare clinici ed infermieri a trasmettere le segnalazioni. Possono essere utilizzate schede cartacee o strumenti informatici. È compito del responsabile di farmacovigilanza inserire le segnalazioni nella rete nazionale, dalla quale vengono successivamente riversate nella rete europea. Talvolta clinici ed infermieri sono restii alle segnalazioni perché non conoscendo a sufficienza il funzionamento e talora l'esistenza stessa delle reti, possono avere la falsa percezione che la singola segnalazione, soprattutto se non grave o già descritta, sia inutile. Si è osservato che, se il farmacista svolge opera di informazione/formazione, il numero delle segnalazioni è destinato ad aumentare e la loro qualità a migliorare sensibilmente.

Quale conseguenza rilevante, aumentano le informazioni sulla sicurezza dei farmaci e dei vaccini.

In conclusione, il periodo pandemico ha segnato una fase di valorizzazione significativa della figura del farmacista ospedaliero. La portata del cambiamento non è ancora determinabile a pieno; tuttavia, è importante che tra le lezioni imparate della pandemia resti quella della rivalutazione delle funzioni di questa figura centrale per le strutture sanitarie, per competenze e ruolo di garanzia, a beneficio dell'organizzazione ospedaliera e degli operatori, ma soprattutto dei singoli pazienti e in definitiva della società.

4. Osservatorio AIFA della Sperimentazione Clinica: impostazione ed esplicazione

P. Aita

L'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC) è lo strumento operativo per la gestione dell'iter autorizzativo delle sperimentazioni cliniche (Fase I-IV) che si svolgono in Italia e permette di fotografare in tempo reale l'andamento della ricerca clinica nel nostro Paese, oltre a fungere da interfaccia per l'invio delle informazioni al database europeo EudraCT.

OsSC: funzioni

La sua funzione è quella di consentire l'inoltro delle domande di sperimentazione clinica e di emendamenti sostanziali alle sperimentazioni cliniche già iniziate, comprensive di tutta la documentazione allegata, in contemporanea all'AIFA in qualità di Autorità Competente e al Comitato Etico Coordinatore, nonché a tutti i Comitati Etici di riferimento per le singole sperimentazioni.

OsSC: modello

In ambito europeo, l'OsSC rappresenta un modello di piattaforma *e-submission*, *workflow* e banca dati sulla sperimentazione clinica dei medicinali, sia per quanto riguarda la gestione telematica dei flussi autorizzativi e della documentazione fra Regioni, Autorità Competente (AC), Comitati Etici (CE), Promotori, Organizzazioni di Ricerca a Contratto (CRO), centri clinici e banca dati europea EudraCT, sia per le informazioni rivolte periodicamente agli operatori e ai cittadini attraverso il Rapporto Nazionale sulla Sperimentazione Clinica.

OsSC: obiettivi primari

L'OsSC ha lo scopo di garantire unitarietà al sistema della ricerca clinica e costituisce:

- lo strumento di analisi e di supporto per i policy makers a livello nazionale, regionale e locale;
- il *tool* gestionale al servizio di Promotori, CRO, CE, AIFA, ISS, Regioni;
- il raccordo dell'Italia con le altre Agenzie UE e l'EMA (EudraCT DB).

OsSC: utenti registrati

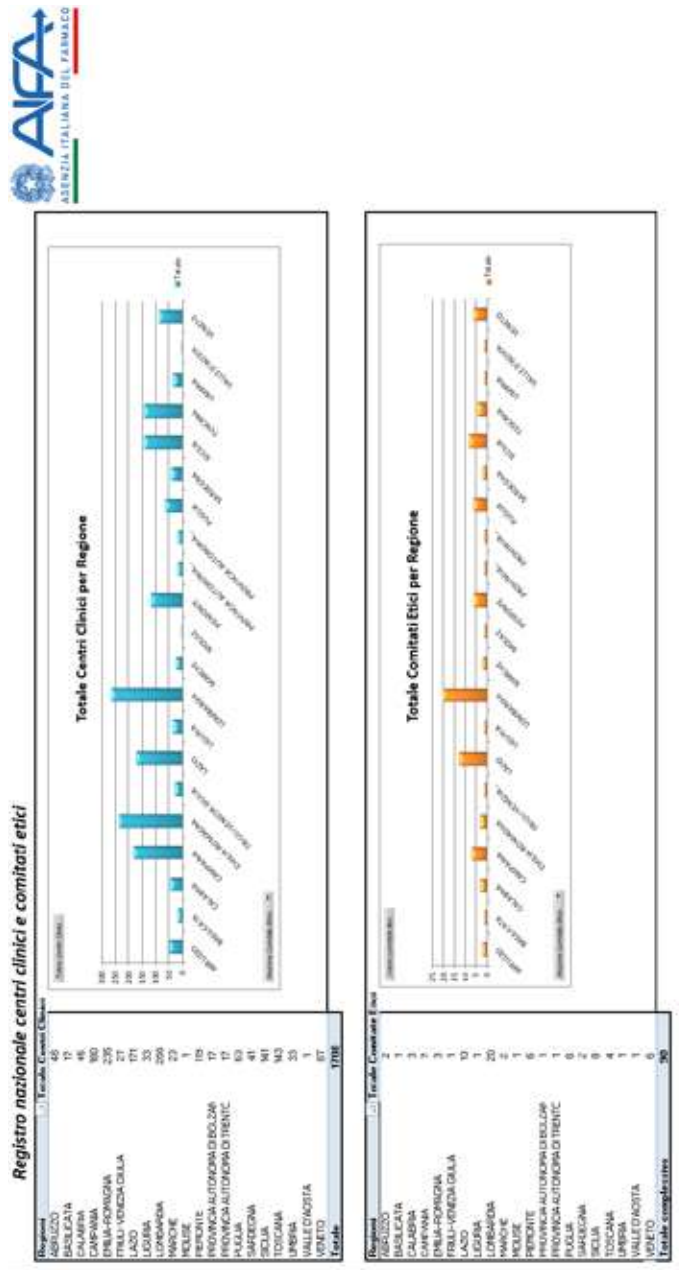
Gli utenti registrati e che accedono all'OsSC sono i Richiedenti (Promotori e CRO), nonché i CE. Inoltre accedono anche gli utenti AC (AIFA e ISS a sup-

porto dell'attività di AIFA per le sperimentazioni cliniche di Fase I) ed inoltre le Regioni per l'abilitazione dei CE e per la consultazione dei dati delle sperimentazioni cliniche di propria competenza territoriale come previsto dal D.M. 21 dicembre 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" (All. 1, par. 5).

OsSC: utenti registrati
(Aggiornamento al 27.12.2021)

	Anagrafiche degli utenti		
	Italia	Esteri	Totale
Promotori	405	905	1310
CRO	124	102	226
Comitati Etici			91

OSS: dettaglio Comitati Etici e centri clinici (aggiornamento al 22 marzo 2022)



Fonte: Registro nazionale Comitati etici e centri clinici <https://www.aifa.gov.it/web/guest/osservatorio-nazionale-sperimentazione-clinica>

OsSC: Servizi

I servizi che l'OsSC mette a disposizione degli operatori del settore consistono principalmente in:

◇ *Portale unico (con area riservata a Promotori, CRO, CE, Regioni)*

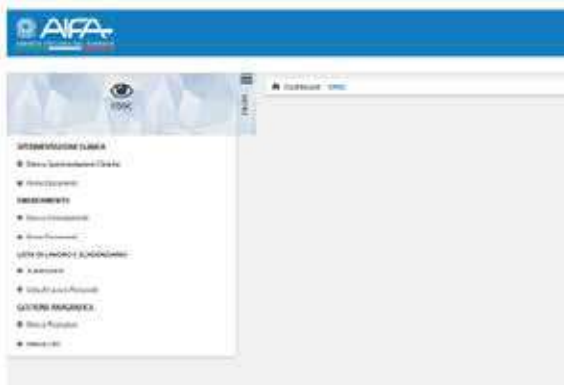
- dotato di tecnologia web-based con accesso sicuro;
- con invio telematico delle documentazioni;
- indispensabile per la tracciatura, reportistica e analisi dei dati;
- supportato da *Help-desk*.

◇ *Informazione/Formazione/Attività editoriali*

- Informazione/Formazione degli operatori (Manualistica, Video-tutorial);
- Attività editoriali (Rapporto Nazionale Sperimentazione Clinica dei Medicinali).

L'**accesso all'OsSC tramite credenziali** consente una visualizzazione diversa a seconda del profilo d'utenza.

Visualizzazione AIFA



Visualizzazione Richiedente (Promotore e CRO)



Visualizzazione Comitato Etico



OsSC: formazione e informazione

Tali attività si estrinsecano attraverso:

- pubblicazione di un rapporto nazionale annuale;
- monitoraggio e analisi delle sperimentazioni cliniche dei medicinali sul territorio italiano;
- realizzazione di iniziative di formazione per il personale coinvolto nella sperimentazione clinica dei medicinali (in precedenza corsi, recentemente video-tutorial);
- comunicati operativi;
- partecipazione del personale OsSC in qualità di relatori a workshop, convegni e master universitari.

In particolare, per quanto concerne l'**informazione degli operatori**, sul sito istituzionale dell'AIFA nella sezione dedicata (<https://www.aifa.gov.it/web/guest/comunicazioni-aifa-oss>) sono riportate tutte le comunicazioni di interesse, fra cui quelle inerenti la gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza Covid-19.

OsSC: valore della pubblicazione e condivisione dei dati

La pubblicazione e condivisione dei dati delle sperimentazioni e delle analisi sugli indicatori rilevanti costituiscono *benchmark* all'interno del quale ciascun operatore o istituzione può valutare il proprio operato e programmare iniziative, azioni correttive e di adeguamento alle migliori pratiche:

- CE (es. analisi dei tempi di valutazione);
- Sperimentatori (es. creazione di network e di collaborazioni);
- Regioni (es. cruscotto informativo);
- Promotori (es. analisi degli emendamenti sostanziali);
- AIFA (elaborazione delle nuove normative).

OsSC: attività editoriali

L'attività editoriale collegata all'OsSC è rappresentata dal Rapporto Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali, che fornisce un aggiornamento periodico sull'andamento qualitativo e quantitativo della ricerca clinica in Italia (ultima edizione: La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia - 19° Rapporto Nazionale - Anno 2020, <https://www.aifa.gov.it/-/19-rapporto-nazionale-sulla-sperimentazione-clinica-dei-medicinali-in-italia-20-1>).

L'OsSC ha funzioni di:

Controllo

- in quanto è strumento di lavoro e di collaborazione per l'AIFA e i CE;
- consente la verifica dell'aderenza alle Norme di Buona Pratica Clinica (GCP) e di programmazione delle ispezioni GCP.

Supporto alla ricerca

- favorendo l'armonizzazione delle procedure nazionali tramite l'utilizzo di tecnologie *web-based*.

Cooperazione europea

- ponendosi all'interfaccia con la banca dati europea EudraCT e, in futuro, con il Portale UE.

OsSC: base legale

In base alla Legge n. 189/2012, di conversione del Decreto Legge n. 158/2012 c.d. "Balduzzi", art. 12, comma 12, è stata prevista la gestione esclusivamente telematica dell'iter autorizzativo delle sperimentazioni cliniche attraverso la piattaforma *e-submission* dell'OsSC, con integrazione nel flusso dell'AC AIFA e dell'ISS per le sperimentazioni di Fase I, nonché con la modulistica standard dell'OsSC che aggiorna quella in Appendice al D.M. 21 dicembre 2007, tenuto conto dell'implementazione della linea guida CT1 della Commissione europea (marzo 2010) e della Determinazione AIFA del 7 gennaio 2013.

OsSC: attività

Le attività nell'ambito di OsSC pertengono a:

- Gestione del processo di Clinical Trial Application (CTA)/Emendamento sostanziale/dichiarazione di conclusione;
- Gestione dell'istruttoria (convalida) e della valutazione (da parte degli organismi preposti CE/AIFA);
- Gestione dello stato della sperimentazione/dati amministrativi per singolo centro;
- Scambio di informazioni tra Richiedente, AIFA e CE (Forum).

OsSC: processi

I processi in capo al **Richiedente** riguardano:

- Invio in parallelo richiesta di una CTA/Emendamento ad AIFA e CE coordinatore/CE collaboratore;
- Richiesta di ritiro di una sperimentazione/emendamento;
- Ricerca per stato sperimentazione;
- Discussione nel Forum.

Quelli in capo ad **AIFA/ISS** e **Comitato Etico** (CE) riguardano:

- Processo di convalida;
- Processo di valutazione, a sua volta articolato nelle seguenti attività (con sospensione dei termini in caso di richiesta di integrazione):
 - Richiesta di integrazioni/modifiche documentazione "core": AIFA e CE coordinatore;

- Richiesta di integrazioni/modifiche documentazione “centro-specifica”:
CE coordinatore/CE collaboratore (es. Consenso Informato);
- Rilascio autorizzazione/parere: AIFA/CE.
- Ricerca per stato sperimentazione;
- Discussione nel Forum.

Per quanto riguarda l'**Emendamento Sostanziale (ES)**, l'OsSC consente:

- la selezione dei centri interessati dall'emendamento sostanziale;
- la sottomissione parallela degli emendamenti.

A seconda della tipologia, l'emendamento viene presentato a:

- AIFA e CE coordinatore;
- AIFA e CE coordinatore/collaboratori;
- CE (es. cambio sperimentatore principale).

Infine, per quanto concerne la gestione in OsSC dello **Stato sperimentazione (Appendice 10), dei dati amministrativi del centro clinico (Appendice 11), della dichiarazione di conclusione (Appendice 12)**:

- l'Appendice 10 diventa un modulo dinamico che il Richiedente aggiorna a seguito del passaggio di stato della sperimentazione (studio in fase di arruolamento, studio attivo ma che non sta reclutando, etc.);
- l'Appendice 11 include dati amministrativi del centro ed è compilata per notificare la chiusura dello studio al CE;
- l'Appendice 12 rappresenta la dichiarazione di conclusione dello studio “in toto”.

L'accesso a OsSC avviene tramite **autenticazione degli utenti** (user id e password).

Il super – user può abilitare all'accesso altri utenti della propria organizzazione (Richiedente/CE).

OsSC: ruoli

I ruoli dei diversi profili d'utenza in OsSC sono i seguenti:

AC

- Prende in carico le pratiche
- Gestisce la validazione delle pratiche
- Effettua richieste di integrazione/obiezioni
- Valuta positivamente o negativamente
- Rilascia provvedimento

ISS

- Effettua richieste di obiezione
- Esprime parere

CE

- Prende in carico le pratiche
- Gestisce la validazione delle pratiche

- Effettua richieste di integrazione/obiezioni
- Valuta positivamente o negativamente
- Esprime parere

Richiedente CRO (delegata)

- Inserisce e modifica Sperimentazione
- Inserisce e modifica Emendamento
- Gestisce le richieste di integrazioni fatte da AC, CE

Promotore

- Inserisce e modifica Sperimentazione
- Inserisce e modifica Emendamento
- Gestisce le richieste di integrazioni fatte da AC, CE
- Delega/revoca delega a CRO gestione sperimentazione

Regione

- Abilita i CE

Le **informazioni tracciate dal sistema informativo** sono quelle inerenti:

- la **Clinical Trial Application o CTA (Richiedente)**
 - CTA iniziale
 - Emendamenti sostanziali
- l'**autorizzazione AIFA e il parere del Comitato Etico**
- il **monitoraggio (Richiedente)**
 - Avvio e conclusione per centro
 - Dichiarazione di conclusione generale
 - Risultati

Le informazioni del sistema informativo sono strutturate in appendici (dal D.M. 21 dicembre 2007, come aggiornate in OsSC) e moduli:

OsSC: appendici

- Appendice 5 (CTA Form) – Richiesta autorizzazione sperimentazione clinica (documento creato e aggiornato in base ai dati inseriti dal Promotore/CRO in fase di validazione/valutazione della sperimentazione o dei successivi emendamenti)
- Appendice 6 – Parere unico (PU) CE coordinatore (CEC) (favorevole o sfavorevole)
- Appendice 7 – Revoca PU (ove applicabile)
- Appendice 8 – Accettazione/rifiuto/revoca da parte del CE satellite (CES) del PU CEC (una per ogni centro sperimentale). Per un medesimo centro si possono avere due Appendici 8 (es. prima accettazione e poi revoca accettazione)

- Appendice 9 – Richiesta autorizzazione emendamento
- Appendice 10 – Stato della sperimentazione in Italia per ogni centro clinico
- Appendice 11 – Conclusione/Ritiro Centro
- Appendice 12 – Conclusione sperimentazione in toto

OsSC: moduli

- Modulo autorizzativo sperimentazione AIFA
- Modulo autorizzativo emendamento AIFA
- Modulo parere emendamento CEC
- Modulo parere emendamento CES
- Modulo autocertificazione valutazioni pregresse relative a procedimenti gestiti extra-OsSC e poi portati/riportati a sistema (sperimentazione pregressa ed emendamento pregresso, rispettivamente)
- Modulo revoca parere emendamento CE
- Modulo di ritiro sperimentazione/emendamento da parte del Richiedente da inviare ad AIFA/CE
- Modulo di revoca dell' autorizzazione sperimentazione da parte dell' AIFA



FLUSSO GENERALE EMENDAMENTO



OsSC: le novità dell'attuale versione dell'OsSC rispetto alla precedente riguardano:

- gestione delega elettronica Promotore-Richiedente;
- nuova Appendice 10;
- chiusura dei flussi in seguito ad Appendice 11 (chiusura centro) e 12 (chiusura in toto sperimentazione clinica);
- sezione risultati sperimentazione clinica;
- firma digitale;
- nuove logiche riguardo il versionamento della CTA, del progress report, del forum e delle notifiche;
- sottomissione in parallelo degli Emendamenti Sostanziali (ES);
- funzionalità di ES progressivo (rientro a sistema di una sperimentazione clinica sottomessa in OsSC e poi gestita extra-sistema per problematiche tecniche).

In particolare, per quanto riguarda la firma digitale, è stata introdotta la **nuova modalità di firma digitale trasversale** (Comunicato 1 febbraio 2019).

Il modulo di Firma Elettronica Trasversale supporta le seguenti modalità di firma in OsSC:

1. Firma locale: la firma locale, compatibile EIDAS, è effettuata per mezzo di dispositivo fisico quale *smartcard* o *token USB*.

2. Firma remota: utilizza il servizio di firma remoto del fornitore di AIFA (ARUBA S.P.A.). L'utente in possesso di una firma digitale remota fornita da ARUBA S.P.A. convalida l'operazione di firma inserendo le proprie credenziali ARUBA (username e password) e OTP (one time password) ottenuto tramite dispositivo fisico o APP.

Durante le operazioni di firma digitale è richiesta una connessione ad Internet attiva.

Inoltre, per quanto riguarda le **nuove logiche**, queste hanno investito:

- il Versionamento della CTA: incremento della sola *minor* a meno di ripresentazione, che incrementa invece la *major*;
- il Forum: accesso solo dal tasto azioni. I messaggi possono essere visualizzati solo dai destinatari del messaggio;
- il Progress Report: non più in formato grafico, ma elenco di azioni e di modifiche.

Storico SC

Storico ES	Storico MODIFICHE	TEGGIO		
Stato	Gruppo candidato	Assegnato	Nome	Data
SC approvata	SYSTEM GROUP	Sistema	Approvazione e Abilitazione Evacuamento	17/08/2019 12:43
SC autorizzata AIFA	SYSTEM GROUP	Sistema	CS Validazione Positiva	17/08/2019 12:40
SC autorizzata AIFA/Strategia AIFA			Forma Parere AIFA	17/08/2019 12:40
SC validata AIFA			Validazione CTA AIFA	17/08/2019 12:37
SC validata AIFA	SYSTEM GROUP	Sistema	CS Validata	26/02/2019 11:09
SC in validazione AIFA			Validazione CTA AIFA	26/02/2019 11:09
SC autorizzata CE con formula	COMITATO ETICO MILANO AREA 1		Forma Parere CE	24/02/2019 15:04
Validazione positiva CE	SYSTEM GROUP	Sistema	CS Validazione Positiva	24/02/2019 15:04
SC in validazione CE	COMITATO ETICO MILANO AREA 1		Validazione CTA CE	24/02/2019 15:02
SC validata CE	SYSTEM GROUP	Sistema	CS Validata	25/02/2019 14:04
SC in validazione CE	COMITATO ETICO MILANO AREA 1		Validazione CTA CE	25/02/2019 14:04
SC sottomessa	FONDAZIONE IRCCS ICA GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO		Forma CTA	18/02/2019 13:25
CTA in firma	FONDAZIONE IRCCS ICA GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO		modifica sistemazione CTA	08/02/2019 13:40

Esempio di *progress report*: storico stati di uno studio approvato (sia da AIFA che da CE)

Infine, riguardo alla **sottomissione di ES in parallelo** e agli **ES “progressi”**, nell'attuale OsSC:

- Differenti tipologie di ES non possono essere sottomessi in un'unica domanda;

- ES possono essere sottomessi in parallelo quando non impattano sulla stessa documentazione;
- ES “pregresso” consente di riportare in OsSC una sperimentazione clinica uscita dal sistema per problematiche tecniche.

OsSC: potenziali sviluppi

Con l'evoluzione del quadro normativo dalla Direttiva 2001/20/CE al Regolamento (UE) 536/2014, che prevede l'iter autorizzativo centralizzato a livello europeo per le sperimentazioni cliniche dei medicinali, si pone l'interrogativo di quale sia il futuro dei sistemi IT nazionali e cioè se ci si baserà esclusivamente sul **Portale EU** o si pianificherà cambiamenti/sviluppi dei **sistemi IT nazionali**.

Direttiva 2001/20/CE

Oggi



- CT: 2 domande (**OsSC**) su base nazionale
- AIFA: singola autorità competente - autorizzazione
- CE coordinatore: parere unico
- CE satellite: parere su fattibilità
- “2 domande”

“n pareri”



- **Tante interazioni:** AIFA/ISS/CE/PIs/DG/Sponsor/CE/CE...

Regolamento (UE) 536/2014

Domani



- CT: **1 domanda (Portale UE)** su base EUROPEA
- 1 singola autorità competente per SM
- 2 pareri separati per CT, ma **1 decisione** per SM
- **Valutazione congiunta** degli Stati Membri
- 1 domanda

“1 decisione”



- Interazioni.....

Gli Stati membri stanno considerando l'opportunità di avere **piattaforme IT nazionali** per supplire alle funzionalità che il **Portale EU** non garantisce, in particolare per quanto riguarda l'interazione AC/CE a livello nazionale, fermo restando che sarebbe indispensabile lo sviluppo dell'interoperabilità tra sistemi informatici, al momento attuale una grande sfida. L'Italia sarebbe già in vantaggio con l'OsSC.

5. Il Nuovo Regolamento (UE) n. 536/2014, la Legge Lorenzin n. 3/2018 e i Decreti attuativi: il punto di vista di AIFA

D. Gramaglia, E. De Paola

Dopo una lunga fase di preparazione, con l'attivazione del portale Clinical Trials Information System – CTIS, il Regolamento (UE) n. 536/2014 sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano, è diventato finalmente applicabile il 31 gennaio 2022.

È iniziato quindi il periodo di transizione di tre anni che si concluderà con il definitivo superamento della Direttiva sulla sperimentazione clinica n. 2001/20/CE e delle normative nazionali di attuazione negli Stati membri (*Member State – MS*) dell'UE, che fino ad oggi hanno costituito la disciplina di riferimento delle sperimentazioni cliniche in Europa.

Dal 31 gennaio 2022 al 31 gennaio 2023 i promotori delle sperimentazioni cliniche potranno scegliere se presentare una domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica (*Clinical Trial Application – CTA*) ai sensi della Direttiva 2001/20/CE tramite le procedure nazionali oppure ai sensi del Regolamento (UE) n. 536/2014 mediante il Portale europeo CTIS.

Dal 31 gennaio 2023 tutte le nuove domande di sperimentazione clinica nell'UE e nel SEE dovranno essere presentate tramite il CTIS, ai sensi del Regolamento sulla sperimentazione clinica.

Dal 31 gennaio 2025 le sperimentazioni approvate ai sensi della Direttiva ancora in corso dovranno essere trasferite al CTIS in base a quanto stabilito nel Regolamento.

Con l'applicazione del Regolamento l'Unione Europea ha inteso promuovere l'efficienza delle sperimentazioni cliniche, in particolare nel caso di sperimentazioni svolte in più Stati membri, stimolando nel contempo l'innovazione e la ricerca e limitando duplicazioni di valutazione e ripetizioni di sperimentazioni senza valore aggiunto.

Il Regolamento europeo nasce con lo scopo di creare un ambiente favorevole allo svolgimento delle sperimentazioni cliniche in Europa, mediante l'aumento dell'efficienza, attraverso tempistiche definite, razionalizzazione delle risorse per le Autorità competenti nazionali (*National Competent Authority – NCA*) e riduzione dei costi per i Promotori, l'armonizzazione delle regole, dei processi di valutazione e la supervisione delle stesse, garantendone al tempo stesso gli standard più elevati per la sicurezza dei partecipanti e la trasparen-

za delle informazioni, grazie alla relativa pubblicazione di tutte quelle riguardanti l'autorizzazione, lo svolgimento e i risultati di ciascuna sperimentazione condotta in Europa.

L'Italia è pronta ad accettare le nuove domande di sperimentazione clinica che saranno inserite nel CTIS.

La cornice normativa necessaria ad applicare le nuove regole troverà la sua completa definizione nel periodo di transizione, durante il quale l'attuale base normativa della sperimentazione clinica e il Regolamento coesisteranno.

Normativa nazionale sulla sperimentazione clinica in Italia:

- D.Lgs. n. 211/2003 (in attuazione della Direttiva 2001/20/CE)
- D.Lgs. n. 200/2007 (in attuazione della Direttiva 2005/28/CE)
- D.M. CTA - Clinical Trial Application 21/12/2007
- D.M. polizze assicurative 14/7/2009
- D.M. CRO 15/11/2011

L'attuazione della **Legge Lorenzin n. 3/2018** e del relativo **D.Lgs. n. 52/2019** è iniziata con il D.M. 19 aprile 18, e successivo D.M. 27 maggio 2021, che ha istituito il **Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali** per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, con compiti di coordinamento, indirizzo e monitoraggio delle attività di valutazione degli aspetti etici demandate ai Comitati etici territoriali.

In seguito il D.M. 30 novembre 2021, che ha abrogato espressamente il D.M. del 17 dicembre 2004, ha definito le misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli **studi clinici di medicinali senza scopo di lucro** e degli **studi osservazionali** e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi.

Il D.M. 31 dicembre 2021 infine stabilito le **misure di adeguamento dell'idoneità delle strutture presso cui viene condotta la sperimentazione clinica** alle disposizioni del regolamento (UE) n. 536/2014.

Da ultimo sono intervenuti il D.M. del 1° febbraio 2022 di individuazione dei **tre Comitati etici a valenza nazionale ("CEN")** e i decreti ministeriali del 2 marzo 2022 che ne hanno nominato i relativi componenti:

- Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico, presso l'Agenzia italiana del farmaco;
- Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche relative a terapie avanzate (*Advanced Therapy Medicinal Products* – ATMPs), presso l'Agenzia italiana del farmaco;
- Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche degli enti pubblici di ricerca ("EPR") e altri enti pubblici a carattere nazionale, presso l'Istituto superiore di sanità.

Processo di valutazione

I promotori di una sperimentazione clinica che desiderino ottenere l'autorizzazione di una sperimentazione clinica in uno o più Stati membri dell'UE e nei Paesi dello Spazio economico europeo (SEE) non dovranno più presentare separatamente le domande di sperimentazione clinica alle Autorità competenti nazionali e ai Comitati etici di ciascun Paese. È richiesta la presentazione di un unico modulo di domanda e di un fascicolo di supporto tramite CTIS.

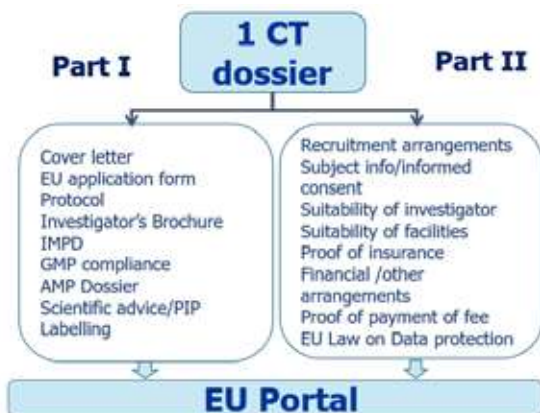


Fig. 1 – Fascicolo di domanda.

Il processo di valutazione viene avviato una volta che lo sponsor ha presentato uno dei seguenti tipi di CTA: CTA iniziale, Modifica sostanziale (SM) e aggiunta di uno Stato membro interessato.

Il processo di valutazione di una domanda comprende tre fasi principali: convalida, valutazione e decisione.

Per sperimentazioni multinazionali (*multinational trials*), nei primi 6 giorni della presentazione di un fascicolo di domanda iniziale, in **parallelo e in modo indipendente** alla fase di convalida, si ha il processo di selezione dello **Stato membro relatore** (*Reporting Member State - RMS*), in linea con l'art. 5, par. 1, del Regolamento (UE) n. 536/2014.

Il periodo di **60 giorni di calendario** previsto per completare il processo può essere prorogato **fino a un massimo di 46 giorni** nel caso in cui Richieste di informazioni aggiuntive – *Requests for Information* o RFI – siano sollevate durante la fase di convalida (+15 giorni) e/o la fase di valutazione (+31 giorni).

Nel rispetto di queste scadenze, lo **Stato membro relatore** e gli **Stati membri interessati** (*Member State Concerned – MSC*) devono eseguire una serie di azioni chiamate *task*. Alcuni *task* sono obbligatori (*hard task*) e devono

essere eseguiti affinché il processo vada avanti, mentre altri non lo sono (*soft task – sub task*).

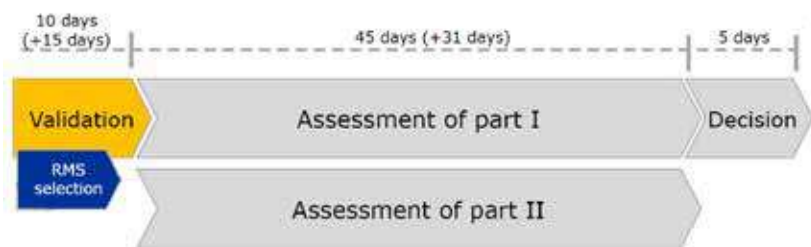


Fig. 2 – Fasi e tempistiche del processo di valutazione.

Selezione dello Stato membro relatore - RMS selection

Lo scopo principale del processo di selezione dello Stato membro relatore è individuare lo Stato membro che svolgerà un ruolo di primo piano durante la valutazione. L'RMS guida la valutazione, solleva e consolida le *considerations* durante le fasi di convalida e valutazione della parte I ed emette la conclusione sulla parte I.

Ci sono due attori principali coinvolti nel processo di selezione del RMS nel caso di sperimentazioni *multinational*:

- Sponsor: propone uno Stato membro interessato come RMS nel fascicolo di domanda.
- Stato membro interessato: esprime la volontà/riluttanza (*willingness/unwillingness*) a diventare l'RMS.

Sebbene questo processo venga eseguito parallelamente alla fase di convalida, è necessario selezionare un RMS per poter completare questa fase, poiché lo Stato membro relatore è responsabile del consolidamento delle *considerations* (osservazioni sul fascicolo di domanda) comunicate dagli Stati membri interessati e della presentazione della conclusione di convalida.

In una sperimentazione mononazionale, lo Stato membro relatore è assegnato all'unico Stato membro interessato selezionato dallo sponsor nella domanda.

Fase di convalida

La fase di convalida ha lo scopo di assicurare che la sperimentazione clinica rientri nell'ambito di applicazione del Regolamento e che il fascicolo di domanda sia completo in conformità all'Allegato I (art. 5, Regolamento n. 536/2014).

La convalida inizia quando il fascicolo di domanda è sottomesso.

In una sperimentazione multinazionale la **convalida** rappresenta un processo congiunto degli Stati membri interessati guidati dal RMS, responsabile dell'invio di eventuali richieste di informazioni aggiuntive, nonché di notificarne l'esito.

Fase di valutazione

La fase di valutazione comprende due parti: parte I e parte II. Entrambe le parti sono simili in termini di flusso di lavoro e possono o meno svolgersi contemporaneamente. La principale differenza sta nel fatto che la parte I consiste in una valutazione congiunta degli Stati membri interessati guidati dal RMS, che presenta le conclusioni della parte I, mentre la parte II consiste in una valutazione separata effettuata da ciascuno Stato membro interessato, che si conclude con la presentazione di una conclusione individuale. La fase di valutazione può richiedere fino a 45 giorni. Nel caso in cui le Richieste di informazioni aggiuntive siano presentate dallo Stato membro relatore per la parte I o dallo Stato membro interessato per la parte II, il termine della fase di valutazione è prorogato di un periodo massimo di 31 giorni. Ciascuna valutazione risulta nella presentazione di una conclusione individuale.

La **parte I** della relazione di valutazione consiste nella valutazione dei seguenti aspetti:

- a) appartenenza alla categoria delle sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento, ove così dichiarato dal promotore;
- b) compliance con il Titolo V per quanto concerne la valutazione dei benefici terapeutici e per la salute pubblica previsti (IMP, rilevanza, affidabilità dei dati) e dei rischi (IMP, AMP, confronto con la normale pratica clinica, misure di sicurezza, rischi connessi alla condizione clinica) della sperimentazione;
- c) rischi e inconvenienti per il soggetto;
- d) conformità ai requisiti in materia di fabbricazione e importazione dei medicinali sperimentali e dei medicinali ausiliari (titolo IX);
- e) conformità ai requisiti di etichettatura (titolo X);
- f) completezza e adeguatezza del dossier per lo sperimentatore.

La **parte II** consiste in una **valutazione separata** effettuata da ciascun Stato membro interessato, che deve tener conto, in rapporto al proprio territorio, dei seguenti aspetti:

- a) la conformità ai requisiti in materia di consenso informato;
- b) la conformità ai requisiti in materia di retribuzione o indennizzo dei soggetti coinvolti e degli sperimentatori;
- c) la conformità delle modalità di arruolamento dei soggetti ai requisiti stabiliti dal regolamento;
- d) la conformità alla Direttiva 95/46/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 24 ottobre 1995, in materia di trattamento dei dati personali;

- e) la conformità all'art. 49 del regolamento, riguardante l'idoneità degli individui coinvolti nella conduzione della sperimentazione clinica;
- f) la conformità all'art. 50 del regolamento, riguardante l'idoneità dei siti di sperimentazione clinica;
- g) la conformità all'art. 76 del regolamento, riguardante il risarcimento dei danni;
- h) la conformità alle norme applicabili in materia di raccolta, conservazione e uso futuro dei campioni biologici del soggetto.

Fase di decisione

Entro 5 giorni dalla presentazione delle conclusioni della parte I e della parte II della valutazione, **ogni Stato membro interessato** notifica allo sponsor se la sperimentazione clinica è autorizzata, autorizzata a determinate condizioni o se l'autorizzazione è rifiutata nel proprio territorio.

Per presentare una decisione, è necessario che sia stata precedentemente emessa una conclusione relativa alla parte I e alla parte II. La fase di decisione, pertanto, segue sempre la fase di valutazione.

Clinical Trials Information System – CTIS

L'armonizzazione dei processi di valutazione e supervisione delle sperimentazioni cliniche in tutta l'UE è attuata tramite il sistema informativo sulle sperimentazioni cliniche (*Clinical Trials Information System*, CTIS), unico punto di accesso per la presentazione delle informazioni sulla sperimentazione clinica nell'UE e nello Spazio economico europeo (SEE).

CTIS supporta i processi operativi quotidiani degli Stati membri dell'UE e degli sponsor durante tutto il ciclo di vita di una sperimentazione clinica attraverso strumenti di collaborazione e comunicazione tra sponsor e Autorità e tra le Autorità, la capacità di flusso di lavoro, di gestione dei documenti e della reportistica. CTIS sostiene anche la trasparenza dei dati relativi alle sperimentazioni cliniche condotte nell'UE per il pubblico in generale attraverso un sito web pubblico.

L'autorizzazione e la supervisione delle sperimentazioni cliniche rimangono sotto la responsabilità degli Stati membri, mentre l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) gestisce il CTIS e la pubblicazione dei suoi contenuti nella sezione pubblica del portale.

La Commissione europea garantisce la corretta interpretazione e attuazione del regolamento sulla sperimentazione clinica, anche attraverso l'emissione di regolamenti di esecuzione e regolamenti delegati.

CTIS è strutturato in **due spazi di lavoro riservati e protetti**, accessibili solo agli utenti registrati, e **un sito web aperto accessibile al pubblico**:

- Lo **spazio di lavoro degli Sponsor** (*Sponsor Workspace*) è accessibile agli sponsor commerciali e non commerciali. Supporta la preparazione, la compilazione e la presentazione dei dati delle sperimentazioni cliniche per la loro valutazione da parte degli Stati membri (<https://euclinicaltrials.eu/ct-sponsor-services/login>).
- Lo **spazio di lavoro dell'Autorità** (*Authority Workspace*) è accessibile alle NCA, ai Comitati etici, alla Commissione europea e all'EMA. Supporta le attività degli Stati membri e della Commissione europea nella valutazione e nella supervisione delle sperimentazioni cliniche (<https://euclinicaltrials.eu/ct-authority-services/login>).
- Il **sito web pubblico** (public website) è accessibile a pazienti, operatori sanitari, ricercatori, associazioni di ricerca clinica, media e al pubblico. Supporta l'accesso aperto ai dati delle sperimentazioni cliniche nell'Unione Europea, in linea con l'obiettivo di trasparenza stabilito nel regolamento (UE) n. 536/2014 (<https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>).

Inoltre, tutte queste informazioni possono essere accessibili dal sito web Clinical Trials: <https://euclinicaltrials.eu/home>

Categorie di dati archiviate in CTIS

CTIS memorizza diverse categorie di dati per supportare le attività degli utenti in entrambi gli ambienti di lavoro. Questi dati includono:

Dati autocompilati dagli utenti: dati inseriti nel sistema durante il completamento o la valutazione di un fascicolo di sperimentazione clinica, nonché documenti caricati come allegati in determinate parti di una domanda o fascicolo (ad es. lettera di presentazione, informazioni sul protocollo, informazioni sul prodotto quali qualità, sicurezza ed efficacia, piano di indagini pediatriche, prova del pagamento della tariffa, modulo di consenso informato, Relazioni Annuali sulla Sicurezza (*Annual Safety Reports – ASR*)).

Dati recuperati da altri database che interagiscono con CTIS, quali:

- Dati sui medicinali estratti dal dizionario dei medicinali EudraVigilance: XEVMPD.
- Dati utente (come nome, cognome, e-mail o utente ID) estratti da Identity Access Management (IAM). IAM è un sistema centrale di accesso EMA che consente l'accesso a CTIS e ad altri sistemi e applicazioni gestiti da EMA. Tutti gli utenti devono essere registrati con IAM prima di poter accedere a CTIS, devono cioè disporre di un **account EMA**. Utenti di altre applicazioni EMA (ad es. IRIS, EudraVigilance, EudraCT) che hanno già un account possono utilizzare tali credenziali per accedere a CTIS.

- Dati delle organizzazioni (ad es. nome, indirizzo) estratti da **Organisation Management Services (OMS)**, un database centrale dove sono raccolte informazioni relative a tutti i tipi di organizzazioni (Sponsor, CRO, investigational site, Autorità competenti).

Ruoli e Permessi in CTIS

CTIS è un sistema basato su ruoli che consente agli utenti di eseguire diverse azioni a seconda dei permessi (*Permissions*) associati ai ruoli (*Roles*).

I ruoli sono un **gruppo predefinito di azioni** che gli utenti possono eseguire in CTIS in relazione a una domanda di sperimentazione clinica o in merito a dati e documenti sottomessi durante il ciclo di vita della sperimentazione, in conformità con le proprie responsabilità.

Esistono più ruoli in CTIS, che consentono agli utenti di eseguire diverse azioni nel sistema, in conformità con le rispettive responsabilità in relazione a una sperimentazione. I ruoli in CTIS sono dotati di un insieme specifico di “permessi” ad essi collegati.

I permessi sono **livelli predefiniti di azioni** che gli utenti possono eseguire su dati e documenti archiviati in CTIS.

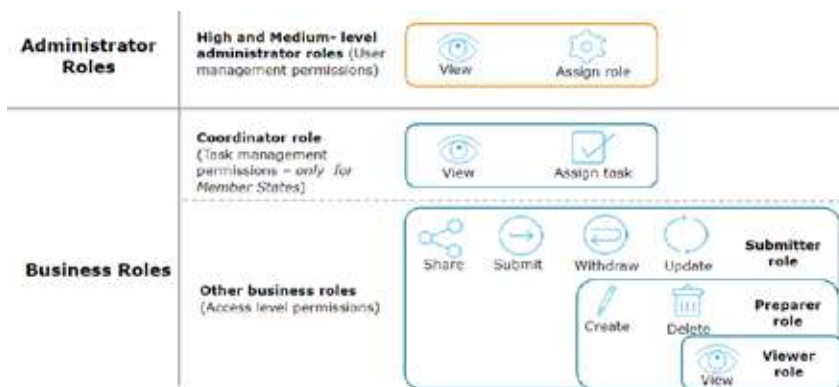


Fig. 3 – Ruoli e permessi in CTIS.

Sono previsti 49 ruoli in grado di permettere agli utenti di compiere tutte le necessarie attività nel sistema: 18 ruoli dedicati allo Sponsor, 31 ruoli per l'Autorità competente, di cui 25 ruoli per gli utenti degli Stati membri e 6 ruoli per gli utenti della Commissione europea.

Il profilo di un utente può essere costruito con una combinazione di ruoli all'interno di un relativo *workspace* che possono essere revocati in qualsiasi momento.



Fig. 4 – Ruoli in CTIS.

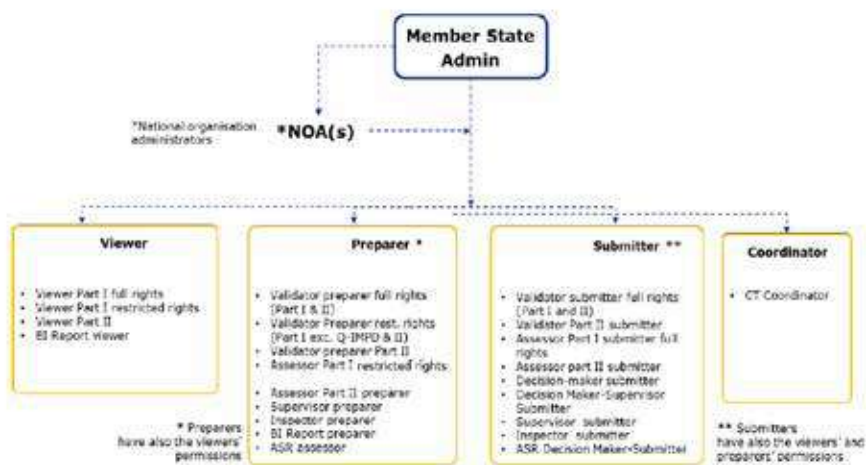


Fig. 5 – Ruoli per gli utenti degli Stati membri.

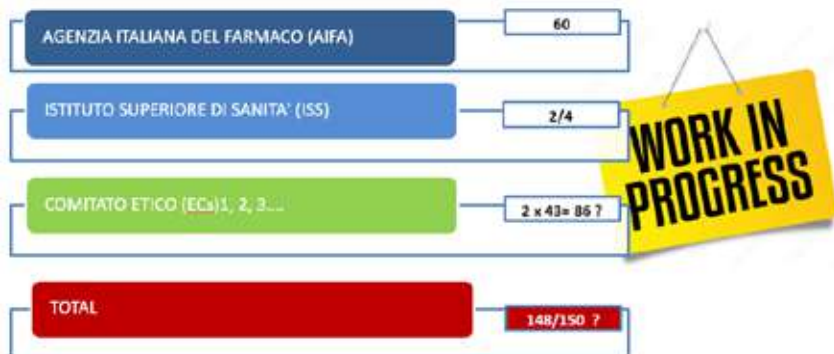


Fig. 6 – Chi ha accesso a CTIS in Italia.

Per l'adozione delle decisioni nell'organizzazione degli accessi in CTIS in Italia è stato utilizzato un approccio pragmatico volto a minimizzare i rischi e a semplificare le attività:

- Numero minimo di organizzazioni che accedono al sistema;
- Numero minimo di utenti per organizzazione;
- Numero limitato di ruoli di sistema per utente;
- Numero minimo di funzionalità per processo (ad es. uso limitato di attività e attività secondarie).

Ruolo dei Comitati etici

Il Regolamento (UE) n. 536/2014 prevede il coinvolgimento obbligatorio dei Comitati etici per la valutazione della "parte II" (aspetti etici) della domanda di sperimentazione e il pagamento di una tariffa unica a livello nazionale a copertura delle spese di valutazione di AIFA, del Comitato etico e dell'ISS quando previsto.

La revisione da parte del Comitato etico indipendente può comprendere anche aspetti trattati nella parte I, in conformità alla legislazione dello Stato membro interessato, cui spetta il compito di garantire l'allineamento tra la tempistica e le procedure di revisione da parte del Comitato etico e quelle di valutazione della domanda di autorizzazione.

In ogni caso, per ciascuna sperimentazione la valutazione è svolta da un solo Comitato etico, che deve essere indipendente dai centri di sperimentazione.



Fig. 7 – Chi ha accesso a CTIS in Italia

In attesa dell'entrata in vigore dei decreti ministeriali di riorganizzazione dei Comitati etici, dell'introduzione della tariffa unica e del decreto sulla fase transitoria è stata individuata una modalità operativa transitoria applicabile dal 31 gennaio 2022.

Il Comitato etico incaricato della valutazione della sperimentazione, in qualità di Comitato etico unico nazionale, è identificato tra i CE dei centri **non** coinvolti dalla sperimentazione stessa. L'elenco dei Comitati etici – individuati dalle Regioni tra quelli attualmente esistenti disponibili a valutare su base volontaria le domande di sperimentazione presentate nel portale europeo – è pubblicato sul portale di AIFA, nella sezione “Regolamento europeo sulle sperimentazioni cliniche”. In caso di mancata indicazione da parte dello sponsor del Comitato etico unico nazionale, l'individuazione del Comitato etico per ciascuna sperimentazione clinica viene effettuata dall'AIFA mediante l'applicazione di un algoritmo che consente una adeguata rotazione rispetto ai centri di sperimentazione e Comitati etici già coinvolti in precedenza.

Gli attuali Comitati etici registrati in OsSC sono già registrati nel portale europeo e, pertanto, sono già abilitati ad operare nel sistema.

Formazione

L'EMA offre un programma di formazione modulare online per aiutare gli Sponsor, le Autorità competenti nazionali, i Comitati etici, la Commissione europea e il personale dell'EMA a prepararsi all'utilizzo di CTIS.

Il programma di formazione è composto da 24 moduli, che coprono l'intero ciclo di vita della presentazione, autorizzazione e supervisione della sperimentazione clinica (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system-ctis-online-modular-training-programme>).

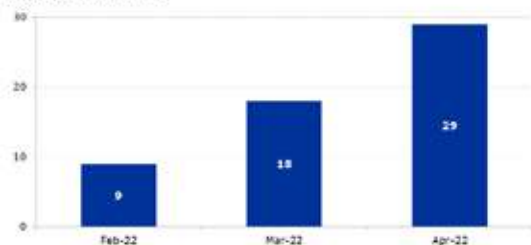
Congiuntamente AIFA ha attivato sessioni di formazione specifica per l'utilizzo del portale per i referenti dei Comitati etici al fine di consentire una immediata operatività.

Regolamento (UE) n. 536/2014: progressi nell'attuazione

EMA ha pubblicato il 20 maggio il primo report relativo all'attuazione del Regolamento. I dati presentati riflettono lo stato delle domande di sperimentazione clinica in CTIS presentate tra il 31 gennaio 2022 e il 30 aprile 2022, alla data del 2 maggio 2022

Complessivamente, durante i primi 3 mesi dal lancio del sistema, sono state presentate in CTIS 56 domande di sperimentazione clinica, di cui 3 sono risottomissioni, a seguito di 2 domande ritirare e di una lapsed. Le domande presentate sono tutte domande iniziali di sperimentazione clinica.

CTAs submitted in CTIS

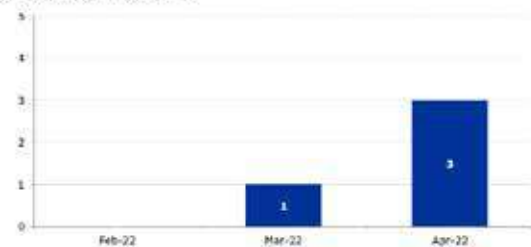


CTAs in CTIS per Status

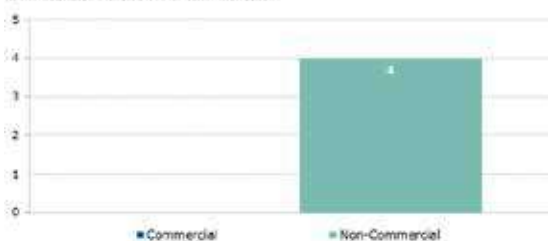


Le sperimentazioni cliniche per le quali è stata emessa una decisione sono 4, per tutte il promotore è non commerciale, 1 è di fase IV, 2 sono di fase III e 1 di fase I.

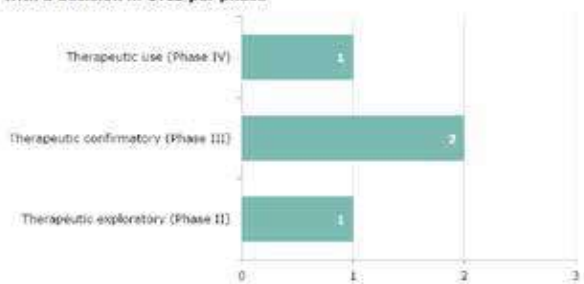
CTs with a decision in CTIS



CTs with a decision in CTIS
Commercial versus Non-Commercial

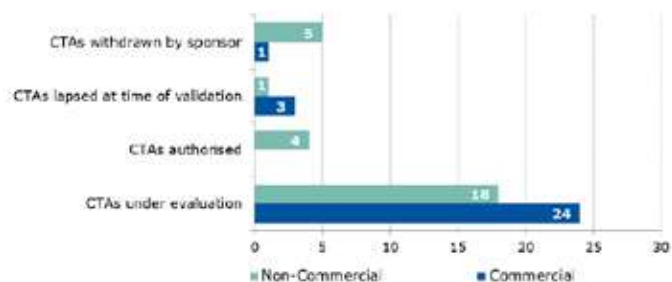


CTs with a decision in CTIS per phase



Di seguito si riporta un grafico in cui le 56 domande iniziali di sperimentazione clinica sperimentazioni cliniche in CTIS sono suddivise per stato e per tipo di sponsor.

**CTAs per Trial status in CTIS
Commercial versus Non-Commercial**



In questo scenario, l'Italia è al quinto posto, tra gli Stati membri, per numero di domande di sperimentazione clinica ricevute.



18 May 2022
EMA/246644/2022

Key performance indicators (KPIs) to monitor the European clinical trials environment

Metrics on the Clinical Trials Regulation and Clinical Trials Directive

31 January – 30 April 2022

On the 31 January 2022 the [Clinical Trials Regulation](#) (EU) No 536/2014, hereinafter 'CTR', repealing the Clinical Trials Directive 2001/20/EC, hereinafter 'CTD', became applicable and the [Clinical Trial Information System \(CTIS\)](#) was launched. In line with the provisions outlined in Article 97 of the Clinical Trials Regulation, the European Commission shall assess the impact of the Regulation on scientific and technological progress.

This report provides an overview of Key Performance Indicators (KPIs) related to the implementation of the CTR. The Clinical Trials Regulation Metrics report is published on a monthly basis starting in May 2022.

This report is published as part of the business change programme Accelerating Clinical Trials EU (ACT EU), involving the European Commission, the Heads of Medicines Agencies (HMA), Clinical Trial Coordination Group (CTCG) and the Agency.

ACT EU seeks to transform how clinical trials are initiated, designed and run. One of the priority actions of ACT EU focuses on monitoring the implementation of the CTR.

The metrics presented below reflect the status of applications in CTIS and EudraCT¹ as of 2 May 2022 for Clinical Trial applications (CTA) submitted between 31 January 2022 and 30 April 2022².

¹ EudraCT is the (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database) European database for all interventional clinical trials on medicinal products authorised in the European Union (EU) under the Clinical Trial Directive and outside the EU. EudraCT also includes clinical trials authorised in the EU and in other countries.
² The two Member State trials submitted to CTIS for testing purposes just before the CTR launch are not counted.

Key performance indicators (KPIs) to monitor the European clinical trials environment

Table of contents

1. Clinical Trial Information System (CTIS) and EudraCT metrics	3
1.1. Number of clinical trial applications (CTAs) submitted under the Clinical Trials Regulation in CTIS.....	3
1.2. CTAs under Clinical Trial Directive (CTD) uploaded by Member States (MSs) in EudraCT, counted as individual clinical trial protocol.....	3
1.3. Number of ongoing clinical trials (CTs).....	4
1.4. Number of trials for which a decision has been issued under the CTR with/without deferral for the protocol.....	4
1.5. Number of mononational-multinational trials for which a decision has been issued per number of Member States Concerned (MSC) under the Clinical Trials Regulation, broken down per sponsor type (commercial vs. non-commercial) and average number of MSCs.....	4
1.6. Number of mononational-multinational trials for which a decision has been issued per number of Member States Concerned (MSC) under the Clinical Trials Regulation, broken down per sponsor type (commercial vs. non-commercial) and average number of MSCs.....	7
1.7. Number of clinical trials for which a decision has been issued per phase (i.e. I, II, III, IV, as well as CT first in human or combined phases early (I and II)) under CTR.....	9
1.8. Number of trials for which a decision has been issued under CTR, per therapeutic areas.....	10
1.9. Number of trials for which a decision has been issued under CTR, per therapeutic areas.....	11
1.10. Number of trials for which a decision has been issued on Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) under CTR.....	12
1.11. Number of trials for which a decision has been issued, with ATMP of type "gene therapy", "somatic cell therapy" and "tissue engineered therapy", under CTR.....	12
1.12. Number of trials for which a decision has been issued, with ATMP of type "gene therapy", "somatic cell therapy" and "tissue engineered therapy", under CTR.....	12
1.13. Number of clinical trial applications under the CTR per applicable trial status during the selected period, broken down per sponsor type: non-commercial/commercial.....	12
1.14. Number of CTAs Art 5 initial full applications per applicable trial status during the reporting period, at EU, at MS level and Reporting Member State (RMS) details.....	13
1.15. Number of CTAs Art 11 (later Part II) submission (at EU and per MSC), lapsed, validated, authorised (with and without conditions), rejected or withdrawn (all and per MS).....	15
1.16. Average time from submission to reporting (Art 11 and 5), and to first decision (Art 5) for initial and part I or part I and II SM applications.....	15
1.17. Number of submitted, validated, authorised, rejected, lapsed and withdrawn Substantial Modification (SM) applications, related to part I / II / I+II by sponsor type 15	15
1.18. Number of active substances (ASs) in CTR EU trials (mononational and multinational AS).....	15
1.19. Number of safety assessing Member State (sAMS)-ships per MS.....	15

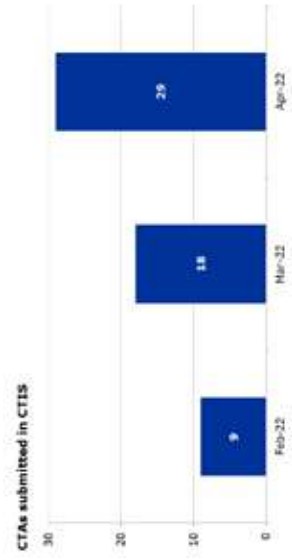
Key performance indicators (KPIs) to monitor the European clinical trials environment

1. Clinical Trial Information System (CTIS) and EudraCT metrics

This report shows the key performance indicators (KPIs) generated from the two databases containing information on clinical trials in the EU/EEA, namely CTIS and EudraCT.

1.1. Number of clinical trial applications (CTAs) submitted under the Clinical Trials Regulation in CTIS

The graph below shows the number of clinical trial applications (equal to the number of the clinical trials during the selected period) that have been submitted to CTIS. The applications submitted are all initial clinical trial applications¹.



Overall, 56 clinical trial applications have been submitted in CTIS during the first 3 months since the launch of the system on 31st January 2022.

Of the submitted applications 3 are re-submissions of previous applications, following 2 withdrawn and 1 lapsed applications.

1.2. CTAs under Clinical Trial Directive (CTD) uploaded by Member States (MSs) in EudraCT, counted as individual clinical trial protocol

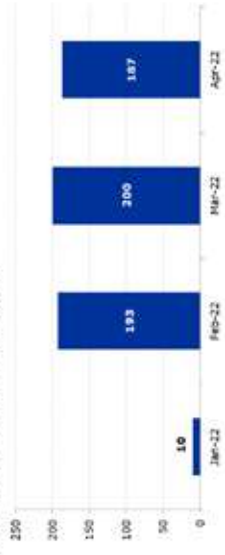
The graph below shows the number of CTAs uploaded by the Member States in EudraCT as individual clinical trial protocols², per month during the selected period³.

¹ Initial clinical trial applications are those submitted in accordance with the requirements of Article 5 and Article 11, as applicable, of the Clinical Trials Regulation (EU) No. 536/2014.
² The information on trial sponsor type: commercial vs non-commercial is derived from OMS: Organisation Management Service database, and it is not reported as such in the clinical trial application form.
³ The data for January did appear in this graph before 10th of Feb, uploaded by the Member State on the 13th January 2022.

Key performance indicators (KPIs) to monitor the European clinical trials environment



CTAs uploaded by Member States in EudraCT (CTAs are counted as individual trial protocol)



1.3. Number of ongoing clinical trials (CTs)

CTs under the CTR with at least one positive decision in the EU

The term 'ongoing' refers to clinical trials that have been authorised in at least one Member State. Concerned where the recruitment of patients has started at the clinical investigator sites⁴.

There were no reported clinical trials ongoing in CTIS as of 2nd May 2022.

CTs under the CTD

In EudraCT there are no fields available to capture recruitment status at the site.

1.4. Number of trials for which a decision has been issued under the CTR with/without deferral⁵ for the protocol

There were no trials for which a decision has been issued with deferrals⁶ of the protocols. All the trials with a decision have published protocols.

1.5. Number of non-conditional-multiphase clinical trials for which a decision has been issued under the CTR with/without deferral⁷ for the protocol (MSCT vs. MSCT⁸ down per sponsor type (commercial vs. non-commercial) and average number of MSCs⁹)

The graph below shows the number of trials for which a decision has been issued in CTIS by the Member State Concerned, per month, since 31 January 2022. The trials reflected in the graph below have all been authorised.

⁴ Details on recruitment status are based on the information reported by the trial sponsor in CTIS.

⁵ Deferral is a functionality implemented in CTIS that has been introduced to reduce the burden of reduction of commercially confidential information (CCI) in the documents uploaded in CTIS. More information on deferrals can be found in the [Annex 14](#).

⁶ The information on trial sponsor type: commercial vs non-commercial is derived from OMS: Organisation Management Service database, and it is not reported as such in the clinical trial application form.

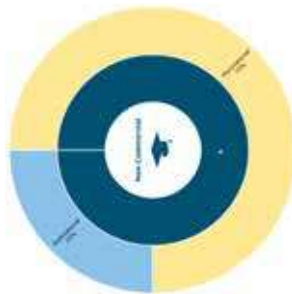
Key performance indicators (KPIs) to monitor the European clinical trials environment

**CTs with a decision in CTIS
Mononational versus Multinational**



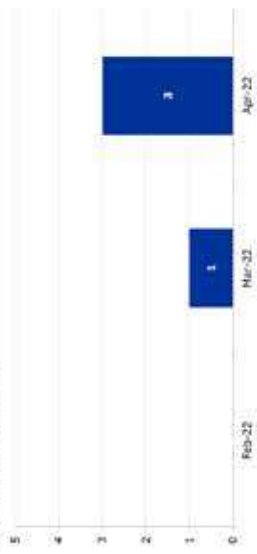
Currently one multinational clinical trial has a decision (authorised) in CTIS with 14 Member States Concerned. An average will be provided in future reports when more than one multinational trial has a decision recorded.

The graph below shows the number of clinical trials for which a decision has been issued, with information whether the trial is a mono- or multinational and in relation to sponsor type.



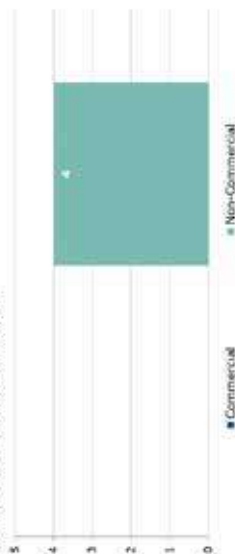
Key performance indicators (KPIs) to monitor the European clinical trials environment

CTs with a decision in CTIS



The graph below shows the number of trials for which a decision has been issued in CTIS by the Member States Concerned, broken down by sponsor type.

**CTs with a decision in CTIS
Commercial versus Non-Commercial**

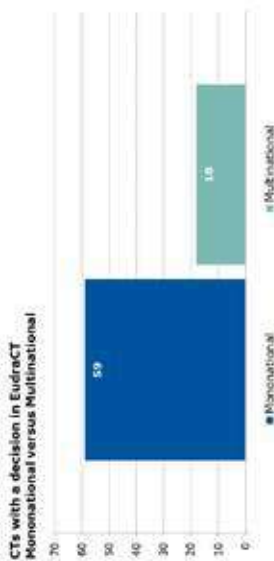


The graph below shows the number of trials for which a decision has been issued in CTIS by the Member States Concerned, broken down whether the trial is a mono- or multinational.

Key performance indicators (KPIs) to monitor the European clinical trials environment

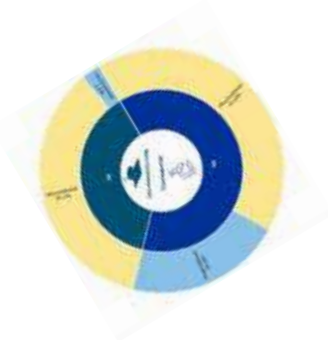


The graph below shows the number of trials for which a decision has been issued by the Member States in Eudract broken down whether the trial is a mono-national or multinational trials.



Considering clinical trials for which a decision has been issued, on average 2 Member States are involved in multinational trials.

The graph below shows the number of clinical trials for which a decision has been issued, with information whether the trial is a mono- or multinational and in relation to sponsor type.

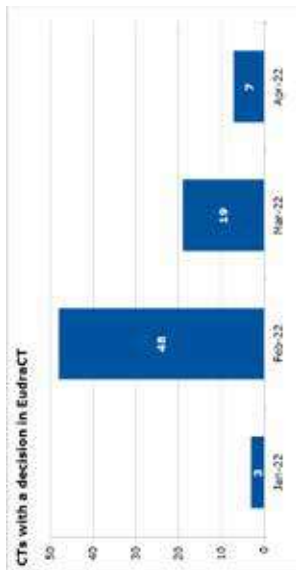


Key performance indicators (KPIs) to monitor the European clinical trials environment

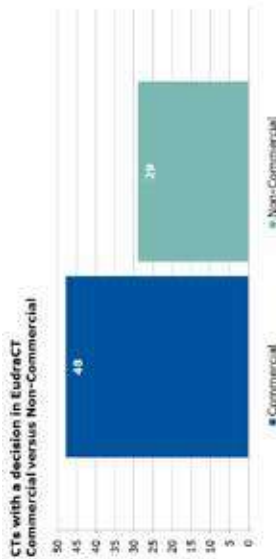


1.6. Number of mono-national-multinational trials for which a decision has been issued by the Member States under the Clinical Trials Directive, broken down per sponsor type (commercial vs. non-commercial) and average number of MSS

The graph below shows the number of trials that received a National Competent Authority decision and an Ethics Committee opinion from the Member States, per month, since 31 January 2022. The trials reflected in the graph below have all been authorised¹⁰.



The graph below shows the number of trials for which a decision has been issued by the Member States in Eudract broken down by sponsor type.



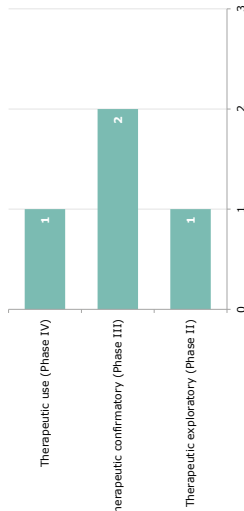
¹⁰The data for January shall appear in the graph below refers to CTs authorised by the Member State on the 31st January only.

Key performance indicators (KPIs) to monitor the European clinical trials environment

1.7. Number of clinical trials for which a decision has been issued per phase (i.e. I, II, III, IV, as well as CT first in human or combined phases early (I and II)) under CTR¹¹

The graph below shows the number of clinical trials for which a decision has been issued, broken down per trial phase.

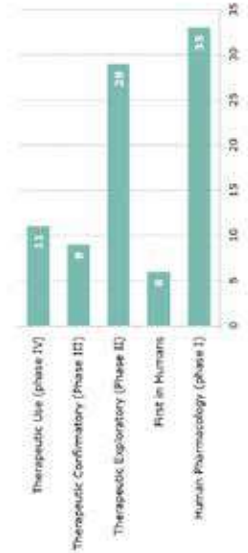
CTs with a decision in CTIS per phase



Number of clinical trials for which a decision has been issued per phase (i.e. I, II, III, IV, as well as CT first in human or combined phases early (I and II)) under CTD¹²

The graph below shows the number of clinical trials, as individual clinical trial protocols, for which a decision has been issued by the Member States in Eudract broken down per trial phase.

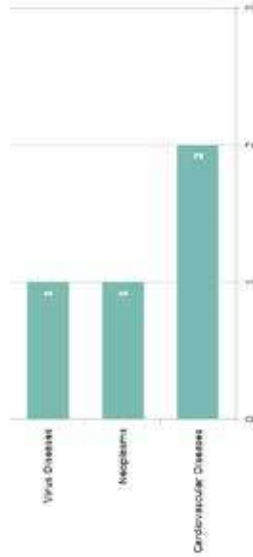
CTs with a decision in Eudract per phase



1.8. Number of trials for which a decision has been issued under CTR, per therapeutic area¹³

The graph below shows the number of clinical trials for which a decision has been issued in CTIS, broken down per therapeutic area.

CTs with a decision in CTIS per therapeutic area



¹¹ More than one trial phase can be selected for a single trial and it is counted in each trial. The graph shows only the applicable trial phases for the authorised trials in this selected period.

Key performance indicators (KPIs) to monitor the European clinical trials environment

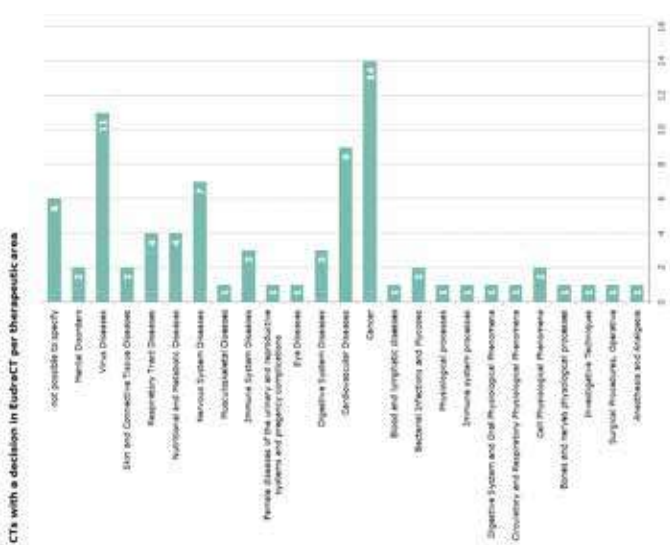
¹² More than one therapeutic area can be selected for a single trial and it is counted in each trial. The graph shows only the applicable therapeutic areas for the authorised trials in this selected period.

Key performance indicators (KPIs) to monitor the European clinical trials environment



1.9. Number of trials for which a decision has been issued under CTD, per therapeutic area¹⁴

The graph below shows the number of trials, as individual clinical trial protocol, for which a decision has been issued by the Member States in Eudract broken down per therapeutic area.



Key performance indicators (KPIs) to monitor the European clinical trials environment



1.10. Number of trials for which a decision has been issued on Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) under CTR

None of the clinical trials for which a decision has been issued in CTIS during the selected period includes an Advanced Therapy Medicinal Product.

1.11. Number of trials for which a decision has been issued, with ATMP of type "gene therapy", "somatic cell therapy" and "tissue engineered therapy" under CTR

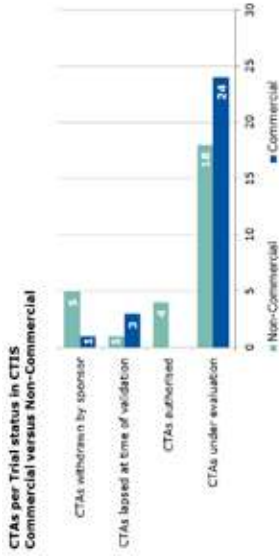
None of the clinical trials for which a decision has been issued in CTIS during the selected period includes an Advanced Therapy Medicinal Product of type: gene therapy, somatic cell therapy and tissue engineered therapy.

1.12. Number of trials for which a decision has been issued, with ATMP of type "gene therapy", "somatic cell therapy" and "tissue engineered therapy" under CTR.

There were two clinical trials with a decision (authorised) during the selected period including an advanced therapy medicinal product, both of them on a gene therapy product.

1.13. Number of clinical trial applications under the CTR per applicable trial status during the selected period, broken down per sponsor type: non-commercial/commercial

The graph below shows the number of initial clinical trial applications, per applicable trial status and information of sponsor type.



Art 14 applications: (re-)submission, authorisation, rejection, lapsed and withdrawn dossiers

¹⁴ It should be noted that more than one therapeutic area can be selected for a single trial and it is counted in each trial. The graph shows only the applicable therapeutic areas for the authorised trials in the selected period.

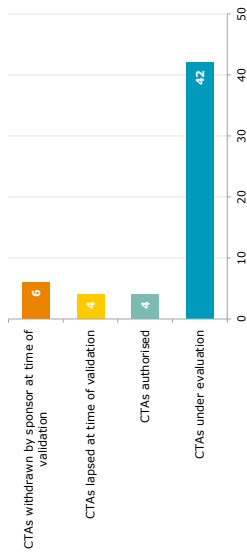
Key performance indicators (KPIs) to monitor the European clinical trials environment

There are no applications in CTIS for the addition of a new MSC foreseen under Article 14 of Regulation (EU) No 536/2014.

1.14. Number of CTAs Article 5 of CTR [full dossier, initial applications] per applicable trial status during the reporting period, at EU, at MS level and with Reporting Member State (RMS) details

The graph below shows the number of initial clinical trial applications with full dossier, submitted in accordance with Article 5 of CTR, per applicable status at EU level.

CTAs in CTIS per Status

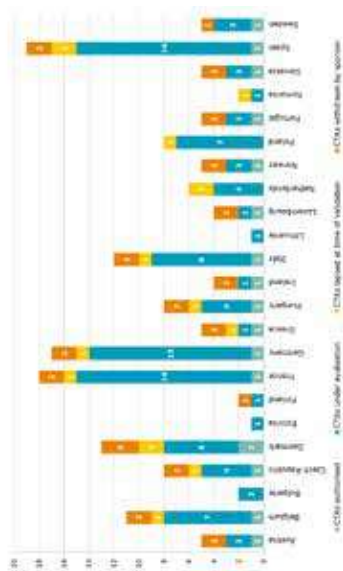


The graph below shows the number of initial clinical trial applications with full dossier, submitted in accordance with Article 5 of CTR, per applicable status at the level of the Member States Concerned¹⁵.

¹⁵ In multinational clinical trials the same application has been submitted to multiple Member State Concerned, and it is counted in the graph in each applicable MSC.

Key performance indicators (KPIs) to monitor the European clinical trials environment

Member States Concerned





1.15. Number of CTAs Article 11 of CTR (partial dossier initial applications with later Part II submission) per applicable trial status during the reporting period, at EU and at MS level

Partial initial applications submitted to CTIS in line with the requirements of Article 11 of the Regulation (EU) No 536/2014 will be considered for future reporting.

1.16. Average time from submission to reporting date¹⁷ (Article 11 and Article 5 of CTR), by sponsor type (SM or non-SM) for initial applications and Substantial Modifications part I or part I and II

The table below shows the number of calendar days since the submission of the initial clinical trial application to CTIS up to the time of the first decision of the Member States Concerned.

Submission date	Decision date	Days to Decision
9 February 2022	7 April 2022	57
15 February 2022	27 April 2022	71
28 February 2022	28 March 2022	28
15 March 2022	27 April 2022	43

On average it took 50 calendar days from submission to decision for the 4 authorised initial CTAs.

1.17. Number of submitted, validated, authorised, rejected, lapsed and withdrawn Substantial Modification (SM) applications, related to part I / II / I and II, by sponsor type

There are no applications in CTIS related to substantial modification part I only, part II only or part I and part II as foreseen in Chapter II of the Regulation (EU) No 536/2014.

1.18. Number of active substances (AS) in CTR EU trials (mononational and multinational AS)

KPI on the number of active substances (also linked with KPI 16 on saMS selection) will be considered for future reporting.

1.19. Number of safety assessing Member State (saMS)-ships per MS

The safety assessing Member State Concerned (saMS) will be The safety assessing Member State Concerned (saMS) will be applicable for the multinational clinical trials. No saMS have been appointed during the selected period.

¹⁷The reporting date is equal to the date of the first decision on part I assessment.

Key Performance Indicators (KPIs) to monitor the European clinical trials environment

6. La Sperimentazione Clinica e la Dispositivo-Vigilanza secondo le direttive del Regolamento (UE) n. 745/2017

6.1 Il punto di vista del Ministero della Salute

a) Ufficio 3 Regulatorio

E. Cecere, A. Basilisco

Il settore dei dispositivi medici riveste in ambito europeo una grande importanza nell'assistenza sanitaria, contribuendo al miglioramento del livello di protezione della salute attraverso lo sviluppo di soluzioni innovative per la diagnosi, la prevenzione, le cure e la riabilitazione.

Il Regolamento (UE) 2017/745 (da ora in poi nel testo "regolamento") ha modificato le norme che disciplinano il sistema dei dispositivi medici, tenendo conto degli sviluppi del settore negli ultimi vent'anni, con l'obiettivo di garantire un quadro normativo solido, sostenibile, con procedure trasparenti e idoneo a mantenere un elevato livello di sicurezza, favorendo nel contempo l'innovazione.

Il regolamento è stato pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* il 5 maggio 2017 ed è entrato in vigore 20 giorni dopo la sua pubblicazione. La data di piena applicazione, inizialmente prevista per il 26 maggio 2020, è stata posticipata al 26 maggio 2021. Il 23 aprile 2020, infatti, il Consiglio e il Parlamento hanno adottato il Regolamento (UE) 2020/561 che ha rinviato di un anno la data di piena applicazione del regolamento, al fine di allentare la pressione su Autorità nazionali, organismi notificati, fabbricanti e su tutti gli altri soggetti coinvolti, affinché potessero dedicarsi alle azioni di contrasto e contenimento dell'emergenza sanitaria causata dal Covid-19.

La necessità di modificare la normativa di settore è nata dall'esigenza di assicurare, anche mediante una sempre maggiore armonizzazione, il buon funzionamento del mercato interno all'Unione Europea, innalzando al contempo gli standard di qualità e sicurezza dei prodotti nel contesto di un quadro legislativo all'avanguardia, favorevole all'innovazione, che pone l'UE quale garante della salute pubblica e della salute e sicurezza dei pazienti in riferimento al settore dei dispositivi medici. Il regolamento rappresenta un significativo passo avanti rispetto al passato e un rafforzamento del sistema normativo esistente per i dispositivi medici in Europa; mediante un processo

graduale, che necessita di soluzioni transitorie nazionali, non incompatibili con le disposizioni europee, saranno progressivamente sostituite le Direttive 93/42/CEE e 90/385/CE in vigore da oltre 20 anni.

Il regolamento, direttamente applicabile senza necessità di recepimento attraverso una specifica legislazione nazionale, consentirà una maggiore certezza del diritto e limiterà l'eterogeneità contenutistica nell'adozione delle norme relative ai dispositivi medici da parte dei singoli Stati membri dell'Unione Europea.

Il regolamento contiene norme articolate e prevede un'attività di implementazione successiva attraverso atti di esecuzione e linee guida interpretative condivise con tutti i Paesi dell'UE.

I soggetti maggiormente coinvolti sono la Commissione europea e il *Medical Device Coordination Group* (MDCG) che sono chiamati a sviluppare orientamenti volti a garantire un'attuazione efficace ed uniforme del regolamento, mentre le Autorità degli Stati membri dovranno assicurarne l'implementazione sul territorio dell'UE.

Per questo la Commissione europea e gli Stati membri si sono organizzati secondo una programmazione delle attività in divenire, che comporterà il graduale adattamento al nuovo quadro legislativo. *L'Implementation Rolling Plan Regulation (EU) 2017/745 and Regulation (EU) 2017/746*, aggiornato su base trimestrale, riporta l'elenco degli atti di esecuzione che la Commissione ha adottato o intende adottare e le iniziative da intraprendere (il *rolling plan* aggiornato ad aprile 2022 è consultabile al seguente link https://ec.europa.eu/health/system/files/2022-04/md_rolling-plan_en.pdf).

Si tratta di un percorso impegnativo, nel quale sarà necessario l'impegno di tutti gli attori del sistema dei dispositivi medici, ma è altresì una sfida da affrontare nella consapevolezza che quello dei dispositivi medici è un settore che, anche grazie all'innovazione tecnologica, avrà un ruolo sempre più importante nell'ambito del processo di continuo miglioramento che è una delle caratteristiche principali di tutto il Servizio Sanitario Nazionale.

Il regolamento, come detto pienamente applicabile dal 26 maggio 2021, ha consentito però in alcuni particolari casi, di mantenere sul mercato dispositivi marcati CE ai sensi delle precedenti direttive.

È infatti possibile fino al 26 maggio 2024 immettere sul mercato o mettere in servizio dispositivi di classe I ai sensi della Direttiva 93/42/CEE, per i quali è stata redatta una dichiarazione di conformità prima del 26 maggio 2021 e per i quali la procedura di valutazione della conformità ai sensi del Regolamento (UE) 2017/745 richiede il coinvolgimento di un organismo notificato e i dispositivi con un certificato valido rilasciato ai sensi della Direttiva 90/385/CEE o della Direttiva 93/42/CEE. In entrambi i casi però dovranno sussistere due

condizioni, ossia che i dispositivi in questione continuino ad essere conformi alla direttiva pertinente e che non siano stati introdotti cambiamenti significativi nella progettazione e nella destinazione d'uso. Questi dispositivi sono identificati con il termine "*legacy devices*".

Per i *legacy devices* si applicano da subito, ossia dal 26 maggio 2021, le prescrizioni del regolamento in materia di sorveglianza post-commercializzazione, sorveglianza del mercato, vigilanza, registrazione di operatori economici e dispositivi e notifiche di certificazione, che sostituiscono le corrispondenti prescrizioni delle Direttive.

La messa a disposizione sul mercato e la messa in servizio di tali dispositivi è consentita fino al 26 maggio 2025 (*sell off*). Ciò significa che laddove un fabbricante abbia immesso sul mercato un dispositivo entro il 26 maggio 2021, è concessa ai distributori, nella catena di fornitura, la messa a disposizione durante un ulteriore anno successivo. Ad ottobre 2021 l'MDCG ha approvato il documento MDCG 2021-25 *Regulation (EU) 2017/745 - application of MDR requirements to 'legacy devices' and to devices placed on the market prior to 26 May 2021 in accordance with Directives 90/385/EEC or 93/42/EEC* che fornisce indicazioni per l'identificazione delle condotte del regolamento applicabili ai dispositivi marcati CE ai sensi delle direttive.

Come detto, il regolamento ha introdotto molteplici novità e ulteriori oneri, sia a carico degli operatori economici che a carico delle Autorità di regolamentazione. Gli operatori economici dovranno rispondere a maggiori richieste finalizzate ad assicurare un alto livello di protezione della salute pubblica e della sicurezza dei pazienti.

Per quanto riguarda il fabbricante, l'art. 10 del regolamento ha rafforzato il ruolo e i suoi compiti, identificando nello specifico tutti gli obblighi e introducendo l'onere di una assicurazione atta a garantire la copertura finanziaria di eventuali danni che dovessero derivare al paziente o all'utilizzatore dall'impiego del dispositivo. Analogamente sono stati meglio definiti il ruolo e i compiti del mandatario, che in aderenza al mandato scritto affidato dal fabbricante, diviene responsabile in solido con il fabbricante nel caso di eventuali prodotti difettosi.

Per il distributore e l'importatore, prima esclusi dalla regolamentazione di settore, è stata definita una disciplina specifica che vincola anche questi soggetti a rivestire un ruolo nella conformità del dispositivo medico, con una serie di controlli e verifiche da prevedere prima della messa a disposizione.

Per distributori ed importatori che si configurano come *parallel trader*, l'art. 16 si è occupato di stabilire le regole per la messa a disposizione di prodotti ri-confezionati o ri-etichettati. È infatti previsto che i soggetti che intendono svolgere questa tipologia di commercio (commercio parallelo) deb-

bano preventivamente rivolgersi ad un organismo notificato che rilascia una certificazione relativa al sistema di qualità per le attività che questi soggetti svolgono.

A tutti gli operatori economici (cfr. art. 25 del Regolamento) è poi stato richiesto di garantire la tracciabilità dei dispositivi medici, assicurando le informazioni sui soggetti a cui hanno fornito e da cui hanno ricevuto un dispositivo oltre che le informazioni sulle istituzioni sanitarie e gli operatori sanitari cui hanno fornito direttamente un dispositivo.

L'identificazione e la tracciabilità saranno consentite tramite l'impiego di due strumenti: la nomenclatura dei dispositivi medici e il sistema di Identificazione Unica del Dispositivo (UDI).

La nomenclatura ha lo scopo di facilitare il funzionamento della banca dati EUDAMED e l'art. 26 del regolamento prevede che debba essere riconosciuta a livello internazionale e disponibile gratuitamente.

Il *Medical Device Coordination Group* (MDCG) nella riunione del 14 febbraio 2019 ha deciso di individuare la classificazione italiana, la Classificazione Nazionale dei Dispositivi medici (CND), per le sue peculiarità di struttura, finalità, fruibilità e metodologia di aggiornamento quale base per la realizzazione del nomenclatore EMDN.

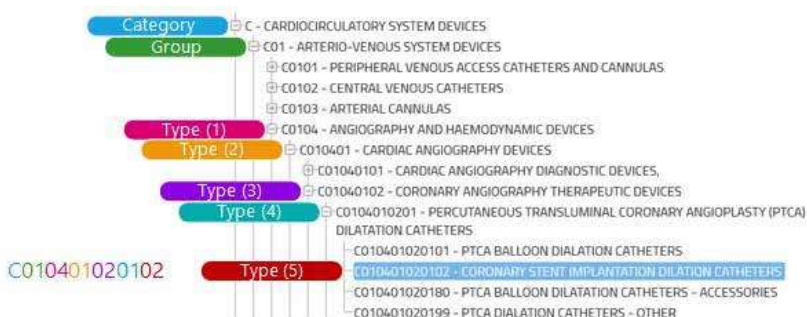
L'adozione della Classificazione Nazionale dei Dispositivi medici quale nomenclatore a livello dell'UE rappresenta uno dei risultati concreti ottenuti, nell'ottica di esportare un modello che favorisca la diffusione di un sistema strutturato volto a garantire la disponibilità e l'accesso dei dispositivi medici in tutta Europa.

L'UDI, invece, è un codice numerico o alfanumerico unico associato a un dispositivo medico, che permette di identificare in modo chiaro e inequivocabile i dispositivi specifici immessi sul mercato e ne facilita la tracciabilità.

L'obbligo di conservare l'UDI dei dispositivi non si impone solo agli operatori economici ma anche alle istituzioni sanitarie che già dal 26 maggio 2021 sono obbligate a registrare e a mantenere, di preferenza per via informatica, gli UDI dei dispositivi che hanno fornito e che hanno ricevuto se questi dispositivi appartengono ai dispositivi impiantabili di classe III (dispositivi ad alto rischio).

Per le altre fattispecie di dispositivi medici, il regolamento lascia la facoltà agli Stati membri di imporre gli stessi obblighi e raccomanda l'adozione di misure che incoraggino le istituzioni sanitarie ad implementare sistemi di tracciabilità per tutti i dispositivi medici.

Nomenclatura EMDN e UDI saranno dati richiesti anche per la registrazione in EUDAMED, la banca dati europea dei dispositivi medici sviluppata dalla Commissione europea per attuare il Regolamento (UE) 2017/745 sui dispositivi medici (MDR) e il Regolamento (UE) 2017/746 sui dispositivi medico-diagnostici in vitro (IVDR).



Al momento della pubblicazione di questo testo, purtroppo EUDAMED non è ancora pienamente funzionante. Per questo a maggio 2021 con il documento MDCG 2021-1 Rev. 1 *Guidance on harmonised administrative practices and alternative technical solutions until EUDAMED is fully functional* l'MDCG ha fornito indicazioni in merito alle pratiche amministrative da seguire in assenza di EUDAMED. In linea generale la guida indica di continuare ad ottemperare alle modalità di registrazione in essere nei diversi Stati membri; pertanto, nel caso italiano, gli obblighi di registrazione previsti dal regolamento si ritengono assolti con la registrazione nella banca dati nazionale.

Unique Device Identifier (UDI)



Infatti, dal 1° dicembre 2021 la banca dati dei dispositivi medici nazionale, istituita ai sensi dell'art. 13 del D.Lgs. n. 46/97, è stata adeguata dal punto di vista strutturale per consentire ai fabbricanti e ai loro mandatari di adem-

piere agli obblighi di registrazione dei dispositivi medici marcati CE ai sensi del regolamento, fino a quando la banca dati europea EUDAMED non sarà pienamente operativa.

Il settore dei dispositivi medici si basava (con le direttive) e continua a basarsi (con i regolamenti) sul meccanismo cosiddetto del *new approach*, mutato nel corso degli anni in "*new new approach*" e ora divenuto "*new legal framework*". Questi sistemi si basano tutti sulla responsabilità del fabbricante sui prodotti marcati CE e immessi sul mercato. Tuttavia per i dispositivi cui è associato un maggiore livello di rischio, il sistema prevede il coinvolgimento di organismi notificati, enti terzi designati a rilasciare le certificazioni CE necessarie al fabbricante per immettere sul mercato i dispositivi diversi da quelli della classe I (basso rischio).

L'Italia e tutto il sistema dell'Unione Europea ha messo in campo notevoli sforzi per garantire un'adeguata presenza di questi enti sul territorio dell'UE. Al momento della stesura di questo testo in Italia sono stati designati sette organismi notificati, autorizzati a certificare le diverse tipologie di dispositivi, secondo le diverse procedure di certificazioni previste nel regolamento (cfr. art. 52).

La designazione degli Organismi Notificati può essere verificata nel sistema Nando (*New Approach Notified and Designated Organisations Information System*), un database nel quale è possibile identificare tutti gli organismi notificati per il regolamento per le specifiche tipologie di dispositivi medici, identificate mediante i codici elencati nel Regolamento di esecuzione (UE) 2017/2185 della Commissione.

La necessità di una presenza consistente di Organismi Notificati è dettata anche dalle molteplici situazioni di *up-classification* che il regolamento ha determinato, vale a dire che per moltissimi dispositivi il regolamento, rispetto alla Direttiva 93/42/CEE, ha previsto, secondo le regole dell'Allegato VIII, classi di rischio più alte.

Alcuni esempi. In virtù della regola 3 del Regolamento, tutti i dispositivi non invasivi costituiti da una sostanza o una miscela di sostanze, destinati a essere utilizzati in vitro a contatto diretto con cellule, tessuti o organi umani asportati dal corpo umano o utilizzati in vitro con embrioni umani prima del loro impianto o somministrazione sono ora classificati in classe III. Questi dispositivi erano precedentemente classificati in classe IIa o IIb, a seconda del tipo di contatto, in virtù della regola 3 della Direttiva 93/42/CEE. Di fatto, non era presente una regola *ad hoc* per questa tipologia di dispositivi, la regola 3 era aspecifica o, peggio ancora, mal si adattava ai dispositivi

La regola 8 che riguarda i dispositivi impiantabili ha indicato la classe di rischio più alta, la classe III, per le reti chirurgiche (precedentemente in classe

IIb); per tutte le protesi articolari, totali o parziali (la Direttiva 2005/50/CE aveva riclassificato in classe III soltanto le protesi di anca, spalla e ginocchio); per le protesi discali o dispositivi impiantabili, che entrano in contatto con la colonna vertebrale (precedentemente erano classificati in classe III solo i dispositivi che entravano in contatto con cervello, meningi e midollo spinale).

Il legislatore, tenendo conto del notevole sviluppo che negli ultimi anni ha avuto la sanità elettronica, in particolare l'*e-health*, anche grazie all'impulso dato all'agenda digitale europea, ha introdotto per la classificazione del software la specifica regola 11 che classifica il software in una classe variabile dalla I alla III. In particolare, sono di classe III tutti quei software destinati a fornire informazioni utili per prendere decisioni a fini diagnostici o terapeutici, quando tali decisioni hanno effetti tali da poter causare la morte o un deterioramento irreversibile delle condizioni di salute di una persona. La stessa tipologia di software potrebbe essere classificata invece in classe IIa se non si opera in una situazione di tale criticità in relazione alle condizioni di salute del paziente.

In un terzo caso sarebbero classificati in IIb, quando le decisioni possono arrivare a causare un grave deterioramento delle condizioni di salute di una persona o portare alla necessità di un intervento chirurgico, ma non ad un esito irreversibile.

Lo stesso metodo è impiegato per la classificazione di software destinati ad essere impiegati per il monitoraggio dei parametri fisiologici vitali: se la natura delle variazioni dei parametri è tale da creare un pericolo immediato per il paziente, si tratta di un dispositivo di classe IIb; diversamente di un dispositivo di classe IIa. Sono di classe I tutti gli altri software.

Nel caso dei software, fino ad oggi classificati prevalentemente in classe I, l'applicazione delle nuove regole, comporterà, nella maggior parte dei casi, il passaggio a classi di rischio superiori, portando di fatto al coinvolgimento di un organismo notificato nelle attività di valutazione della conformità.

La regola 19 riguarda invece i dispositivi che contengono o sono costituiti da nanomateriali. Il livello di rischio è associato per questi dispositivi al potenziale di esposizione interna. Il legislatore ha riconosciuto la situazione di incertezza sul piano scientifico in merito ai rischi e ai benefici dei nanomateriali utilizzati per i dispositivi e al fine di garantire un livello elevato di protezione della salute ha previsto, per questi dispositivi, classi di rischio per le quali sono previste procedure rigorose di valutazione della conformità. Infatti, i dispositivi contenenti nanomateriali sono classificati a seconda del livello di esposizione interna in classe III (livello medio o alto), IIb (livello basso) o IIa (livello trascurabile). Precedentemente le regole di classificazione non tenevano conto della presenza dei nanomateriali per la definizione della classe di

rischio, anche in considerazione del fatto che lo sviluppo delle associate tecnologie è successivo all'emanazione della Direttiva del 1993.

La regola 21 è senza dubbio quella che più di tutte avrà un forte impatto sull'industria attiva da anni nel settore. Riguarda i dispositivi costituiti da sostanze o da combinazioni di sostanze destinate a essere introdotte nel corpo umano attraverso un orifizio del corpo o a essere applicate sulla pelle e che sono assorbite dal corpo umano o in esso localmente disperse. Possono presentarsi in forme simil-farmaceutiche quali capsule, creme, spray, polveri, sciroppi, compresse e microclismi.

Tutti questi prodotti non potranno più essere di classe I, ma dovranno rientrare sempre in una delle classi superiori, in particolare nella classe III se essi, o i loro prodotti di metabolismo, sono assorbiti a livello sistemico dal corpo umano al fine di conseguire la loro destinazione d'uso oppure se conseguono la loro destinazione d'uso nello stomaco o nel tratto gastrointestinale inferiore ed essi, o i loro prodotti di metabolismo, sono assorbiti a livello sistemico dal corpo umano. Ma anche qualora applicati sulla pelle o nella cavità nasale o in quella orale fino alla faringe per conseguire la loro destinazione d'uso su dette cavità, saranno classificati in classe IIa.

Viene pertanto definitivamente esclusa la possibilità che dispositivi a base di sostanze possano essere classificati in classe I. Sarà pertanto sempre previsto, per questa tipologia di prodotti, il coinvolgimento di un organismo notificato.

Infine, anche se non si può parlare in senso letterale di *up-classification*, una novità introdotta dal regolamento riguarda gli strumenti chirurgici riutilizzabili. Questi dispositivi finora classificati in classe I ai sensi della Direttiva 93/42/CEE, saranno ora identificati come una tipologia particolare di dispositivi di classe I, cosiddetta, anche se in maniera impropria, classe "Ir" (in analogia a quanto già avviene per i dispositivi di classe I allo stato sterile, identificati come dispositivi di classe "Is"). Pur non trattandosi, come detto, di una classe di rischio più alta rispetto al passato, sarà ora necessario, per questi dispositivi, la valutazione da parte di un organismo notificato.

Gli strumenti chirurgici riutilizzabili, commercializzati allo stato non sterile e destinati dal fabbricante a essere riutilizzati, dovranno quindi essere assoggettati alla valutazione da parte di un organismo notificato per quello che riguarda gli aspetti relativi al riutilizzo del dispositivo, in particolare a pulizia, disinfezione, sterilizzazione, manutenzione, test funzionale e relative istruzioni per l'uso. Tale previsione nasce da un progetto di ricerca finanziato dal Programma europeo per la salute 2014-2020 al quale hanno partecipato alcune Autorità competenti, tra cui l'Italia. Lo studio aveva infatti evidenziato come la qualità delle informazioni fornite negli stampati non fosse pienamente conforme ai requisiti essenziali riportati all'epoca nelle Direttiva 93/42/CEE.

Per guidare i fabbricanti e tutti gli operatori del settore, l'MDCG a ottobre 2021 ha pubblicato il documento MDCG 2021-24 *Guidance on Classification of Medical Devices*, che fornisce una metodologia per la classificazione dei dispositivi medici oltre che una serie di esempi per ogni regola di classificazione prevista nell'Allegato VIII del regolamento. I documenti approvati dal gruppo MDCG seppur non vincolanti da un punto di vista giuridico, rappresentano il punto di vista del legislatore e pertanto devono essere tenuti in massima considerazione.

La rivoluzione intorno al settore dei dispositivi medici non termina con le novità introdotte dal regolamento. Infatti, la Legge 22 aprile 2021, n. 53, in vigore dall'8 maggio 2021, ha posto le basi per l'adeguamento della normativa italiana, con il fine di adempiere al dettato dei regolamenti, pur mantenendo alcune previsioni nazionali già consolidate e non in contrasto con le nuove disposizioni europee.

In attesa dell'adeguamento della norma nazionale, la Direzione Generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico ha divulgato la circolare del 12 novembre 2021 in cui sono chiariti alcuni aspetti necessari all'implementazione del Regolamento (UE) 2017/745, al fine di garantirne un'applicazione uniforme e consistente sino al pieno funzionamento di EUDAMED e durante il periodo di validità delle marcature CE ai sensi delle direttive.

b) Ufficio 4 IVD

A. Colliardo, G. Ippoliti, D. Croce

La Direttiva 98/79/CE è sempre stata la normativa di riferimento nel settore dei dispositivi medico-diagnostici in vitro (IVD), recepita nell'ordinamento italiano con il D.Lgs. 8 settembre 2000, n. 332, che ha introdotto a livello europeo requisiti di norma comuni, per uniformare grado di sicurezza, qualità e prestazioni degli IVD.

Il quadro normativo nel settore dei dispositivi medico-diagnostici in vitro sta subendo una profonda revisione con il Regolamento (UE) 2017/746 (IVDR) del Parlamento Europeo e del Consiglio, che abroga la Direttiva 98/79/CE e la decisione 2010/227/UE della Commissione.

Si specifica che per «*dispositivo medico-diagnostico in vitro*», così come riportato nell'art. 2 del Regolamento (UE) 2017/746 si intende: «*qualsiasi dispositivo medico composto da un reagente, un prodotto reattivo, un calibratore, un materiale di controllo, un kit, uno strumento, un apparecchio, una parte di attrezzatura, un software o un sistema, utilizzato da solo o in combinazione, destinato dal fabbricante a essere impiegato in vitro per l'esame di campioni provenienti dal corpo umano, inclusi sangue e tessuti donati, unicamente o principalmente al fine di fornire una o più delle seguenti informazioni:*

- a) *su un processo o uno stato fisiologico o patologico;*
- b) *su una disabilità fisica o intellettiva congenita;*
- c) *sulla predisposizione a una condizione clinica o a una malattia;*
- d) *per determinare la sicurezza e la compatibilità con potenziali soggetti riceventi;*
- e) *per prevedere la risposta o le reazioni a un trattamento;*
- f) *per definire o monitorare le misure terapeutiche.*

Anche i contenitori dei campioni sono considerati dispositivi medico-diagnostici in vitro».

I prodotti destinati ad usi generici di laboratorio o destinati esclusivamente alla ricerca non sono dispositivi medico-diagnostici in vitro a meno che, date le loro caratteristiche, siano specificamente destinati dal fabbricante ad esami diagnostici in vitro. In linea generale, i dispositivi medico-diagnostici in vitro sono prodotti destinati ad essere impiegati per l'esame di campioni provenienti dal corpo umano, allo scopo di fornire indicazioni analitiche di interesse chimico-clinico. Vengono generalmente utilizzati in strutture sanitarie (laboratori) da operatori professionali (ad eccezione dei test per uso autodiagnostico, destinati a utilizzatori profani) con adeguata formazione e con esperienza riguardo alle prestazioni di test diagnostici e all'utilizzo degli strumenti.

Il Regolamento rappresenta un significativo sviluppo e un rafforzamento del sistema normativo esistente. Tale Regolamento, pur essendo entrato in vigore il 25 maggio 2017, diviene applicabile, con alcune eccezioni, dal 26 maggio 2022.

L'IVDR limita l'eterogeneità nell'adozione delle norme relative ai dispositivi medico-diagnostici in vitro da parte dei singoli Stati membri dell'Unione Europea (UE) e prevede un'attività di implementazione progressiva attraverso atti di esecuzione e linee guida interpretative condivise con l'UE. Numerosi gruppi di lavoro, di cui fa parte il Ministero della Salute con propri rappresentanti, e *task force*, sono stati istituiti a livello europeo per lavorare congiuntamente alla corretta implementazione, nonché alla revisione di tutte le linee guida e documenti alla luce del nuovo Regolamento.

Per questo la Commissione europea e gli Stati membri si sono organizzati secondo una programmazione delle attività in divenire, che comporterà il graduale adattamento al nuovo quadro legislativo.

L'*Implementation Rolling Plan Regulation (EU) 2017/745 and Regulation (EU) 2017/746*, aggiornato su base trimestrale, riporta l'elenco degli atti di esecuzione che la Commissione ha adottato o intende adottare e le iniziative da intraprendere. Specifico per gli IVD è disponibile il documento *Joint implementation and preparedness plan for Regulation (EU) 2017/746 on in vitro diagnostic medical devices (IVDR)*, che propone un progetto di piano di attuazione comune per l'IVDR, elencando le azioni prioritarie per gli Stati membri e i servizi della Commissione, da monitorare a livello di MDCG (*Medical Device Coordination Group*).

Oltre a fissare le priorità, il piano servirà come documento per monitorare la loro attuazione. Lo stato e le scadenze dei punti saranno aggiornati per adeguarsi all'avanzamento dei lavori.

Grande è l'impatto dell'IVDR sulla gestione in materia di sicurezza e prestazioni degli IVD, grazie all'introduzione di molti requisiti nuovi per tutti gli operatori economici, laboratori, organismi notificati e Autorità competenti.

Le principali novità introdotte dal Regolamento (UE) 2017/746 sono rappresentate, tra l'altro:

- da una nuova classificazione dei dispositivi, che vengono suddivisi nelle classi A, B, C e D (Allegato VIII), in funzione della destinazione d'uso prevista e dei rischi che comporta. Per maggiori approfondimenti riguardo le regole di classificazione, si rimanda anche alla linea guida MDCG 2020-16 rev.1 *Guidance on Classification Rules for in vitro Diagnostic Medical Devices under Regulation (EU) 2017/746*;
- da nuove procedure di valutazione della conformità (art. 48 e Allegati IX, X, XI);

- dalla previsione di evidenze cliniche;
- dalla valutazione delle prestazioni e dagli studi delle prestazioni (articoli da 56 a 77 e Allegati XIII e XIV);
- da nuovi obblighi per i fabbricanti, mandatari, importatori e distributori (rispettivamente artt. 10, 11, 13 e 14);
- dalla nascita del ruolo della Persona responsabile del rispetto della normativa (PRRC – *Person Responsible for Regulatory Compliance* - art. 15); di cui i fabbricanti dovranno necessariamente disporre;
- dal sistema UDI (*Unique Device Identification*) (artt. 24-25 e Allegato VI), identificativo di un dispositivo;
- dal rafforzamento dell'attività di vigilanza e di sorveglianza (articoli da 78 a 95);
- dall'istituzione di Laboratori di riferimento dell'Unione Europea (art. 100);
- dalla banca dati europea dei dispositivi medici EUDAMED - *European Database on Medical Devices* (art. 30), sviluppata dalla Commissione europea per attuare il Regolamento (UE) 2017/745 sui dispositivi medici e il Regolamento (UE) 2017/746 sui dispositivi medico-diagnostici in vitro.

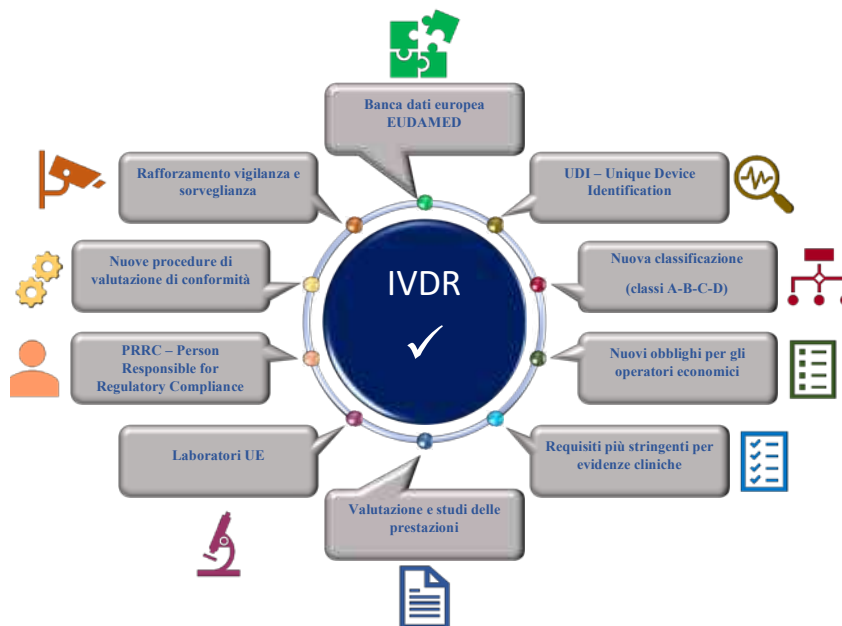


Fig. 1 – Alcune delle principali novità introdotte dall'IVDR.

Un altro importante cambiamento del Regolamento (UE) 2017/746 è stato quello di aumentare il coinvolgimento degli organismi di valutazione della conformità (“organismi notificati”, quando designati da uno Stato membro) nelle procedure che precedono la messa a disposizione di molti dei dispositivi interessati dal Regolamento in questione. Ai sensi della Direttiva 98/79/CE, solo un numero relativamente piccolo di dispositivi ad alto rischio è soggetto al controllo degli organismi notificati. Ai sensi del Regolamento, circa l'80% dei dispositivi diviene sotto il loro controllo, la maggior parte dei quali per la prima volta.

Il 28 gennaio 2022 è stato pubblicato sulla *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* il Regolamento (UE) 2022/112 del Parlamento europeo e del Consiglio del 25 gennaio 2022 che modifica il Regolamento (UE) 2017/746 per quanto riguarda le disposizioni transitorie per determinati dispositivi medico-diagnostici in vitro e l'applicazione differita delle prescrizioni per i dispositivi fabbricati internamente.

Il Regolamento (UE) 2022/112 non modifica i requisiti del Regolamento (UE) 2017/746 nella sostanza, e non abbassa il livello di sicurezza dei prodotti, ma ne modifica le disposizioni transitorie (art. 110).

Non viene previsto alcun cambiamento per i dispositivi con marchio CE che non richiedono l'intervento di un organismo notificato ai sensi del Regolamento o per i dispositivi “nuovi”, cioè quelli che non hanno né un certificato di un organismo notificato né una dichiarazione di conformità ai sensi dell'attuale Direttiva 98/79/CE. Per questi tipi di dispositivi, il Regolamento (UE) 2017/746 si applicherà quindi dal 26 maggio 2022 come previsto.

È prevista inoltre un'applicazione differita dei requisiti per i dispositivi fabbricati e utilizzati all'interno della stessa istituzione sanitaria (“dispositivi *in-house*”). Il Regolamento (UE) 2017/746 ha introdotto una serie di regole comuni per tali dispositivi che includono requisiti per la giustificazione del loro uso e regole per garantire la loro sicurezza e le loro prestazioni, come un adeguato sistema di gestione della qualità.

Le attività dell'Ufficio 4 – Dispositivi medico-diagnostici in vitro della Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico sono le seguenti:

- **Completamento ed attuazione della disciplina generale dei dispositivi medico-diagnostici in vitro.**
- **Attività istruttoria ai fini dell'autorizzazione degli organismi notificati.**

Gli organismi notificati sono enti pubblici o privati autorizzati a svolgere attività di certificazione, nell'ambito di una specifica direttiva o regolamento, dalle Autorità dei Paesi in cui hanno sede. Gli organismi vengono notificati da ogni Stato membro (in Italia dal Ministero dello Sviluppo Economico) alla Commissione europea, la quale assegna loro un numero identificativo. Gli or-

ganismi notificati, aventi sede in Italia, che rilasciano la prevista certificazione ai fabbricanti di dispositivi medico-diagnostici in vitro, sono autorizzati dal Ministero della Salute. Al momento, è autorizzato in Italia 1 organismo notificato ai sensi della Direttiva 98/79/CE (Istituto Superiore di Sanità).

L'Ufficio ha il compito di svolgere le attività istruttorie richieste per le autorizzazioni iniziali e per i rinnovi, nonché per le attività di sorveglianza. L'Ufficio, inoltre, elabora il decreto autorizzativo.

- **Sorveglianza sul mercato in ambito nazionale ed europeo ed attività conseguenti alle ispezioni agli operatori economici del settore dei dispositivi medico-diagnostici in vitro.**

L'attività di sorveglianza, svolta dal Ministero della Salute, è finalizzata a verificare l'operato dei fabbricanti, dei distributori, degli importatori a garanzia della salute pubblica e degli utilizzatori finali.

L'Ufficio esplica l'attività di sorveglianza sui dispositivi medico-diagnostici in vitro sia a seguito di segnalazioni da parte di soggetti nazionali, sia a seguito di informazioni provenienti da altri Stati membri, sia su propria iniziativa, in seguito, ad esempio, a controlli effettuati nel corso di verifiche di routine (ispezioni, banca dati dei dispositivi medico-diagnostici in vitro, rilascio dei certificati di libera vendita, ecc.).

- **Registrazione dei fabbricanti e dei dispositivi medico-diagnostici in vitro e alimentazione della banca dati europea – Monitoraggio dei consumi dei dispositivi medico-diagnostici in vitro, acquistati direttamente dal Servizio Sanitario Nazionale.**

In base a quanto previsto dall'art. 10, comma 2, del D.Lgs. n. 332/2000, i fabbricanti e i mandatari stabiliti in Italia che immettono in commercio dispositivi medico-diagnostici in vitro a proprio nome hanno l'obbligo di comunicare al Ministero della Salute i propri dati e quelli che identificano il loro dispositivo. È richiesto, inoltre, che per alcuni dispositivi (quali quelli elencati nell'Allegato II e i dispositivi per test autodiagnostici), immessi in commercio in Italia, i fabbricanti e/o i mandatari, anche se non stabiliti in Italia, debbano inviare al Ministero della Salute, in aggiunta alla comunicazione dei dati identificativi, anche le etichette e le istruzioni per l'uso. Dal 5 giugno 2014, con l'entrata in vigore del decreto 23 dicembre 2013, i fabbricanti e i mandatari con sede in Italia o i loro delegati ottemperano agli obblighi previsti dal predetto decreto, attraverso l'iscrizione nel Repertorio dei Dispositivi Medici.

Grazie alla disponibilità di tali informazioni, l'Ufficio può individuare eventuali problematiche meritevoli di approfondimento ovvero può attuare controlli sui dispositivi presenti nel Repertorio.

La *governance* del settore dei dispositivi medico-diagnostici in vitro trova il proprio fondamento nel numero di registrazione al Repertorio, che consente di identificare il dispositivo, e nella Classificazione Nazionale dei Dispositivi medici (CND) che raggruppa i dispositivi in un livello classificatorio omogeneo.

La CND, unitamente al numero di Repertorio, rende possibile la realizzazione del monitoraggio sul consumo dei dispositivi ed una migliore gestione della vigilanza e sorveglianza del mercato.

- **Monitoraggio e vigilanza sugli incidenti riguardanti i dispositivi medico-diagnostici in vitro ed adozione di misura conseguenti.**

Il Ministero della Salute ha il ruolo, in ambito nazionale, di valutare gli incidenti che coinvolgono dispositivi medico-diagnostici in vitro e, in ambito comunitario, di garantire un elevato livello di protezione della salute attraverso sistemi di vigilanza integrati fra gli Stati membri e la Commissione europea.

Gli operatori sanitari pubblici o privati che nell'esercizio della loro attività rilevino un incidente che coinvolga un dispositivo medico-diagnostico in vitro sono tenuti a darne comunicazione al Ministero della Salute, con termini e modalità stabilite dalla normativa.

La comunicazione è effettuata direttamente o tramite la struttura sanitaria in cui è avvenuto l'incidente segnalato, nel rispetto di eventuali disposizioni regionali che prevedano la presenza di referenti per la vigilanza sui dispositivi medici. La comunicazione deve essere inviata altresì al fabbricante o al suo mandatario, anche per il tramite del fornitore del dispositivo medico-diagnostico in vitro.

Fra i compiti in carico all'operatore sanitario vi è anche quello di comunicare al fabbricante o al mandatario ogni altro inconveniente che, pur non presentandosi con le caratteristiche dell'incidente, possa consentire l'adozione di misure correttive atte a garantire la protezione e la salute dei pazienti e degli utilizzatori.

La normativa stabilisce gli obblighi in materia di vigilanza sugli incidenti con dispositivi medico-diagnostici in vitro per il fabbricante o suo mandatario, in particolare la comunicazione immediata all'Autorità competente di tutti gli incidenti di cui sono venuti a conoscenza e di tutte le azioni correttive di campo che sono state intraprese per scongiurare o ridurre i rischi di decesso o serio peggioramento dello stato di salute associati all'utilizzo di un dispositivo medico-diagnostico in vitro.

In capo al fabbricante vi è anche la responsabilità della gestione di tutti gli altri inconvenienti che non presentano le condizioni per essere considerati dei veri e propri incidenti, ma che potrebbero richiedere azioni correttive.

Per tali adempimenti sono previsti specifici modelli di schede.

- **Rilascio dei certificati di libera vendita.**

Per esportare dispositivi medico-diagnostici in vitro nei Paesi al di fuori dell'Unione Europea, i fabbricanti (e/o i mandatari) con sede legale in Italia possono richiedere al Ministero della Salute un certificato di libera vendita (CLV), "attestazione di marcatura CE". Il Ministero della Salute, previa verifica della documentazione presentata dal richiedente, rilascia il certificato (CLV) attestante la marcatura CE del prodotto e conseguentemente la libera circolazione degli stessi prodotti nei Paesi dell'UE. Prima del rilascio della suddetta attestazione, l'Autorità competente mette in atto un'azione di verifica sul dispositivo marcato CE e già presente sul mercato, esercitando controlli documentali sia sul prodotto che sulle procedure messe in atto dal fabbricante nel processo di marcatura CE.

- **Autorizzazione alla importazione ed esportazione di sangue umano e suoi prodotti per la produzione di dispositivi medico-diagnostici in vitro.**

Le società, con sede in Italia, che producono dispositivi medico-diagnostici in vitro devono richiedere al Ministero della Salute l'autorizzazione all'importazione ed esportazione di sangue umano e dei suoi prodotti per la produzione di dispositivi medico-diagnostici in vitro. Tale autorizzazione accompagna i lotti di sangue umano nei loro spostamenti dall'ingresso in Italia, ovvero dall'uscita, fino al sito di produzione dell'IVD e deve essere esibita dal fabbricante all'Autorità sanitaria di frontiera.

- **Valutazione dei messaggi pubblicitari relativi ai dispositivi medico-diagnostici in vitro.**

L'Ufficio partecipa alla procedura autorizzativa dei messaggi pubblicitari sui dispositivi medico-diagnostici in vitro, fornendo pareri tecnici sui contenuti dei messaggi stessi.

c) Ufficio 5 Dispositivo-Vigilanza

L. Lippi, D. Minella

La vigilanza sui dispositivi medici. Introduzione

Il settore dei dispositivi medici¹ costituisce, sia in ambito nazionale che europeo, un aspetto di grande rilevanza nei percorsi diagnostici e terapeutici dell'assistenza sanitaria, contribuendo al miglioramento del livello di protezione della salute attraverso lo sviluppo di soluzioni innovative per la diagnosi, la prevenzione, le cure e la riabilitazione. In tale ambito, la tutela della sicurezza e della salute pubblica viene realizzata attraverso una buona operatività dei sistemi di sorveglianza e vigilanza, che agendo di concerto e in maniera complementare permettono la rapida individuazione di rischi inattesi derivanti dall'utilizzo dei dispositivi medici.

Il Ministero della Salute, riconosciuto come Autorità competente sui dispositivi medici, svolge costantemente una attività di vigilanza e sorveglianza al fine di garantire la circolazione e l'utilizzo di prodotti che siano sicuri e di alta qualità, tenendo sempre in considerazione lo sviluppo costante delle conoscenze scientifiche e tecnologiche che coinvolgono il settore.

¹ Art. 2 def. 1 MDR (EU) n. 745/2017 dispositivo medico: qualunque strumento, apparecchio, apparecchiatura, software, impianto, reagente, materiale o altro articolo, destinato dal fabbricante a essere impiegato sull'uomo, da solo o in combinazione, per una o più delle seguenti destinazioni d'uso mediche specifiche:

- diagnosi, prevenzione, monitoraggio, previsione, prognosi, trattamento o attenuazione di malattie,
- diagnosi, monitoraggio, trattamento, attenuazione o compensazione di una lesione o di una disabilità,
- studio, sostituzione o modifica dell'anatomia oppure di un processo o stato fisiologico o patologico,
- fornire informazioni attraverso l'esame in vitro di campioni provenienti dal corpo umano, inclusi sangue e tessuti donati,

e che non esercita nel o sul corpo umano l'azione principale cui è destinato mediante mezzi farmacologici, immunologici o metabolici, ma la cui funzione può essere coadiuvata da tali mezzi.

Si considerano dispositivi medici anche i seguenti prodotti:

- dispositivi per il controllo del concepimento o il supporto al concepimento,
- i prodotti specificamente destinati alla pulizia, disinfezione o sterilizzazione dei dispositivi di cui all'art. 1, par. 4, e di quelli di cui al primo comma del presente punto.

La **vigilanza** sui dispositivi medici ha come finalità quella di garantire un elevato livello di protezione e tutela della salute e della sicurezza dei pazienti, degli utilizzatori e di tutti i soggetti che a vario titolo interagiscono con essi. Ciò è reso possibile attraverso il funzionamento di un **sistema di vigilanza** che consente l'identificazione rapida di ogni problema legato a un dispositivo, nonché con l'individuazione di eventuali azioni correttive volte ad eliminare e/o ridurre le problematiche che occorrono in fase post market. Il sistema di vigilanza opera durante l'intero arco di vita del dispositivo ed è un sistema complesso che prevede l'essenziale coinvolgimento e partecipazione attiva di numerosi attori, che ne prendono parte a vari livelli istituzionali: centrali, regionali, aziendali, in ambito nazionale ed europeo.

Il **quadro normativo di riferimento in materia di vigilanza**², rappresentato da oltre 20 anni da Direttive europee³ recepite con i rispettivi decreti legislativi, si trova oggi di fronte a un profondo cambiamento, determinato dall'entrata in vigore per i dispositivi medici, del Nuovo Regolamento Europeo MDR (EU) n. 745/2017⁴, divenuto pienamente applicabile lo scorso 26 maggio 2021. Il nuovo Regolamento europeo tenendo in considerazione gli sviluppi del settore che hanno caratterizzato gli ultimi vent'anni, persegue l'obiettivo di garantire un quadro normativo solido, sostenibile, con procedure trasparenti e idoneo a mantenere un elevato livello di sicurezza, favorendo nel contempo l'innovazione tecnologica. Lo scopo del sistema di vigilanza pur mantenendo i propri fondamenti, ne uscirà rafforzato in considerazione di alcune prescrizioni che caratterizzano il nuovo quadro giuridico di riferimento.

Diversamente dalle direttive, i regolamenti sono direttamente applicabili e non devono essere recepiti nel diritto nazionale. Attraverso un processo graduale, che necessita di soluzioni transitorie nazionali, il nuovo regolamento europeo, andrà progressivamente a sostituire le predette Direttive europee.

Allo stato attuale ci troviamo in una situazione particolare, caratterizzata da un Regolamento europeo, già pienamente applicabile e da normativa na-

² Tutte le norme e le linee guida citate sono disponibili sul portale del Ministero della Salute e della Commissione europea – sezione dispositivi medici- ai seguenti link: http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_6.jsp?lingua=italiano&area=13&btnCerca=erca/; http://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/guidance/index_en.htm/.

³ Direttiva 90/385/CEE relativa ai dispositivi medici impiantabili attivi; Direttiva 93/42/CEE sui dispositivi medici; Direttiva 98/79/CE sui dispositivi medico-diagnostici in vitro.

⁴ Nuovo Regolamento MDR (EU) n. 745/2017 disponibile al seguente link: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:02017R0745-20200424/>.

zionale frutto delle precedenti Direttive. In questo periodo transitorio si sta lavorando per la rivisitazione della legislazione nazionale, il D.Lgs. n. 46/97 per i dispositivi medici, il D.Lgs. n. 507/92 per i dispositivi medici impiantabili attivi e il D.Lgs. n. 332/2000 per i dispositivi medico-diagnostici in vitro. La Legge 22 aprile 2021, n. 53, recante "*Delega al Governo per il recepimento delle direttive europee e l'attuazione di altri atti dell'Unione Europea-Legge di delegazione europea 2019-2020*", in particolare l'art. 15, comma 2, lett. a), prevede, infatti, l'adeguamento ed il raccordo delle disposizioni nazionali vigenti alle disposizioni del Regolamento (UE) 2017/745, come modificato dal Regolamento (UE) 2020/561, e del Regolamento (UE) 2017/746, con specifico riferimento alle procedure di vigilanza, sorveglianza del mercato e controllo della sicurezza dei dispositivi, l'abrogazione espressa delle norme nazionali incompatibili e il coordinamento nonché il riordino di quelle residue.

Nelle more, in materia di vigilanza, il Ministero della Salute ha ritenuto utile emanare una specifica circolare (circolare ministeriale dell'8 luglio 2021⁵), recante "*Indicazioni per la vigilanza sugli incidenti verificatisi dopo l'immissione in commercio, alla luce degli artt. 87, 88, 89 e 90 del Regolamento (UE) n. 745/2017*" volta proprio a regolare il periodo transitorio. Tale documento intende fornire indicazioni operative agli operatori economici, agli operatori sanitari e agli utilizzatori profani su modalità e tempistiche delle segnalazioni inerenti agli incidenti e agli incidenti gravi occorsi con i dispositivi medici, alle azioni correttive di sicurezza, nonché alle relazioni sulle tendenze, come disciplinati dagli artt. 87, 88, 89 e 90 del Regolamento.

Nel contempo **a livello europeo** si sta lavorando per garantire la piena funzionalità dei Regolamenti attraverso la definizione di documenti di orientamento e linee guida. Ciò è reso possibile attraverso un lavoro impegnativo, tutt'ora in essere, che vede coinvolti la Commissione europea, il *Medical Device Coordination Group* (MDCG) e le Autorità degli Stati membri, che si sono organizzati secondo una programmazione di attività che comporterà il graduale adattamento al nuovo quadro legislativo. Tali atti di esecuzione e linee guida vengono riportate nell'*Implementation Rolling Plan Regulation (EU) 2017/745 and Regulation (EU) 2017/746*, che viene aggiornato su base trimestrale⁶.

⁵ Circolare ministeriale dell'8 luglio 2021 disponibile al seguente link: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=81733&parte=1%20&serie=null/>.

⁶ https://ec.europa.eu/health/medical-devices-sector/new-regulations_en/.

Le novità del Nuovo Regolamento Europeo MDR (EU)745/2017 nell'ambito della vigilanza

Il Nuovo Regolamento europeo (EU) n. 745/2017, come si è detto, nasce principalmente dalla necessità di modificare la normativa di settore caratterizzandola da una veste nuova capace di essere al passo con i tempi, che sappia assicurare mediante l'armonizzazione, il buon funzionamento del settore dei dispositivi medici all'interno della Unione Europea. In linea generale i nuovi regolamenti europei mantengono tutte le disposizioni già presenti all'interno delle Direttive europee enfatizzando tuttavia alcuni aspetti con l'obiettivo di elevare gli standard di qualità e sicurezza dei prodotti.

La vigilanza e sorveglianza *post market*, nel nuovo regolamento, non presentano novità da un punto di vista concettuale, ma ne viene altresì enfatizzata l'importanza e il rigore con cui debbono essere attuati. L'implementazione del sistema di sorveglianza e vigilanza rappresenta quindi uno degli aspetti più rilevanti del Nuovo Regolamento, atto a sostenerne ulteriormente la solidità e a garantire un elevato rigore e una maggiore armonizzazione a livello eurounionale. In particolare, gli adempimenti richiesti dal nuovo regolamento europeo in materia di vigilanza sono descritti al Capo VII, Sezione 2, e specificatamente agli artt. 87-92. I requisiti, già presenti nelle Direttive europee, vengono quindi riproposti nel regolamento in una chiave aggiornata e rafforzata e arricchiti di definizioni e spiegazioni di maggiore dettaglio.

Tra i principali cambiamenti introdotti nel nuovo regolamento MDR (EU) n. 745/2017 nell'ambito della vigilanza sui dispositivi medici si evidenziano (Fig. 2):

- le nuove definizioni per incidente e incidente grave (art. 2 def. 64 e def. 65 MDR);
- la definizione di grave minaccia per la salute pubblica (art. 2 def. 66 MDR);
- le tempistiche chiare di segnalazione degli incidenti gravi alla Autorità competente da parte del fabbricante/mandatario (art. 87 MDR);
- le relazioni sulle tendenze o *trend report* (art. 88 MDR);
- l'obbligo di presentare i rapporti di vigilanza all'interno della banca dati europea EUDAMED (art. 92 MDR);
- la maggiore tracciabilità dei dispositivi attraverso il sistema UDI;
- la vigilanza anche su dispositivi che non hanno finalità medica e quindi ricompresi nell'Allegato XVI del MDR;
- l'identificazione e la standardizzazione di meccanismi di coordinamento tra i Paesi dell'UE nei settori della vigilanza e della sorveglianza del mercato (art. 89 MDR);

- l'istituzione di registri e banche dati di tipologie specifiche di dispositivi medici (art. 108).











		nuove definizioni per incidente e incidente grave (art.2 def. 64 e def. 65)
		definizione di grave minaccia per la salute pubblica (art.2 def. 66)
		tempistiche chiare di segnalazione degli incidenti gravi alla Autorità competente da parte del fabbricante/mandatario (art. 87)
		relazioni sulle tendenze o trend report (art.88)
		Modulo Vigilanza Banca dati europea - Eudamed (art. 92)
		identificazione e standardizzazione di meccanismi di coordinamento migliorati tra i paesi dell'UE nei settori della vigilanza e della sorveglianza del mercato (art. 89)
		maggior tracciabilità dei dispositivi attraverso il sistema UDI
		vigilanza su dispositivi che non hanno finalità medica ricompresi nell'allegato XVI
		istituzione di registri e banche dati di tipologie specifiche di dispositivi medici (art.108)

Fig. 2 – Alcune delle principali novità introdotte dal nuovo regolamento nell'ambito della vigilanza sui dispositivi medici.

Uno dei principali cambiamenti introdotti dal nuovo regolamento in ambito vigilanza è legato alle definizioni di incidente e incidente grave, la cui distinzione risiede essenzialmente nell'*outcome* concreto e/o potenziale derivante dall'incidente connesso a una problematica con un dispositivo medico presente sul mercato.

Nello specifico come indicato nell'art. 2 def. 64 e 65 del nuovo Regolamento, si intende per:

- **incidente**: qualsiasi malfunzionamento o alterazione delle caratteristiche o delle prestazioni di un dispositivo messo a disposizione sul mercato, compreso l'errore d'uso determinato dalle caratteristiche ergonomiche, come pure qualsiasi inadeguatezza nelle informazioni fornite dal fabbricante e qualsiasi effetto collaterale indesiderato;
- **incidente grave**: qualsiasi incidente che, **direttamente o indirettamente, ha causato, può aver causato o può causare** una delle seguenti conseguenze:
 - a) il decesso di un paziente, di un utilizzatore o di un'altra persona;
 - b) il grave deterioramento, temporaneo o permanente, delle condizioni di salute del paziente, dell'utilizzatore o di un'altra persona;
 - c) una grave minaccia per la salute pubblica.

Si sottolinea come nella definizione di incidente grave sia ricompreso il concetto di potenzialità dell'incidente, già presente nelle direttive europee e ripreso nel nuovo Regolamento.

Nel nuovo Regolamento viene definito cosa si intende per «grave minaccia per la salute pubblica» (art. 2 def. 66) ovvero «*un evento che potrebbe comportare un imminente rischio di decesso, un grave deterioramento delle condizioni di salute di una persona o una malattia grave che possa richiedere una tempestiva azione correttiva e che possa provocare un tasso significativo di morbilità o di mortalità umane e che è inusuale o inaspettata per quel dato luogo e momento*».

Il cambiamento nelle definizioni di incidente e incidente grave determina pertanto ricadute importanti sulla corretta interpretazione degli incidenti che vedono coinvolti i dispositivi medici e pertanto su cosa deve essere segnalato dagli operatori economici e dagli operatori sanitari e utilizzatori finali.

La banca dati europea EUDAMED: modulo per la vigilanza

Un'altra delle principali novità introdotte nel nuovo regolamento e con un impatto significativo nell'ambito della vigilanza è rappresentato dalla banca dati europea EUDAMED (*European Database on Medical Device*)⁷ definita all'art. 33 del MDR n. 745/2017, sviluppata e gestita dalla Commissione europea. Tale banca dati, costituita di 6 moduli interconnessi, permetterà di migliorare la trasparenza e il coordinamento delle informazioni riguardanti i dispositivi medici disponibili sul mercato europeo.

Sebbene la data di piena operatività abbia subito degli slittamenti⁸, lo sviluppo e la implementazione di EUDAMED rappresentano un elemento di prioritaria importanza per la Commissione europea. L'approccio che si sta seguendo è rappresentato da un rilascio graduale dei diversi moduli da utilizzare su base volontaria. Il mancato avvio della piena funzionalità di EUDAMED non influisce sulla data di applicazione del regolamento e sui re-

⁷ Pagina della Commissione europea su EUDAMED: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/home/>; pagina del Ministero della Salute su EUDAMED: https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=5657&area=dispositivi-medici&menu=registrazione/.

⁸ Il 30 ottobre 2019 la Commissione ha pubblicato un avviso con il quale ha concluso che la piena funzionalità di EUDAMED richiede la disponibilità e il pieno funzionamento di tutti i sei moduli in accordo alle specifiche tecniche e confermata da un *audit* di cui all'art. 34 del MDR.

lativi adempimenti riguardanti la registrazione degli operatori economici e dispositivi, vigilanza, indagini cliniche e notifiche di certificazione. Tuttavia fino a quando EUDAMED non sarà pienamente operativo, l'MDR stabilisce che le corrispondenti disposizioni delle direttive continuano ad applicarsi al fine di adempiere agli obblighi previsti per quanto riguarda lo scambio di informazioni (ref. art. 123 (d) del MDR (EU) n. 745/2017). In tale contesto, si rimanda al documento redatto dall'MDCG sulle indicazioni relative alle pratiche amministrative armonizzate e soluzioni tecniche alternative da applicare fino a quando EUDAMED non sarà pienamente funzionante. Tale linea guida (MDCG 2021-1)⁹ è disponibile sul sito della Commissione europea.

Per quanto riguarda la correlazione tra EUDAMED e i requisiti richiesti dal nuovo regolamento in ambito di Vigilanza si rimanda innanzitutto all'art. 92 del MDR 745/2017, il quale definisce in maniera puntuale come verranno raccolte e gestite tutte le informazioni relative alla vigilanza. L'art. 92 è pertanto un riferimento esplicito a cosa ci si aspetta che sia contenuto all'interno del modulo Vigilanza di EUDAMED, ovvero le segnalazioni degli incidenti gravi, gli avvisi di sicurezza, i rapporti di sintesi periodici PSR (*Periodic Summary Report*), le relazioni di tendenze (*trend report*), gli PSUR, le informazioni scambiate tra le Autorità competenti ovvero le NCAR (*National Competent Authority Report*), e le modalità in cui tali informazioni saranno trattate e rese disponibili alle Autorità competenti degli Stati membri, alla commissione e agli organismi notificati.

L'importanza di EUDAMED oltre a quanto sopra esposto è certamente legata anche ad una maggiore trasparenza e diffusione delle informazioni in considerazione del fatto che è prevista un'interfaccia pubblica che consentirà un adeguato livello di accesso da parte degli operatori sanitari e del pubblico alle informazioni contenute nel sistema elettronico (art. 92 par. 3 MDR).

Si riportano di seguito alcuni dei principali vantaggi derivanti dalla integrazione di EUDAMED nell'ambito della vigilanza (Fig. 3):

- centralizzazione e armonizzazione dei dati di vigilanza raccolti a livello europeo. In EUDAMED verranno raccolte e gestite tutte le informazioni relative alla vigilanza (segnalazioni di incidenti gravi, avvisi di sicurezza, rapporti di sintesi periodici PSR, relazioni di tendenze trend report, PSUR e informazioni scambiate tra le Autorità competenti (NCAR));

⁹ MDCG 2021-1 "Guidance on harmonised administrative practices and alternative technical solutions until EUDAMED is fully functional" disponibile al seguente link: https://ec.europa.eu/health/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_en/.

- EUDAMED fornirà un quadro vivo del ciclo di vita dei dispositivi medici resi disponibili nell'Unione Europea;
- EUDAMED integrerà diversi sistemi elettronici (moduli) per raccogliere ed elaborare informazioni su dispositivi medici e società collegate (ad esempio i fabbricanti). In tal modo, si mira a rafforzare la trasparenza generale, anche attraverso un accesso alle informazioni per il pubblico e gli operatori sanitari;
- rafforzamento del coordinamento tra i diversi Stati membri dell'UE;
- collegamento diretto tra i moduli e quindi delle informazioni del dispositivo medico, certificato, tracciabilità attraverso un link alla banca dati UDI;
- informazioni rese disponibili alle altre Autorità competenti, alla Commissione europea e agli Organismi Notificati, portando ad una maggiore efficienza di comunicazione.

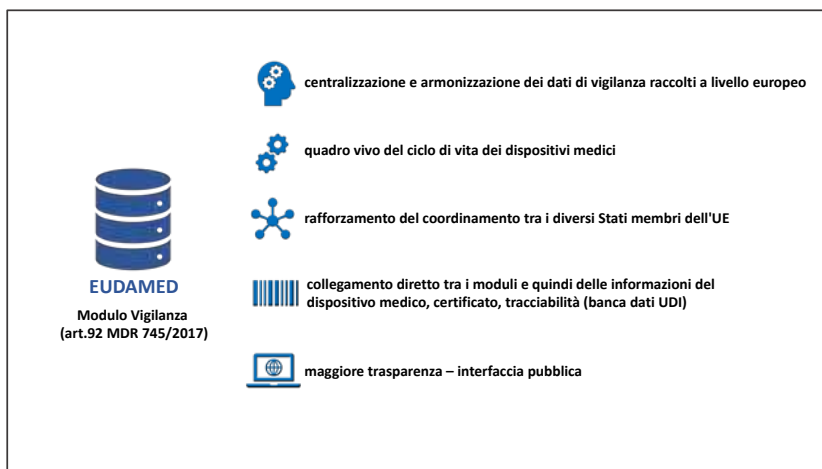


Fig. 3 – Vantaggi EUDAMED nell'ambito della vigilanza.

Il sistema di vigilanza dei dispositivi medici: struttura e cenni operativi

La vigilanza sui dispositivi medici svolta dal Ministero della Salute, costituisce un'attività di fondamentale importanza al fine di garantire la circolazione sul territorio nazionale di prodotti sicuri ed efficaci per i pazienti, gli utilizzatori e gli operatori sanitari.

Il Ministero della Salute come Autorità competente, svolge costantemente la propria attività di vigilanza e sorveglianza al fine di garantire prodotti che siano sicuri e di alta qualità, tenendo sempre in considerazione l'avan-

zare delle conoscenze scientifiche e tecnologiche che coinvolgono il settore dei dispositivi medici. Queste attività hanno quindi il compito di portare ad un monitoraggio completo dei dispositivi in tutte le fasi del loro ciclo vitale, a partire dall'attuazione di controlli durante la fase di commercializzazione fino a controlli post-commercializzazione ed individuazione e valutazione di eventuali incidenti che coinvolgono gli utilizzatori finali.

Il **sistema di vigilanza** è un sistema complesso che trova la sua solidità e completezza nella collaborazione di tutti gli attori che a vario titolo ne sono coinvolti quali:

- gli operatori sanitari/utilizzatori che hanno obblighi relativamente alla segnalazione di incidenti/incidenti gravi con i dispositivi medici;
- i fabbricanti che hanno l'obbligo di segnalare gli incidenti gravi occorsi con i dispositivi medici nonché le relazioni di tendenze nel caso di incidenti e effetti collaterali attesi, e di predisporre qualora ritenuto necessario azioni correttive di sicurezza;
- il Ministero della Salute che, in qualità di Autorità competente, effettua costantemente una attività di monitoraggio e valutazione degli incidenti e delle azioni correttive;
- il livello territoriale e regionale anche grazie alla istituzione della rete della dispositivo-vigilanza;
- il livello comunitario e internazionale attraverso il costante scambio di informazioni che avviene tra le Autorità competenti.

Oltre quindi all'architettura portante basata sulla segnalazione degli incidenti con i dispositivi medici e delle azioni di sicurezza si sottolinea l'importanza di altri due elementi chiave nel sistema di vigilanza, quali la definizione di una rete nazionale di dispositivo-vigilanza e l'integrazione del sistema di vigilanza nazionale con i sistemi europei e internazionali.

L'istituzione di una rete nazionale per la dispositivo-vigilanza è preordinata a garantire uno scambio tempestivo e capillare di informazioni tra il Ministero della Salute, le Regioni e Province autonome e le Aziende sanitarie, inerentemente a incidenti/incidenti gravi e azioni di sicurezza che coinvolgono i dispositivi e mira in primo luogo a un rafforzamento del sistema di vigilanza, al raggiungimento di una uniformità dello stesso su tutto il territorio nazionale.

Inoltre si evidenzia come il Ministero della Salute, nella sua attività di vigilanza, espliciti il proprio ruolo non solo a livello nazionale, attraverso il monitoraggio e valutazione degli incidenti che coinvolgono i dispositivi medici, ma anche in ambito comunitario attraverso la partecipazione ai sistemi di vigilanza integrati fra gli Stati membri e la Commissione europea. Il coordinamento, la collaborazione e lo scambio costante di informazioni (attraverso documen-

ti specifici, NCAR e *Enquiry e Conference Call Vigilance* mensili) tra le diverse Autorità competenti dell'Unione Europea rappresentano quindi un ulteriore punto cardine nel sistema di vigilanza allo scopo di garantire un elevato livello di protezione della salute e della sicurezza dei pazienti e degli utilizzatori che sia efficace e coerente nel mercato unico europeo.

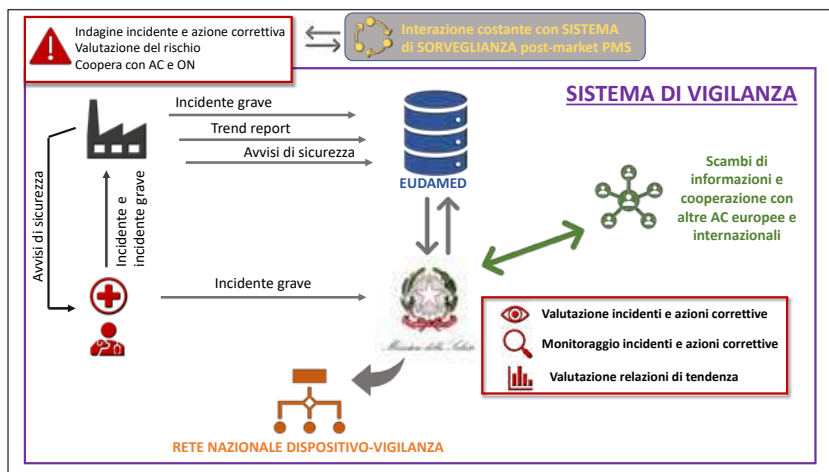


Fig. 4 – Attività e ruoli dei vari attori che a vario titolo sono coinvolti nel complesso sistema di vigilanza

Entrando nello specifico della segnalazione degli incidenti/incidenti gravi, allo stato attuale il sistema di vigilanza è influenzato, come detto sopra, da un periodo transitorio, in cui se da un lato il nuovo regolamento MDR (EU) n. 745/2017 è divenuto pienamente applicabile il 26 maggio 2021, dall'altro a livello nazionale continua a trovare il proprio fondamento nei decreti legislativi di recepimento delle direttive europee fino a quando gli stessi non saranno completamente adeguati alla nuova normativa europea. Nell'attesa che venga completato l'adeguamento della normativa nazionale, il Ministero della Salute ha emanato la **circolare dell'8 luglio 2021**¹⁰, atta a fornire indicazioni operative agli operatori economici, agli operatori sanitari e agli utilizzatori profani su modalità e tempistiche delle segnalazioni inerenti agli incidenti

¹⁰ Circolare ministeriale dell'8 luglio 2021 disponibile al seguente link: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=81733&parte=1%20&serie=null/>.

e agli incidenti gravi occorsi con i dispositivi medici, alle azioni correttive di sicurezza, nonché alle relazioni sulle tendenze, come disciplinati dai rispettivi articoli presenti nel regolamento.

Le disposizioni contenute nel D.Lgs. n. 46/97 e ss.mm.ii., attuativo della Direttiva 93/42/CE, nel D.Lgs. n. 507/92 e ss.mm.ii., attuativo della Direttiva 90/385/CE e nel D.Lgs n. 332/2000 e ss.mm.ii., attuativo della Direttiva 98/79/CE, così come quelle contenute nei Regolamenti (UE) 2017/745 e 2017/746, affidano al **Ministero della Salute**, in qualità di Autorità competente italiana, il compito di registrare e analizzare i dati riguardanti gli incidenti correlati o potenzialmente correlabili con dispositivi medici. Il Ministero della Salute ha il compito di monitorare le indagini effettuate dal fabbricante o dal suo mandatario, di valutare le azioni correttive poste in essere dallo stesso e di costatarne l'efficacia. Se necessario il Ministero della Salute, può, in qualsiasi momento, intervenire autonomamente svolgendo indagini per proprio conto ed imponendo le misure correttive individuate e ritenute necessarie, sempre nell'ottica della promozione e della tutela della salute e della sicurezza. Il Ministero della Salute nel caso in cui ritenga che vi siano rischi per la salute pubblica può definire restrizioni e/o limitazioni del commercio o della messa in servizio dei dispositivi medici e dispositivi medico diagnostici in vitro.

Viene di seguito descritto il ruolo dell'operatore sanitario e del fabbricante/mandatario nel sistema di vigilanza sui dispositivi medici. Per ulteriori informazioni si rimanda alla pagina dedicata sul sito istituzionale del Ministero della Salute¹¹.

Nel complesso sistema della vigilanza sui dispositivi medici, gli **operatori sanitari** sono i primi soggetti a rilevare gli incidenti che possono verificarsi con l'utilizzo di un dispositivo medico e pertanto svolgono un ruolo chiave nella comunicazione degli incidenti occorsi. Come previsto dalla normativa vigente gli operatori sanitari pubblici e privati, sulla base di quanto rilevato nell'esercizio della propria attività, sono tenuti a comunicare immediatamente al Ministero della Salute qualsiasi incidente che ha visto coinvolto un dispositivo. Tale comunicazione è effettuata direttamente o tramite la struttura sanitaria ove avviene l'incidente segnalato, nel rispetto di eventuali disposizioni regionali che prevedano la presenza di referenti per la vigilanza sui dispositivi medici utilizzando il modulo on line disponibile sul sito del Ministero della Salute. Al contempo l'operatore sanitario notifica l'incidente

¹¹ Pagina del Ministero della Salute dedicata alla sezione Vigilanza sui dispositivi medici: https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_5.jsp?lingua=italiano&area=dispositivi-medici&menu=vigilanza

anche al fabbricante responsabile del dispositivo coinvolto nell'evento, consentendo quindi a quest'ultimo di iniziare l'indagine volta a definire la causa dell'incidente.

Entrando maggiormente nello specifico l'operatore sanitario viene richiamato nel nuovo Regolamento europeo, all'art. 2 (def. 37), quando si definisce l'utilizzatore di un dispositivo medico. Per ciò che concerne la segnalazione di incidente, all'art. 87, par. 10, il nuovo regolamento lascia alla Autorità competente il compito di organizzare la modalità più opportuna per la registrazione degli incidenti gravi in modo centralizzato a livello nazionale. Il nuovo regolamento rimanda pertanto alla normativa nazionale la segnalazione di incidenti gravi da parte degli operatori sanitari. In tale ottica rimangono al momento vigenti le disposizioni definite all'interno della normativa di riferimento ovvero il D.Lgs. n. 46/97 ed il decreto ministeriale del 15 novembre 2005.

Nella predetta circolare dell'8 luglio 2021 vengono riportate le modalità con cui gli operatori sanitari e gli utilizzatori profani sono chiamati a segnalare un incidente grave anche solo sospetto e un incidente diverso grave che veda coinvolto un dispositivo medico.

Nello specifico:

- Gli operatori sanitari pubblici e privati che nell'esercizio della loro attività rilevino un **incidente grave, anche solo sospetto**, che veda coinvolto un dispositivo medico sono tenuti a darne comunicazione al Ministero della Salute secondo le modalità previste dal Decreto Ministeriale 15 novembre 2005 e s.m.i. e al fabbricante o al suo mandatario o distributore, anche per il tramite del fornitore del dispositivo medico.
- Gli operatori sanitari pubblici e privati che nell'esercizio della loro attività rilevino un **incidente diverso da quello grave**, che veda coinvolto un dispositivo medico, devono dare comunicazione al fabbricante o al mandatario o al distributore, anche per il tramite del fornitore del dispositivo e possono darne comunicazione anche al Ministero della Salute.

Allo stato attuale quindi le modalità di segnalazione degli incidenti sono quelle previste dal D.M. 15 novembre 2005 (pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 274 del 24 novembre 2005).

La comunicazione degli incidenti/incidenti gravi è effettuata direttamente o tramite la struttura sanitaria ove avviene l'incidente segnalato, nel rispetto di eventuali disposizioni regionali che prevedano la presenza di referenti per la vigilanza sui dispositivi medici utilizzando il modulo on line disponibile sul sito del Ministero della Salute al seguente link: <http://www.salute.gov.it/DispoVigilancePortaleRapportoOperatoreWeb/>.

Al contempo l'operatore sanitario notifica l'incidente anche al fabbrican-

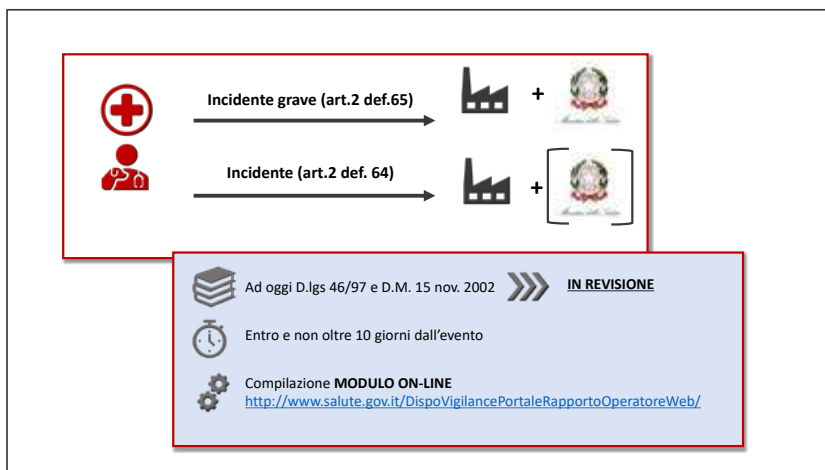


Fig. 5 – Segnalazione incidenti e incidenti gravi da parte degli operatori sanitari.

te responsabile del dispositivo coinvolto nell'evento, consentendo quindi a quest'ultimo di iniziare l'indagine volta a definire la causa dell'incidente.

Il **fabbricante/mandatario**, in qualità di soggetto responsabile legale dei dispositivi medici che immette sul mercato, è tenuto a comunicare gli incidenti gravi che riguardano il proprio dispositivo al Ministero della Salute e qualora evidenzi una possibile pericolosità o rischio associato all'utilizzo dei propri dispositivi, è tenuto a intraprendere volontariamente azioni preventive e/o correttive, commisurate alla gravità del pericolo, che possono portare alla divulgazione di nuove informazioni di sicurezza, istruzioni di sicurezza oppure al ritiro o al richiamo del dispositivo dal mercato.

Queste ultime costituiscono le azioni di sicurezza e correttive (FSCA, *Field Safety Corrective Action*) ossia tutte quelle misure intraprese dal fabbricante al fine di ridurre al minimo il futuro rischio associato all'impiego di un dispositivo.

Tali informazioni vengono comunicate al Ministero della Salute e agli operatori sanitari e determinano la predisposizione di Avvisi di sicurezza (*Field Safety Notice*, FSN). Il fabbricante è tenuto a predisporre, per tutti i Paesi membri, avvisi di sicurezza (FSN) ad uso degli utilizzatori, nei quali siano descritti i motivi dell'azione correttiva, le inadeguatezze dei dispositivi, i rischi connessi all'utilizzo, le misure da adottare. Il fabbricante deve assicurarsi che le organizzazioni coinvolte siano raggiunte dalla trasmissione degli avvisi e deve richiedere ai destinatari che siano informati tutti coloro che possono essere interessati dell'avviso. Il Ministero supporta la divulgazione di tali informazioni

mediante la pubblicazione degli avvisi di sicurezza sul proprio portale, in una pagina dedicata all'interno dell'area tematica relativa ai dispositivi medici¹².

Nello specifico nel Nuovo Regolamento (UE) n. 745/2017, l'art. 87 definisce puntualmente obblighi, modalità e tempistiche di segnalazione per gli incidenti gravi da parte dei fabbricanti. Come definito nell'art. 87, par. 1, a) e b), il fabbricante ha l'obbligo di segnalare alle Autorità competenti:

- (a) *qualsiasi incidente grave relativo a dispositivi messi a disposizione sul mercato dell'Unione, eccetto gli effetti collaterali attesi che sono chiaramente documentati nelle informazioni sul prodotto e quantificati nella documentazione tecnica e che sono oggetto di relazioni sulle tendenze ai sensi dell'art. 88;*
- (b) *qualsiasi azione correttiva di sicurezza relativa a dispositivi messi a disposizione sul mercato dell'Unione, incluse le azioni correttive di sicurezza intraprese in un Paese terzo in relazione a un dispositivo messo legittimamente a disposizione anche sul mercato dell'Unione se l'azione correttiva in questione non causata solo dal dispositivo messo a disposizione nel Paese terzo.*

Le tempistiche che il fabbricante è tenuto a rispettare relativamente alla segnalazione degli incidenti gravi sono definite chiaramente all'interno dell'art. 87 paragrafi da 2 a 5 e sono commisurate alla gravità dell'incidente come mostrato nella Tabella 1 (da 2 a 15 giorni).

Le segnalazioni di incidente devono essere notificate dai fabbricanti/mandatari usando il modulo MIR Form (*Manufacturer Incident Report*)¹³, disponibile sul sito della Commissione europea e il cui utilizzo è divenuto obbligatorio dal 1° gennaio 2020; i moduli relativi agli avvisi di sicurezza da utilizzarsi da parte dei fabbricanti sono quelli allegati alle linee guida MEDDEV 2.12-1 rev.84¹⁴.

Una forma ulteriore di segnalazione di incidente, che può essere utilizzata da parte del fabbricante in alternativa al modulo MIR Form è rappresentata dai **Rapporti di Sintesi Periodica** (PSR – *Periodic Summary Report*). Come indicato nell'art. 87, par. 9, per incidenti gravi simili che si verificano con lo stesso dispositivo o tipologia di dispositivo e dei quali sia stata individuata la causa

¹² Pagina avvisi di sicurezza sito Ministero della Salute: https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_3_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=avvisi&tipo=dispo/.

¹³ Modulo Mir Form disponibile sul sito del Ministero della Salute e su quello della Commissione europea al seguente link: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/41681/>.

¹⁴ European Commission DG Health and consumers (SANCO) MEDDEV 2.12-1 rev. 8 January 2013 Guidelines on a medical devices vigilance system. http://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/guidance/index_en.htm/.

principale o che sono stati oggetto di un'azione correttiva di sicurezza, ovvero qualora gli incidenti siano comuni e ben documentati, il fabbricante può presentare relazioni di sintesi periodiche (PSR) anziché singole relazioni sugli incidenti gravi, purché si sia convenuto il formato, il contenuto e la frequenza con l'Autorità coordinatrice. Sebbene nelle specifiche *task force* europee sia in via di definizione un nuovo modello per la presentazione di rapporti di sintesi periodica (PSR), allo stato attuale e nelle more dell'implementazione di EUDAMED, il modello da utilizzare resta quello contenuto nelle attuali linee guida Meddev 2.12-1 Rev.8.

Il fabbricante venuto a conoscenza di un incidente grave, come indicato nell'art. 89 del MDR, è tenuto a svolgere senza indugio tutte le indagini necessarie legate all'incidente grave e ai dispositivi coinvolti effettuando una valutazione attenta del rischio e predisponendo eventualmente una azione correttiva volta a ridurre lo stesso. Il fabbricante presenta quindi una relazione finale alla Autorità competente contenente le conclusioni dell'indagine effettuata.

In relazione agli incidenti diversi da quelli gravi il nuovo regolamento definisce all'art. 88 le relazioni di tendenze o *trend report*. Con tali *report* il fabbricante è tenuto a segnalare ogni aumento statisticamente significativo della frequenza o della gravità di incidenti diversi da quelli gravi o effetti collaterali indesiderati attesi che possano avere un impatto significativo sull'analisi dei rischi e dei benefici (di cui all'Allegato I, punti 1 e 5, "Requisiti generali di sicurezza e prestazione" del Regolamento) e che hanno comportato o possono comportare rischi per la salute o la sicurezza di pazienti, utilizzatori o altre persone, che sono considerati inaccettabili rispetto ai vantaggi previsti. Il fabbricante, secondo quanto definito negli artt. 83-86 del MDR, è tenuto a registrare gli incidenti e gli effetti collaterali attesi nel proprio piano di sorveglianza post commercializzazione ma vengono notificati alle Autorità competenti attraverso i *trend report* solo nel caso in cui si verifichi un aumento statisticamente significativo della frequenza e gravità che va ad alterare il rapporto rischio beneficio. Anche in questo caso è in via di definizione all'interno di gruppi europei specifici il nuovo modello per il *trend report* e relativi documenti di orientamento. Allo stato attuale il modello da utilizzare continua ad essere quello presente nelle linee guida Meddev 2.12-1 Rev.8.

Le novità del modulo di segnalazione di incidenti gravi: MIR Form

Uno dei primi cambiamenti introdotti in vista della piena applicazione dei Regolamenti europei nel settore della vigilanza sui dispositivi medici è stato la predisposizione di un nuovo modello per la segnalazione degli incidenti da parte dei fabbricanti/mandatari. Il primo MIR Form¹⁵ (*Manufacturer Incident Report*), e la relativa documentazione di accompagnamento, è stato pubblicato a dicembre 2018 sul sito web della Commissione europea. L'utilizzo del MIR Form, divenuto obbligatorio dal 1° gennaio 2020, rappresenta quindi la nuova modalità di segnalazione degli incidenti gravi da parte dei fabbricanti/mandatari ed è in grado di recepire le novità introdotte dai nuovi riferimenti normativi.

Il nuovo MIR Form non solo si arricchisce dei nuovi requisiti per la segnalazione degli incidenti previsti dalla nuova normativa europea (UE) 2017/745-746, ma introduce anche una serie di novità di indubbio rilievo che agevoleranno l'attività di vigilanza e il monitoraggio effettuato da parte delle Autorità competenti.



Fig. 6 – Novità del Mir Form.

¹⁵ MIR form (*Manufacturer Incident Report*) (v. 7.2.1) disponibile sul sito della Commissione europea alla pagina: Manufacturer incident report 2020; Question and Answer document relative al Mir Form disponibile al link: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/41322?locale=en/>.

Tra queste ritroviamo:

- (i) i campi relativi alla individuazione univoca di fabbricante e mandatario attraverso il SRN (*Single Registration Number*) e del dispositivo attraverso i relativi codici UDI (*Unique Device Identification*);
- (ii) la presenza di campi specifici per i dati di tendenza sul numero di incidenti simili e per i dati di commercializzazione, nello Stato membro in cui è avvenuto l'incidente, in EU e nel mondo;
- (iii) la possibilità che tale Form sia utilizzabile sia nel periodo transitorio (attraverso i file .pdf e .xml) sia direttamente caricabile in EUDAMED una volta che questa sarà disponibile;
- (iv) la presenza di una sezione dedicata a informazioni provenienti dall'operatore sanitario o dall'utilizzatore profano;
- (v) l'inserimento e quindi l'uso della nomenclatura armonizzata *AER IMDRF Term and Code Terminology* per la descrizione degli eventi, delle loro cause e degli effetti sugli utilizzatori per incidenti che coinvolgono dispositivi medici. Sicuramente quest'ultima rappresenta una delle novità di maggior rilievo introdotta all'interno del modulo MIR.

Quest'ultimo aspetto rappresenta una delle novità di maggior rilievo introdotta all'interno del modulo MIR. La terminologia *IMDRF terminologies for categorized Adverse Event reporting (AER): terms, terminology, structure and codes (IMDRF/AE WG/N 43 Final: 2020 Edition 4)* sviluppata dall'*International Medical Device Regulators Forum (IMDRF)*¹⁶, fornisce una nomenclatura armonizzata per la segnalazione di "eventi avversi" relativi ai dispositivi medici pre e post-market. La diffusione di una nomenclatura e un sistema di terminologie e codici univoco, appropriato per la descrizione degli eventi avversi e armonizzato ha l'importante finalità di migliorare il sistema di segnalazione degli incidenti permettendo una comunicazione più rapida e accurata sia per l'industria che per le Autorità competenti, nonché comporta dei vantaggi per gli operatori sanitari permettendo di aumentare l'accuratezza, l'affidabilità e la condivisione delle informazioni con i fabbricanti e con le Autorità competenti.

La nomenclatura comprende 4 distinti set di terminologie e dei loro codici alfa-numeriche associati ed è composta di 7 Allegati (Allegati da A a G).

¹⁶ International Medical Device Regulators Forum <http://www.imdrf.org/>.

Conclusioni e spunti di riflessione per un sistema di vigilanza sempre più efficiente

L'introduzione del nuovo regolamento europeo ha sicuramente fornito una veste rinnovata e innovativa al quadro regolatorio alla base del sistema di vigilanza. Tuttavia il miglioramento della collaborazione tra tutti gli attori coinvolti rappresenta uno degli obiettivi principali affinché il sistema di vigilanza possa realmente e concretamente funzionare al meglio.

L'acquisizione dei requisiti richiesti dal nuovo regolamento tra cui in primis la corretta interpretazione delle definizioni di incidente e incidente grave, sia tra i fabbricanti che tra gli operatori sanitari, rappresenta un punto cardine su cui focalizzare l'attenzione. Evitare quindi che vi sia una differente interpretazione delle definizioni, al contempo aumentare la sensibilità degli operatori sanitari e dei fabbricanti a segnalare e a farlo correttamente, con le modalità e le tempistiche previste dalle normative, aumentare la formazione e la diffusione della cultura della vigilanza dei dispositivi medici, evitare che possa circolare l'idea errata che la segnalazione di un incidente grave corrisponda a una *mal-practice*, piuttosto sottolineare come segnalare correttamente un incidente grave che ha visto coinvolto un dispositivo medico rappresenti uno strumento essenziale volto alla tutela dei pazienti e degli utilizzatori finali, sono tutti fattori alla base del miglioramento del sistema di vigilanza.

L'armonizzazione a livello nazionale e l'uniformità di interpretazione di quanto richiesto dalle normative vigenti e dei comportamenti di tutti gli attori coinvolti rappresentano, quindi elementi essenziali rivolti verso il miglioramento continuo del sistema di vigilanza.

d) Ufficio 6 Sperimentazioni Cliniche

A.M.R. Bonaventura *

L'obiettivo del nuovo Regolamento è quello di elevare gli standard di qualità e sicurezza dei prodotti e creare contemporaneamente un quadro legislativo sostenibile, favorevole all'innovazione che ponga l'Unione Europea quale garante della salute globale e del buon funzionamento del mercato dei dispositivi medici.

Il 26 maggio è la data da cui decorre la piena applicabilità del Regolamento 2017/745, tuttavia come dallo stesso previsto, la mancata operatività di EUDAMED, consente il ricorso a soluzioni transitorie a cura degli Stati membri per quanto riguarda la registrazione di dispositivi ed operatori economici, notifiche di certificazione e di vigilanza di indagini cliniche.



La fruizione di questo approfondimento consentirà il raggiungimento di alcuni obiettivi come:

- Comprendere il ruolo della valutazione clinica e delle indagini cliniche nel ciclo di vita dei dispositivi medici;
- Distinguere le differenti tipologie di indagini cliniche e i loro percorsi regolatori;
- Analizzare i percorsi amministrativi necessari alla conduzione di indagini cliniche.

Appare significativo evidenziare *in primis* i presupposti legislativi fondamentali: **il Regolamento (UE) 2017/745 e i considerando** prima di chiarire i dettagli relativi dell'indagine clinica con dispositivi medici.

* L'autrice ringrazia l'Ing. Pietro Calamea (Direttore Ufficio 6 - Sperimentazione Clinica dei Dispositivi Medici - Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico - Ministero della Salute), per aver concesso la disponibilità, di partecipare alla stesura del capitolo di competenza

Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 5 aprile 2017 relativo ai dispositivi medici, che modifica la Direttiva 2001/83/CE, il Regolamento (CE) n. 178/2002 e il Regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio

La Direttiva 90/385/CEE del Consiglio e la Direttiva 93/42/CEE del Consiglio costituiscono il quadro normativo dell'Unione per i dispositivi medici diversi dai dispositivi medico-diagnostici in vitro. È tuttavia necessario procedere a una revisione sostanziale di tali direttive allo scopo di stabilire un quadro normativo solido, trasparente, prevedibile e sostenibile per i dispositivi medici, che garantisca un livello elevato di sicurezza e di salute sostenendo nel contempo l'innovazione.

Il valore dei dati clinici per la sicurezza e la qualità dei dispositivi

Il presente regolamento mira a garantire il buon funzionamento del mercato interno per quanto riguarda i dispositivi medici, prendendo come base un livello elevato di protezione della salute dei pazienti e degli utilizzatori e tenendo conto delle piccole e medie imprese attive in questo settore. Nel contempo, esso fissa standard elevati di qualità e sicurezza dei dispositivi medici al fine di rispondere alle esigenze comuni di sicurezza relative a tali prodotti. Entrambi gli obiettivi sono perseguiti contemporaneamente e sono indissolubilmente legati, senza che uno sia secondario rispetto all'altro. [...] il presente regolamento armonizza le norme per l'immissione sul mercato e la messa in servizio sul mercato dell'Unione dei dispositivi medici e dei relativi accessori, consentendo loro di beneficiare del principio della libera circolazione delle merci. [...] il presente regolamento fissa parametri elevati di qualità e di sicurezza per i dispositivi medici garantendo, tra l'altro, che i dati ricavati dalle indagini cliniche siano affidabili e solidi e che la sicurezza dei soggetti che partecipano a tali indagini sia tutelata.

Gli «elementi chiave» per migliorare la sicurezza e la salute

Al fine di migliorare la salute e la sicurezza è opportuno rafforzare profondamente alcuni elementi chiave dell'attuale approccio normativo, quali:

- il controllo degli organismi notificati,
- le procedure di valutazione della conformità,
- le indagini cliniche e la valutazione clinica,
- la vigilanza e la sorveglianza del mercato,

e introdurre nel contempo disposizioni che garantiscano la trasparenza e la tracciabilità dei dispositivi.

Il rapporto tra valutazione clinica e gestione del rischio

Il sistema di gestione del rischio dovrebbe essere accuratamente allineato con la valutazione clinica del dispositivo ed esservi rispecchiato, compresi i rischi clinici da affrontare nell'ambito delle indagini cliniche, della valutazione clinica e del *follow-up* clinico post-commercializzazione.

I processi di gestione del rischio e di valutazione clinica dovrebbero essere interdipendenti e regolarmente aggiornati.

Le consultazioni dei gruppi di esperti

Per i dispositivi impiantabili della classe III e i dispositivi attivi della classe IIb destinati a somministrare all'organismo e/o a sottrarre dall'organismo un medicinale, gli organismi notificati dovrebbero essere tenuti, eccetto in taluni casi, a richiedere a gruppi di esperti di controllare la loro relazione di valutazione sulla valutazione clinica.

La consultazione del gruppo di esperti in relazione alla valutazione clinica dovrebbe condurre a una valutazione armonizzata dei dispositivi medici ad alto rischio.

Per i dispositivi della classe III e per taluni dispositivi delle classi IIb un fabbricante dovrebbe poter consultare volontariamente un gruppo di esperti, prima della sua valutazione e/o indagine clinica, in merito alla sua strategia di sviluppo clinico e a proposte di indagini cliniche.

Le indagini cliniche come base per la dimostrazione della conformità

Per garantire un livello elevato di sicurezza e prestazione, è opportuno che la dimostrazione della conformità ai requisiti generali di sicurezza e prestazione stabiliti dal presente regolamento si basi su dati clinici che, per i dispositivi della classe III e i dispositivi impiantabili, dovrebbero essere ricavati, in linea di massima, da indagini cliniche svolte sotto la responsabilità di uno sponsor. Il ruolo dello sponsor che si assume la responsabilità dell'indagine clinica dovrebbe poter essere svolto sia dal fabbricante sia da un'altra persona fisica o giuridica.

Riferimenti globali per le indagini cliniche in Europa

Le regole applicabili alle indagini cliniche dovrebbero essere in linea con le linee guida internazionali consolidate nel settore, come la norma internazionale ISO 14155:2011 «Indagine clinica dei dispositivi medici per soggetti umani – Buona pratica clinica», in modo da rendere più agevole l'accettazione al di fuori dell'Unione dei risultati delle indagini cliniche condotte nell'Unione come documentazione, nonché l'accettazione all'interno dell'Unione dei ri-

sultati delle indagini cliniche condotte al di fuori dell'Unione conformemente alle linee guida internazionali.

Inoltre, le regole dovrebbero essere in linea con la versione più recente della dichiarazione di Helsinki dell'Associazione Medica Mondiale (WMA) sui principi etici per la ricerca medica che coinvolge soggetti umani.

La circolazione delle informazioni sulle indagini cliniche

È opportuno predisporre un sistema elettronico a livello dell'Unione che permetta di registrare e comunicare ogni indagine clinica in una banca dati, accessibile anche al pubblico.

Per tutelare il diritto alla protezione dei dati personali, sancito dall'articolo 8 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea («Carta»), nel sistema elettronico non dovrebbe essere registrato alcun dato personale dei soggetti che partecipano a un'indagine clinica.

Affinché siano garantite sinergie con il settore della sperimentazione clinica dei medicinali, il sistema elettronico per le indagini cliniche dovrebbe essere interoperabile con la futura banca dati UE relativa alla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano.

Valutazioni coordinate tra gli Stati dell'Unione Europea

Laddove debba realizzarsi un'indagine clinica in più di uno Stato membro, è opportuno che lo sponsor abbia la possibilità di presentare una domanda unica al fine di ridurre gli oneri amministrativi.

Per consentire la condivisione delle risorse e una valutazione coerente degli aspetti sanitari e di sicurezza relativi al dispositivo oggetto di indagine, come pure della progettazione scientifica di tale indagine clinica, la procedura per la valutazione della domanda unica dovrebbe essere coordinata tra gli Stati membri sotto la direzione di uno Stato membro coordinatore.

Tale valutazione coordinata non dovrebbe riguardare gli aspetti di natura intrinsecamente nazionale, locale ed etica di un'indagine clinica, compreso il consenso informato.

Per un periodo iniziale di sette anni dalla data di applicazione del presente regolamento, gli Stati membri dovrebbero poter partecipare alla valutazione coordinata su base volontaria. Trascorso tale periodo, tutti gli Stati membri dovrebbero essere tenuti a partecipare alla valutazione coordinata.

L'incremento delle disposizioni legislative sulle indagini cliniche può essere sintetizzato con la Tabella 1, affinché sia di facile fruibilità.

Tabella 1 – Incremento delle disposizioni legislative sulle indagini cliniche.

D.Lgs. n. 46/97 (recepimento della Direttiva)	Regolamento (UE) 2017/745
1 articolo (art. 14 - Indagini cliniche)	22 articoli (Capo VI - Valutazione clinica e indagini cliniche articoli da 61 a 82)
2 Allegati <ul style="list-style-type: none"> • Dichiarazione relativa ai dispositivi per destinazioni particolari (Allegato VIII) • Valutazione clinica (Allegato X) 	2 Allegati <ul style="list-style-type: none"> • Valutazione clinica e <i>follow-up</i> clinico post-commercializzazione (Allegato XIV) • Indagini cliniche (Allegato XV)
Molti degli obblighi che nella Direttiva erano definiti solo negli Allegati, sono stati integrati nel dispositivo del Regolamento per facilitarne l'attuazione.	

Raccogliamo gli articoli relativi alla sperimentazione clinica dei dispositivi medici a scopo esemplificativo per argomenti, individuando le varie tipologie di aspetti amministrativi, clinici, tecnici ed etici.

Articoli sugli aspetti generali della valutazione e delle indagini cliniche

Articolo 61 - Valutazione clinica

Articolo 62 - Prescrizioni generali relative alle indagini cliniche condotte per stabilire la conformità dei dispositivi

Articoli sulla tutela dei soggetti partecipanti e sugli aspetti etici

Articolo 63 - Consenso informato

Articolo 64 - Indagini cliniche su soggetti incapaci

Articolo 65 - Indagini cliniche su minori

Articolo 66 - Indagini cliniche su donne in gravidanza e allattamento

Articolo 67 - Misure nazionali supplementari

Articolo 68 - Indagini cliniche in situazioni di emergenza

Articolo 69 - Risarcimento danni

Articoli sulle procedure

Articolo 70 - Domanda di indagine clinica

Articolo 71 - Valutazione da parte degli Stati membri

Articolo 72 - Conduzione di un'indagine clinica

Articolo 73 - Sistema elettronico per le indagini cliniche

Articolo 74 - Indagini cliniche relative a dispositivi recanti la marcatura CE

Articolo 75 - Modifiche sostanziali di una indagine clinica

Articolo 76 - Misure correttive che gli Stati membri devono prendere e scambio di informazioni tra Stati membri

Articolo 77 - Informazioni da parte dello sponsor al termine di una indagine clinica o in caso di interruzione temporanea o di conclusione anticipata

Articoli su valutazione coordinata, safety reporting e ulteriori norme

Articolo 78 - Procedura di valutazione coordinata per le indagini cliniche

Articolo 79 - Revisione della procedura di valutazione coordinata

Articolo 80 - Registrazione e segnalazione di eventi avversi che si verificano durante le indagini cliniche

Articolo 81 - Atti di esecuzione

Articolo 82 - Prescrizioni relative ad altre indagini cliniche

Definizioni

Valutazione clinica

La valutazione è un processo sistematico e programmato atto a produrre, raccogliere, analizzare e valutare in maniera continuativa i dati clinici relativi a un dispositivo per verificare la sicurezza e le prestazioni, benefici clinici compresi, quando è utilizzato come previsto dal fabbricante.

Indagine clinica

Qualsiasi indagine sistematica cui partecipano uno o più soggetti umani, volta a valutare la sicurezza o le prestazioni di un dispositivo.

Dati clinici

Le informazioni sulla sicurezza o sulla prestazione ricavate dall'impiego di un dispositivo e che provengono da:

- indagini cliniche relative al dispositivo in questione;
- indagini cliniche o altri studi pubblicati nella letteratura scientifica relativi a un dispositivo di cui è dimostrabile l'equivalenza al dispositivo in questione;
- informazioni clinicamente rilevanti risultanti dalla sorveglianza post-commercializzazione, in particolare dal *follow-up* clinico post-commercializzazione.

Evidenze cliniche

I dati clinici e i risultati della valutazione clinica relativi a un dispositivo, in qualità e quantità sufficienti da permettere una valutazione qualificata che il dispositivo procura i benefici clinici e la sicurezza previsti quando è utilizzato come previsto dal fabbricante.

Prestazione clinica

La capacità di un dispositivo, dovuta a effetti medici, diretti o indiretti, derivanti dalle sue caratteristiche tecniche o funzionali, ivi comprese diagnostiche, di ottenere la destinazione d'uso dichiarata dal fabbricante, procurando in tal modo un beneficio clinico per i pazienti, quando è utilizzato come previsto dal fabbricante.

Beneficio clinico

L'impatto positivo di un dispositivo sulla salute di una persona, definito in termini di esito clinico significativo, misurabile e rilevante per il paziente ovvero un impatto positivo sulla gestione del paziente e solo sulla salute pubblica.

La valutazione clinica: obiettivi, responsabilità, compiti

La conferma del rispetto dei pertinenti requisiti generali di sicurezza e prestazione nelle normali condizioni d'uso previsto del dispositivo, nonché la valutazione degli effetti collaterali indesiderati e dell'accettabilità del rapporto rischi/benefici di cui all'Allegato I, si basa su dati clinici che forniscano sufficienti evidenze cliniche.



Fig. 1 – La valutazione clinica: fondamenti.

Il fabbricante precisa e motiva il livello di evidenze cliniche necessarie a dimostrare il rispetto dei pertinenti requisiti generali di sicurezza e prestazione.

Tale livello deve essere appropriato in considerazione delle caratteristiche del dispositivo e della sua destinazione d'uso.

A tal fine i fabbricanti pianificano, effettuano e documentano la valutazione clinica.

La valutazione clinica individuazione delle attività

PIANIFICARE: Istituire e aggiornare un Piano di valutazione clinica.

CONDURRE: Individuare (esame sistematico letteratura scientifica), esaminare e produrre dati clinici nuovi o aggiuntivi mediante indagini cliniche adeguatamente concepite.

DOCUMENTARE: Analizzare i dati clinici pertinenti; Dimostrare la conformità ai requisiti di sicurezza e di prestazione clinica, e i benefici clinici.

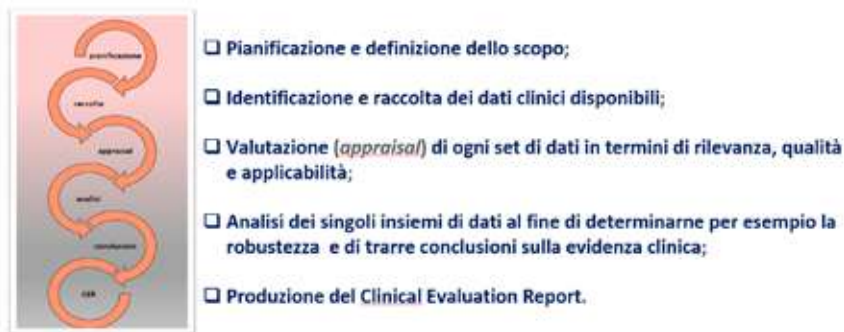


Fig. 2 – La valutazione clinica: le fasi.

Documentazione e aggiornamento della valutazione clinica

La valutazione clinica e la relativa documentazione sono aggiornate nel corso dell'intero ciclo di vita del dispositivo in questione con i dati clinici ottenuti in seguito all'attuazione del piano PMCF e del piano di sorveglianza post-commercializzazione del fabbricante.

Per i dispositivi appartenenti alla classe III e i dispositivi impiantabili, la relazione di valutazione PMCF e, se indicato, la sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica, è **aggiornata** con tali dati almeno una volta l'anno.

La valutazione clinica, i risultati e le evidenze cliniche da essa derivate sono documentati in una relazione sulla valutazione clinica, che forma parte della documentazione tecnica riguardante il dispositivo in questione.

Piano di valutazione clinica

- Individuazione dei requisiti generali di sicurezza e prestazione;
- specificazione della destinazione d'uso del dispositivo;
- specificazione dei gruppi di destinatari con chiare indicazioni e controindicazioni;
- descrizione dettagliata dei benefici clinici previsti;
- specificazione dei metodi da utilizzare per l'esame degli aspetti qualitativi e quantitativi della sicurezza clinica (rischi residui ed effetti collaterali);
- elenco indicativo e specificazione dei parametri da applicare per determinare l'accettabilità del rapporto benefici-rischi;

- indicazione di come occorra affrontare le questioni relative ai rischi e ai benefici di componenti specifici (prodotti farmaceutici, tessuti animali o umani non vitali);
- piano di sviluppo clinico indicante la progressione da indagini esplorative (studi *first-in-man*, studi di fattibilità e studi pilota) a indagini di conferma, e un PMCF.

Le finalità delle indagini cliniche condotte per dimostrare la conformità **Stabilire e verificare**

- a) che in condizioni normali d'uso i dispositivi siano progettati, fabbricati e confezionati in modo tale da poter espletare una o più finalità mediche, e fornire le prestazioni previste specificate dal fabbricante;
- b) i benefici clinici di un dispositivo specificati dal fabbricante;
- c) la sicurezza clinica del dispositivo e gli eventuali effetti collaterali indesiderati in condizioni normali d'uso del dispositivo e valutare se essi rappresentino un rischio accettabile rispetto ai benefici conseguiti dal dispositivo.

Le tutele nelle indagini cliniche condotte per dimostrare la conformità

Le indagini cliniche sono programmate e svolte in modo tale che:

- I diritti, la sicurezza, la dignità e il benessere dei soggetti che partecipano a un'indagine clinica siano tutelati e prevalgano su ogni altro interesse.
- I dati clinici ricavati siano scientificamente validi, affidabili e solidi.
- Le indagini cliniche sono soggette a revisione scientifica ed etica.
- La revisione etica è realizzata da un comitato etico conformemente al diritto nazionale.
- Gli Stati membri garantiscono l'allineamento tra le procedure per la revisione da parte del comitato etico e le procedure per la valutazione della domanda di autorizzazione a un'indagine clinica.



Validazione I fase

- Verifica della domanda e dei soggetti che concorrono alla presentazione della domanda;
- Verifica del dispositivo (o dei dispositivi) oggetto dell'indagine;
- *Investigator's Brochure* e documenti tecnici connessi;
- Protocollo clinico (CIP);
- Centri coinvolti nell'indagine clinica e comitati etici di riferimento;
- Verifica della natura dello studio e del protocollo clinico;
- Altra documentazione.

Valutazione II fase

Valutazione clinica:

- Studio del protocollo clinico
- Medici clinici interni
- Esperti esterni

Valutazione tecnica:

- Investigator Brochure, Analisi del Rischio, Requisiti essenziali;
- Requisiti sulla qualità e norme di buona pratica nel processo di produzione;
- Verifica di presenza di sostanze e valutazione;
- Ingegneri biomedici, Farmacisti interni;
- Esperti esterni.

Il contesto clinico nelle indagini cliniche condotte per dimostrare la conformità

Sperimentatori

Lo sperimentatore è una persona la cui professione è riconosciuta dallo Stato membro interessato come abilitante al ruolo di sperimentatore, data la necessità di conoscenze scientifiche ed esperienza nel campo dell'assistenza dei pazienti.

Gli altri membri del personale che partecipano allo svolgimento di un'indagine clinica sono opportunamente qualificati, in termini di istruzione, formazione o esperienza, nel pertinente campo medico e metodologia della ricerca clinica ad assolvere ai propri compiti.

Strutture

Le strutture in cui deve svolgersi l'indagine clinica sono idonee all'indagine stessa e sono analoghe a quelle in cui il dispositivo è destinato a essere utilizzato.

Gli attori delle indagini cliniche

L'Autorità competente

L'indagine clinica è oggetto di un'autorizzazione rilasciata dallo Stato membro o dagli Stati membri in cui deve svolgersi l'indagine clinica, salvo disposizioni contrarie.

Nelle Direttive si parlava di Notifica all'Autorità competente, che poteva esprimere una decisione contraria

L'Autorità competente, attualmente con il Regolamento 2017/745, provvede alla:

- Convalida delle domande di indagine clinica;
- Valutazione delle domande relative alle indagini cliniche su dispositivi non marcati e delle successive notifiche di modifiche sostanziali;
- Autorizzazione delle indagini cliniche su dispositivi non marcati delle classi di rischio più alto;
- Adozione di misure quando non sono rispettate le prescrizioni del Regolamento;
- Acquisizione delle notifiche relative alle indagini PMCF;
- Acquisizione delle comunicazioni relative a interruzioni temporanee, conclusioni anticipate e fine indagine.

Il Comitato etico

Un Comitato etico è un organismo indipendente istituito in uno Stato conformemente al diritto di tale Stato membro, con poteri consultivi, che tenga conto dell'opinione dei non professionisti, in particolare i pazienti o le loro organizzazioni.

L'indagine clinica può essere eseguita se un comitato etico, istituito conformemente al diritto nazionale, non ha formulato un parere negativo in relazione all'indagine clinica, che è valido in tutto lo Stato membro.

Nelle Direttive si parlava di espressione di un parere favorevole da parte dei Comitati etici competenti come condizione per l'avvio di una indagine e non di svolgimento in assenza di un parere negativo valido in tutto lo Stato membro.

Lo Sponsor

Lo sponsor è la persona, società, istituzione oppure organizzazione che si assume la responsabilità di avviare, gestire e curare il finanziamento dell'indagine clinica.

Lo sponsor di un'indagine clinica presenta una domanda, corredata della documentazione di cui all'Allegato XV, Capo II, nello Stato membro o negli Stati membri in cui sarà effettuata l'indagine clinica. Alla domanda è allegata

una dichiarazione firmata dalla persona fisica o giuridica responsabile della fabbricazione del dispositivo oggetto dell'indagine.

Lo sponsor di un'indagine clinica, qualora non sia stabilito nell'Unione, provvede a che vi sia stabilita una persona fisica o giuridica quale suo rappresentante legale nell'Unione Europea, responsabile di garantire il rispetto degli obblighi dello sponsor e destinatario di tutte le comunicazioni.

Nelle Direttive si parlava solo di Fabbrikanti o mandatari

Ruolo delle Autorità competenti degli Stati membri

Le Autorità competenti degli Stati membri:

- effettuano la revisione scientifica delle indagini cliniche;
- valutano se, dopo la minimizzazione dei rischi, i potenziali rischi residui siano giustificabili tenuto conto dei benefici clinici previsti;
- emanano l'autorizzazione allo svolgimento dell'indagine clinica, a meno che:
 - a) il fascicolo della domanda rimanga incompleto;
 - b) il dispositivo o i documenti presentati non corrispondano allo stato delle conoscenze scientifiche;
 - c) non siano soddisfatte le prescrizioni generali sulla valutazione clinica.
- garantiscono l'assenza di conflitti di interessi, l'indipendenza e l'assenza di condizionamenti per i valutatori;
- assicurano che i valutatori posseggano collettivamente qualifiche ed esperienze necessarie;

Nella Direttiva si parlava di avvio dell'indagine dopo un tempo predefinito a meno di decisione contraria per motivi di sanità pubblica.



**Numero di
identificazione
unico**



Fig. 3 – Nuovo Sistema elettronico per le indagini cliniche e iter amministrativo.

Il sistema elettronico, gestito dalla Commissione, costituisce:

- punto di accesso unico per la presentazione di tutte le domande e per tutte le altre trasmissioni di dati;
- piattaforma per lo scambio di informazioni tra Stati membri e tra questi e la Commissione;
- punto di raccolta per le segnalazioni di eventi avversi gravi (SAE) e di difetti dei dispositivi (SADE).

Le informazioni del sistema elettronico sono accessibili anche al pubblico, a meno che non sussistano motivi di:

- protezione dei dati personali a norma del Regolamento (CE) n. 45/2001;
- protezione delle informazioni riservate a livello commerciale;
- sorveglianza efficace della conduzione dell'indagine clinica.

La domanda di indagine clinica

Lo sponsor di un'indagine clinica presenta una domanda, corredata della documentazione di cui all'Allegato XV, Capo II, nello Stato membro o negli Stati membri in cui sarà effettuata l'indagine clinica.

La domanda è presentata mediante il sistema elettronico che genera per l'indagine clinica un solo numero unico di identificazione a livello di Unione, che è utilizzato per tutte le comunicazioni relative a tale indagine clinica.

In seguito a qualsiasi cambiamento intervenuto in relazione alle informazioni di cui all'Allegato XV, Capo II, lo sponsor aggiorna, entro una settimana, i dati pertinenti nel sistema elettronico in modo che la modifica della documentazione sia chiaramente identificabile.

Tabella 2 – Condizioni per l'avvio di una indagine clinica su dispositivo non marcato CE.

	Verifica della completezza della domanda	Valutazione tecnico-scientifica	Valutazione etica
Direttive		Assenza di una decisione contraria dell'Autorità competente	Parere positivo di ciascun Comitato etico competente
Regolamento	Convalida della domanda da parte dell'Autorità competente	Autorizzazione dell'Autorità competente	Parere non negativo valido in tutto lo Stato membro di un Comitato etico

L'Autorità competente notifica allo Sponsor l'autorizzazione entro un periodo di 45 giorni dalla data di convalida, che può essere esteso di 20 giorni nel caso in cui l'Autorità competente si avvalga della consultazione di esperti.

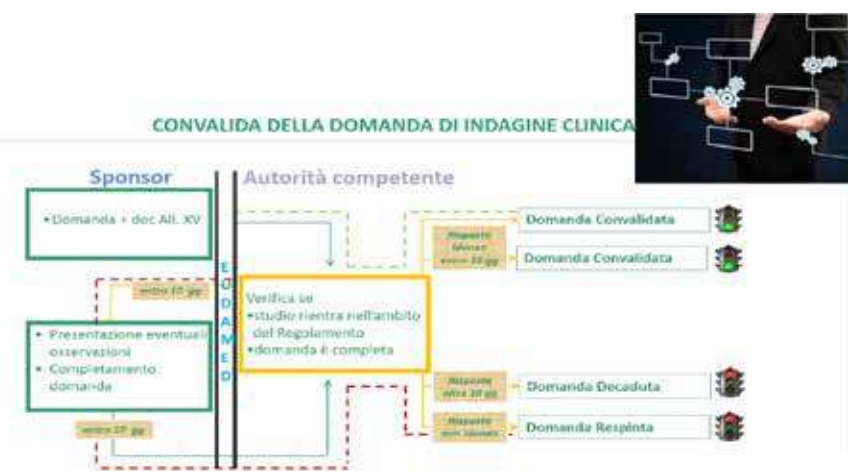


Fig. 4 – Convalida della domanda di indagine clinica.

La valutazione della domanda di indagine clinica

Gli Stati membri valutano se l'indagine clinica è progettata in modo tale che i potenziali rischi rimanenti, dopo la minimizzazione del rischio, siano giustificabili tenuto conto dei benefici clinici previsti.

Le Specifiche Comuni e le norme armonizzate applicabili, consentono un esame approfondito e dettagliato relativamente a:

- a) la dimostrazione della conformità ai requisiti generali di sicurezza e prestazione applicabili, a eccezione degli aspetti che formano oggetto dell'indagine clinica e, per questi ultimi, se sono state prese tutte le precauzioni per proteggere la salute e la sicurezza dei soggetti;
- b) se le soluzioni di minimizzazione del rischio impiegate dallo sponsor sono descritte nelle norme armonizzate e, nei casi in cui lo sponsor non utilizza norme armonizzate, se le soluzioni di minimizzazione del rischio forniscono un livello di protezione;
- c) se le misure previste per l'installazione, la messa in servizio e la manutenzione sicure del dispositivo oggetto di indagine sono adeguate;
- d) l'affidabilità e la solidità dei dati ottenuti dall'indagine clinica, tenendo conto degli approcci statistici, della progettazione dell'indagine e degli aspetti metodologici, compresi le dimensioni del campione, il comparatore e gli *endpoints*;
- e) se sono rispettati i requisiti dell'Allegato XV

Modifiche sostanziali delle indagini cliniche

Uno sponsor notifica entro una settimana, allo Stato membro in cui è in corso o deve essere condotta l'indagine clinica, le modifiche che intende apportare a un'indagine clinica e che rischiano di ripercuotersi significativamente:

- sulla sicurezza, la salute o i diritti dei soggetti che vi partecipano;
- sulla solidità e sull'affidabilità dei dati clinici ricavati dall'indagine.

Lo sponsor può attuare le modifiche non prima di 38 giorni dalla data della notifica a meno che:

- a) lo Stato membro non abbia comunicato allo sponsor il suo rifiuto fondato sui motivi di cui all'art. 71 o su considerazioni di salute pubblica, sicurezza o salute dei soggetti e degli utenti
- b) un Comitato etico di quello Stato abbia formulato un parere negativo in relazione alla modifica sostanziale avente, ai sensi del diritto nazionale, validità in tutto lo Stato membro.

Misure correttive che gli Stati membri possono prendere

Se uno Stato membro in cui viene condotta un'indagine clinica ha motivo di ritenere che le prescrizioni stabilite nel presente regolamento non siano più rispettate, può adottare almeno le seguenti misure per il suo territorio:

REVOCA
dell'autorizzazione

SOSPENSIONE
dell'indagine clinica

RICHIESTA di MODIFICA
di qualsiasi aspetto dell'indagine



Fig. 5 – Disposizioni sulle indagini PMCF.

Indagini PMCF (*Post Market Clinical Follow up*)

Indagini clinica finalizzate a valutare ulteriormente, nell'ambito della sua destinazione d'uso, un dispositivo che reca già la marcatura CE.

Si applicano alle indagini PMCF le disposizioni dell'art. 62, par. 4, lettere da *b*) a *k*) e *m*), degli artt. 75, 76, 77 e dell'art. 80, par. 5, nonché le pertinenti disposizioni dell'Allegato XV.

Si rappresenta che nell'Allegato XV, non vengono espressamente indicate disposizioni non pertinenti per le indagini PMCF, vengono solo trattate previsioni che hanno implicazioni diverse a seconda che il dispositivo sia marcato o meno.

Indagini PMCF con procedure supplementari invasive o gravose

Lo sponsor informa gli Stati membri interessati almeno 30 giorni prima dell'inizio.

Lo sponsor include le informazioni di cui all'Allegato XV, capo II, come parte della notifica.

L'estensione della valutazione clinica all'intero ciclo di vita del dispositivo

Per *Post Market Clinical Follow up* (PMCF) si intende un processo continuo che aggiorna la valutazione clinica ed è trattato nel piano di sorveglianza post-commercializzazione del fabbricante.

Nel realizzare il PMCF, il fabbricante raccoglie e valuta in modo proattivo i dati clinici relativi all'uso negli o sugli esseri umani di un dispositivo che reca la marcatura CE, allo scopo di:

- confermare la sicurezza e le prestazioni per tutta la vita prevista del dispositivo;
- assicurare l'immutata accettabilità dei rischi identificati;
- rilevare rischi emergenti sulla base di elementi fattuali.

Gli obiettivi di un piano PMCF

Il PMCF si effettua in base a un metodo documentato, stabilito in un piano PMCF.

Il piano PMCF specifica i metodi e le procedure per raccogliere e valutare in modo proattivo i dati clinici allo scopo di:

- Confermare la sicurezza e le prestazioni del dispositivo per tutto il periodo di validità previsto;
- Individuare gli effetti collaterali precedentemente sconosciuti e controllare quelli già identificati e le controdeduzioni;
- Individuare e analizzare i rischi emergenti sulla base di elementi fattuali;
- Garantire l'immutata accettabilità del rapporto rischi/benefici;
- Identificare eventuali usi scorretti o usi *off-label* sistematici del dispositivo al fine di verificare la correttezza della destinazione.

Esiti di un piano PMCF

Il fabbricante:

- analizza i risultati del PMCF;
- documenta i risultati in una relazione di valutazione del PMCF che diventa parte della relazione sulla valutazione clinica e della documentazione tecnica.

Le conclusioni della relazione di valutazione del PMCF sono prese in considerazione per la valutazione clinica e per la gestione del rischio.

Se il PMCF ha rilevato la necessità di misure preventive e/o correttive, il fabbricante deve provvedere ad attuarle.



Fig. 6 – Circolare 25 maggio 2021 del Ministero della Salute.

L'obiettivo della circolare del 25 maggio 2021 è quello di esplicitare l'applicazione del Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, nel settore delle indagini cliniche relative ai dispositivi medici.

Individua inoltre le disposizioni applicabili dopo il 26 maggio 2021 a:

- indagini cliniche su dispositivi non recanti la marcatura CE;
- indagini cliniche su dispositivi recanti la marcatura CE;
- modifiche sostanziali delle indagini cliniche;
- informazioni che lo Sponsor deve fornire dopo l'avvio di un'indagine clinica;
- digitalizzazione e semplificazione degli scambi di informazioni;
- partecipazione dei Comitati etici;
- accertamento dell'idoneità delle strutture presso cui dovrebbe svolgersi un'indagine clinica;
- corresponsione di tariffe indagini cliniche per le quali è stata presentata notifica prima del 26 maggio 2021.

Disposizioni applicabili alle indagini su dispositivi non marcati CE

A partire dalla data del 26 maggio 2021 non si applicano, alle indagini cliniche per le quali non sia già stata presentata notifica ai fini del loro avvio le disposizioni del D.Lgs. n. 46/97 e del D.Lgs. n. 507/92 relative alle modalità di presentazione e trattazione delle notifiche, inclusi i loro Allegati, in quanto prevalgono le previsioni del Regolamento su

- soggetti legittimati (art. 62, par. 2);
- natura e forma del procedimento (art. 62, par. 4);
- documentazione a corredo (Allegato XV).

A partire dalla data del 26 maggio 2021 invece, per quanto consentito dalla

mancanza di una piena operatività della banca dati EUDAMED, si applicano le previsioni del Regolamento su

- domanda di indagine clinica (art. 70);
- documentazione a corredo (Allegato XV, Capo II).

Disposizioni applicabili alla convalida della domanda di indagine clinica

- Si utilizza il modello di domanda definito a livello europeo (per rendere la trattazione amministrativa omogenea con quella degli altri Stati membri e di ridurre gli oneri per gli sponsor che promuovono indagini cliniche multicentriche in più Stati);
- il processo di convalida della domanda si conclude con la notifica formale della decisione sulla convalida da parte del Ministero della Salute (per dare certezza ai termini temporali, escludendo il tacito respingimento e la tacita convalida);
- la convalida non può concludersi in mancanza di un parere formulato da un Comitato etico che esprima un parere che possa essere considerato valido in tutto il territorio nazionale (ai fini del procedimento di autorizzazione, il pronunciamento sulla revisione etica è obbligatorio e potenzialmente interdittivo).

Disposizioni applicabili alle indagini su dispositivi marcati CE

A partire dalla data del 26 maggio 2021 si applica la previsione, aggiuntiva rispetto alle disposizioni previgenti, che richiede la notifica preventiva, con un anticipo di 30 giorni, dell'avvio delle indagini cliniche PMCF (ovvero effettuate su dispositivi recanti la marcatura CE, al fine di valutarli ulteriormente nell'ambito della loro destinazione d'uso) quando queste sottopongono i soggetti a procedure supplementari invasive o gravose rispetto a quelle eseguite nelle normali condizioni di utilizzazione del dispositivo. Per lo scambio di informazioni si utilizza il modello di domanda definito a livello europeo.

Per le altre indagini PMCF, considerato anche che le previsioni del Regolamento sulle comunicazioni ad esse relative non sono espresse in maniera esplicita ed univoca, restano vigenti e applicabili le previsioni del D.Lgs. n. 46/97 e del D.Lgs. n. 507/92 per quanto concerne la comunicazione dell'avvio dell'indagine. Le modalità per lo scambio di informazioni restano quelle della preesistente procedura nazionale, disponibili sul sito web del Ministero della Salute.

Disposizioni applicabili alle modifiche sostanziali delle indagini cliniche

A partire dalla data del 26 maggio 2021 si applicano le previsioni dell'art. 75 del Regolamento, al fine di poter valutare le modifiche sostanziali ad un'in-

indagine clinica, per le quali la trattazione non è oggetto di previsioni specifiche delle Direttive e dei Decreti Legislativi di recepimento.

Non si applicano più, agli emendamenti che non siano già stati comunicati, le previsioni del Decreto del Ministro della Salute 2 agosto 2005, in quanto non compatibili con le previsioni del Regolamento.

Si utilizza il modello di domanda definito a livello europeo.

La notifica deve essere accompagnata da un parere formulato da un Comitato etico che esprima un parere che possa essere considerato valido in tutto il territorio nazionale.

Il processo di valutazione si conclude con la notifica formale dell'esito da parte del Ministero della Salute (per dare certezza ai termini temporali, escludendo il tacito accoglimento).

Disposizioni applicabili alle informazioni da fornire dopo l'avvio indagine

A partire dalla data del 26 maggio 2021 si applicano le previsioni dell'art. 77 del Regolamento, che ampliano e meglio specificano quanto è previsto dai Decreti Legislativi di recepimento delle Direttive in merito alle comunicazioni che lo sponsor deve fornire al termine di un'indagine clinica o in caso di interruzione temporanea o di conclusione anticipata della stessa.

A partire dalla data del 26 maggio 2021 si applicano, anche alle indagini già iniziate, le previsioni dell'art. 80 del Regolamento, per la registrazione e segnalazione di eventi avversi che si verificano durante le indagini cliniche.

Per facilitare la transizione e dare agli sponsor il tempo di aggiornare il Piano di Indagine Clinica e le procedure, uno sponsor può continuare a segnalare tutti gli eventi avversi gravi fino a quando non sia obbligatorio il sistema di segnalazione previsto da EUDAMED.

Disposizioni per la digitalizzazione e la semplificazione

La presentazione delle domande e delle notifiche, nonché delle dichiarazioni che le accompagnano, così come lo scambio di informazioni e documenti, devono avvenire esclusivamente utilizzando le tecnologie dell'informazione e della comunicazione.

La sottoscrizione delle domande e delle notifiche, nonché delle dichiarazioni, inviate per via telematica, avviene con le modalità previste dal Codice dell'Amministrazione Digitale.

Le persone che hanno titolo per formare o presentare le domande o le notifiche, nonché le dichiarazioni che le accompagnano, e che hanno sede legale in Italia o in uno dei Paesi dell'Unione Europea, possono attestare le loro qualità per mezzo di dichiarazioni sostitutive di atto di notorietà.

Disposizioni applicabili alla partecipazione dei Comitati etici

L'individuazione del Comitato etico che possa formulare un parere valido a livello nazionale si fonda sull'art. 5 del D.M. 8 febbraio 2013 (Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici) e conseguentemente sul D.Lgs. n. 211/2003.

Le previsioni dell'art. 7 del D.Lgs. n. 211/2003, sul parere unico in caso di indagini cliniche multicentriche, costituiscono il riferimento per l'individuazione del Comitato etico che può esprimere un parere valido a livello nazionale, identificabile nel Comitato etico competente per il centro di sperimentazione italiano alla quale afferisce lo sperimentatore coordinatore per l'Italia.

Nel caso di indagini cliniche monocentriche, o comunque avviate come tali, si può considerare valido a livello nazionale il parere espresso dal Comitato etico competente per il centro di sperimentazione a cui afferisce lo sperimentatore principale.

Il parere del Comitato etico che può esprimere un parere valido a livello nazionale deve essere formulato prima dell'adozione della decisione ministeriale, in ragione

- della sua natura consultiva;
- della sua obbligatorietà;
- dei suoi potenziali effetti interdittivi.

Per le domande di autorizzazione e le notifiche di modifiche sostanziali non corredate dal parere del Comitato etico il Ministero della Salute richiede l'acquisizione del parere entro i termini previsti per l'adozione della decisione ministeriale.

Nei casi di silenzio o di pronunciamento interlocutorio, il Ministero della Salute sollecita il formale pronunciamento, informando il Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici.

Nei casi di parere positivo condizionato, la clausola condizionante verrà considerata come pronunciamento interlocutorio qualora non risulti risolta alla scadenza dei termini temporali vincolanti.

Disposizioni applicabili per l'accertamento dell'idoneità delle strutture

Anche dopo il 26 maggio 2021 restano vigenti le previsioni legislative relative alle strutture presso le quali è consentito l'impiego di dispositivi non recanti la marcatura CE che siano oggetto di indagine clinica.

- comma 5 del D.Lgs. n. 46/97 e comma 6 del D.Lgs. n. 502/97
- D.M. 12 marzo 2013 e D.M. 25 giugno 2014

Le previsioni relative alle spese sono riferite allo sponsor, in continuità con la previsione di esonero delle strutture sanitarie dalle spese derivanti dall'impiego dei dispositivi stessi, e in aderenza alla natura dello sponsor, che tra le

sue responsabilità assume anche quella di curare il finanziamento dell'impresa.

Disposizioni applicabili per la corresponsione di tariffe

D.M. 26 gennaio 2005 "Determinazione delle tariffe per le attività effettuate dal Ministero della Salute, finalizzate all'autorizzazione per lo svolgimento delle indagini cliniche".

Si applica:

- ai procedimenti per l'autorizzazione delle indagini cliniche (vigenza dei presupposti legislativi e continuazione del tipo di attività che origina la tariffa).

Non si applica:

- ai procedimenti per la comunicazione dell'avvio delle indagini PMCF (mancanza di natura autorizzatoria);
- ai procedimenti avviati con notifica per la valutazione di modifiche sostanziali (mancanza di previsioni specifiche).

Conclusioni

Questo sarà un periodo di intenso impegno dovuto alle innovazioni normative a cui si dà riscontro nella rappresentazione indicata di seguito. Tali innovazioni coinvolgeranno sia gli attori che fin qui abbiamo elencato, ma anche il farmacista ospedaliero che forse troppo spesso lavora nell'ombra, ma che è regolarmente impegnato in prima linea a dare riscontro su tutte le attività innovative.



Fig. 7 – Un periodo di innovazioni normative.

Il Regolamento (UE) 2017/745 rinnova in maniera significativa la disciplina dei dispositivi medici, e le indagini cliniche sono uno degli ambiti in cui i cambiamenti sono più sentiti, per la loro stretta connessione alle esigenze di innovazione tecnologica e di tutela della salute e della sicurezza.

I regolamenti consentiranno una maggiore certezza del diritto e limiteranno l'eterogeneità contenutistica dell'adozione delle norme relative ai dispositivi medici da parte dei singoli Stati membri dell'Unione Europea.

Si tratta sicuramente di un percorso molto impegnativo, nel quale è necessario l'impegno di tutti gli attori del sistema dei dispositivi medici, ma è altresì una sfida da affrontare nella consapevolezza che quello dei dispositivi medici è un settore che, anche grazie all'innovazione tecnologica, avrà un ruolo sempre più importante nell'ambito del processo di continuo miglioramento che è una delle caratteristiche principali di tutto il Servizio Sanitario Nazionale.

Il farmacista assume un ruolo considerevole e significativo nell'affrontare quotidianamente tutte le attività del caso, impegnandosi in qualità di:

- Farmacista clinico;
- Farmacista ricercatore;
- Farmacista esperto di farmacoeconomia;
- Farmacista sperimentatore;
- Farmacista bioeticista – Comitato etico – segreteria scientifica sperimentazioni cliniche;
- Farmacista esperto in gestione del rischio clinico – farmacovigilanza e dispositivo-vigilanza.

Bibliografia/webgrafia

- Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 5 aprile 2017 relativo ai dispositivi medici, che modifica la Direttiva 2001/83/CE, il Regolamento (CE) n. 178/2002 e il Regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le Direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio.
- Circolare 25 Maggio 2021 del Ministero della Salute, Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico "Applicazione del Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, nel settore delle indagini cliniche relative ai dispositivi medici".
- https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_5.jsp?lingua=italiano&area=dispositivi-medici&menu=sperimentazione.

6.2. Il punto di vista del Farmacista Ospedaliero: esempi ed approfondimenti secondo le direttive del Regolamento (UE) n. 745/2017

a) Il farmacista nel Nuovo Regolamento Europeo dei Dispositivi fra Innovazione e Sicurezza

V. Cola

Il settore dei Dispositivi Medici (DM) riveste in ambito europeo un ruolo primario nell'assistenza clinico-sanitaria, contribuendo al miglioramento e alla protezione della salute attraverso lo sviluppo di soluzioni innovative per la diagnosi, la prevenzione, il monitoraggio, il trattamento, la cura e la riabilitazione dei soggetti malati.

Considerando gli sviluppi nel settore biomedicale negli ultimi vent'anni, l'entrata in vigore del Regolamento (UE) 2017/745 e del Regolamento (UE) 2017/746 ha modificato le norme che disciplinano il sistema dei DM e dei dispositivi medico-diagnostici in vitro (IVD), con l'obiettivo primario sia di garantire un quadro normativo solido, sostenibile, trasparente e riconosciuto a livello internazionale che di migliorare la sicurezza clinica, favorendo nel contempo l'innovazione e creando un accesso equo al mercato per i produttori.

La necessità di implementare la normativa dei DM nasce dall'esigenza di assicurare, grazie anche ad una crescente armonizzazione, il corretto funzionamento del mercato interno all'Unione Europea, migliorando al contempo gli standard di qualità e sicurezza dei DM in un quadro legislativo all'avanguardia, a sostegno dell'innovazione, che pone la UE quale garante della salute pubblica e della sicurezza dei pazienti.

I regolamenti sono costituiti da norme articolate e prevedono la possibilità di implementazioni successive attraverso atti di attuazione e linee guida interpretative condivise con l'UE, grazie all'attività svolta dal *Medical Device Coordination Group* (MDCG) in collaborazione con la Commissione europea per lo sviluppo di indirizzi volti ad assicurare un'attuazione efficace ed uniforme del regolamento, e con le Autorità degli Stati membri che dovranno garantirne l'implementazione sul territorio dell'UE.

Pertanto, il nuovo regolamento dei DM rappresenta una sfida da affrontare nella consapevolezza che quello dei DM è un ambito clinico in continuo e rapido sviluppo grazie ad una significativa innovazione tecnologica, che avrà un ruolo sempre più rilevante nell'ambito dei processi di cura del SSN.

Le novità introdotte dal nuovo Regolamento (UE) 2017/745 riguardano principalmente i seguenti aspetti dei DM:

- Espansione del campo applicazione;
- Identificazione da parte del fabbricante di una persona qualificata responsabile degli aspetti riguardanti la conformità ai requisiti generali di sicurezza e prestazione (RGSP);
- Nomenclatore EMDN per la registrazione dei dispositivi medici nella banca dati EUDAMED (*European Database on Medical Devices*);
- Identificazione univoca dei dispositivi (UDI) con codice numerico o alfanumerico unico così da individuare e tracciare in modo chiaro e inequivocabile i DM immessi sul mercato;
- Sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica (SSCP) compilata dai Fabbricanti e Organismi Notificati con riepilogo aggiornato sui dati clinici e altre informazioni rilevanti su sicurezza e prestazioni cliniche del dispositivo;
- Sintesi relativa alla sicurezza e alle prestazioni (SSP), redatta dal fabbricante da presentare all'organismo notificato;
- Sorveglianza post-commercializzazione rigorosa, in particolare, per identificare le opzioni per migliorare l'usabilità, le prestazioni e la sicurezza del DM;
- Riclassificazione dei dispositivi in base a rischio, durata del contatto e invasività;
- Indagini cliniche sperimentali più rigorose per dispositivi medici di classe III e impiantabili;
- Valutazione clinica sistematica dei dispositivi medici.

Da questo elenco delle principali novità del nuovo Regolamento si evince chiaramente che l'obiettivo principale degli enti regolatori è quello avere un sistema di tracciabilità efficiente ed aggiornato del percorso del DM in tutti gli ambiti dalla sperimentazione clinica all'immissione in commercio. Per raggiungere tale obiettivo è stato indispensabile l'introduzione di una nomenclatura europea dei DM tanto che nella riunione del 14 febbraio 2019 il MDCG ha deciso di riconoscere la Classificazione Nazionale dei Dispositivi Medici (CND), ideata dal Ministero della Salute italiano quale base per la realizzazione del nomenclatore EMDN per le sue peculiarità di struttura, finalità, fruibilità e metodologia di aggiornamento. La CND è risultata il punto di partenza per la definizione dell'*European Medical Device Nomenclature*, come definito nei Regolamenti (UE) 2017/745 (art. 26) e 2017/746 (art. 23). L'impiego della CND consente di avere una approfondita conoscenza di un settore costituito da numerosi prodotti, altamente eterogenei, tramite il loro raggruppamento in maniera omogenea in settori specifici, secondo criteri che consentano un confronto tra DM, appartenenti allo stesso segmento di clas-

sificazione, anche dal punto di vista economico. Permette, inoltre, di monitorare in maniera più efficace e rapida sia il consumo che l'uso dei DM con un'efficiente valutazione degli incidenti comparativamente per singole tipologie nell'ambito della vigilanza. La CND approvata con il decreto del 22 settembre 2005 è stata realizzata dai farmacisti del SSN. Tuttora il suo continuo aggiornamento è assicurato dal Comitato Tecnico Sanitario (sezione per i dispositivi medici, https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4446&area=dispositivi-medici&menu=vuoto), tra cui componenti ci sono anche farmacisti del SSN, che ha effettuato l'ultima revisione della CND col decreto ministeriale del 10 novembre 2021. Tenendo conto di tutti questi aspetti possiamo, pertanto, evidenziare il ruolo primario del Farmacista del SSN nella realizzazione e gestione della banca dati EUDAMED, della dispositivo-vigilanza nonché nella partecipazione alle riunioni dei Comitati Etici, in qualità di esperto di DM, e nella conduzione stessa delle sperimentazioni cliniche dei dispositivi medici. Considerando la necessità del fabbricante di effettuare studi clinici più rigorosi per i DM di classe III e impiantabili l'attività del farmacista ospedaliero ha acquisito ulteriore rilevanza soprattutto nella valutazione clinica del DM che nei prossimi anni subirà un incremento del numero degli studi clinici effettuati prima e dopo l'immissione in commercio con quest'ultimi di particolare importanza per la valutazione delle sue performance durante la fase di utilizzo in condizioni *real world*.

b) Il Regolamento (MDR) (UE) 745/2017 e la rete del Dispositivo-Vigilanza: la Regione Toscana

A. Garna, S. Asaro, J. Monzillo

Situazione attuale della attività di Dispositivo-Vigilanza a livello regionale

Nella Regione Toscana le attività di dispositivo-vigilanza sono attribuite al settore *Politiche del Farmaco e Dispositivi* all'interno della Struttura sovraordinata *Direzione Sanità, Welfare e Coesione Sociale*. Il riferimento normativo è costituito dalla DGRT 790/2016 (*Approvazione Sistema di Sorveglianza su farmaci, vaccini e dispositivi medici della Regione Toscana e assegnazione risorse*) modificata dalla DRGT 956/2016, al quale si rimanda per la definizione della struttura e dei compiti del Sistema suddetto. In questo quadro complesso ed in evoluzione, l'implementazione del nuovo Regolamento (UE) n. 745/2017, che a livello europeo e nazionale modifica in parte gli adempimenti previsti per gli attori coinvolti nelle attività di vigilanza, rende necessario costituire un patrimonio informativo condiviso che consenta di:

- diffondere adeguatamente e tempestivamente informazioni sugli eventi occorsi in ambito regionale alle Aziende Sanitarie;
- supportare l'adozione di provvedimenti appropriati e congruenti da parte della stazione appaltante regionale, ESTAR.

I soggetti costituenti la rete di dispositivo-vigilanza della regione Toscana sono i seguenti:

- Responsabile Regionale (RRV): Responsabile della Vigilanza, nominato della Regione;
- Referente Regionale (RR): Referente della Vigilanza, nominato dalla Regione;
- Responsabile Aziendale-Territoriale (RAV): Responsabile della Vigilanza Aziendale, nominato dal DG;
- Referenti Aziendali (RA): Referenti Aziendali della Vigilanza del Presidio Ospedaliero o Struttura Sanitaria di appartenenza, nominati dal DS aziendale;
- Operatore Sanitario (OS): colui che nell'esercizio delle sue funzioni rileva un evento correlato ad un DM;
- ESTAR: Stazione appaltante regionale.

Attività di trasmissione delle informazioni di dispositivo-vigilanza

A cura del settore *Politiche del Farmaco e Dispositivi* viene attualmente effettuata la diffusione alle Aziende Sanitarie di tutto le informazioni di sicurezza e degli *alert* pervenuti al Servizio Sanitario Regionale da parte del Ministero

della Salute. Quest'attività prevede che le Aziende Sanitarie interessate siano in grado di attestare all'Autorità competente e al Fabbricante sia l'avvenuto svolgimento di azioni correttive che implichino il richiamo di pazienti che il recepimento di comunicazioni di sicurezza riguardanti l'uso e la gestione del DM.

Il CRFT (Centro Regionale di Farmacovigilanza Territoriale) interagisce con le strutture sanitarie allo scopo di verificare la congruità e completezza delle segnalazioni e predispone un'apposita reportistica avente come oggetto le segnalazioni di dispositivo-vigilanza (incidenti e reclami). La produzione delle informazioni suddette, oltre a rispondere agli adempimenti normativi, ha il fine ulteriore di supportare ESTAR e gli utilizzatori, rispettivamente nella gestione dei contratti e nella appropriatezza d'uso dei dispositivi.

Struttura e significato dei report

ESTAR riceve le segnalazioni di reclamo dalle Aziende Sanitarie tramite l'applicativo *Help Desk*. Questo permette così al CRFT di visualizzare le segnalazioni inserite su *Dispovigilance* e i reclami presenti nell'applicativo *Help Desk* (ESTAR) ed elaborare i *report* che invia periodicamente alle Aziende Sanitarie e al RRV del Settore Politiche del Farmaco e dispositivi. I suddetti *report* servono anche come verifica di completezza (quali/quantitativa) delle segnalazioni.

Attività di segnalazione degli incidenti

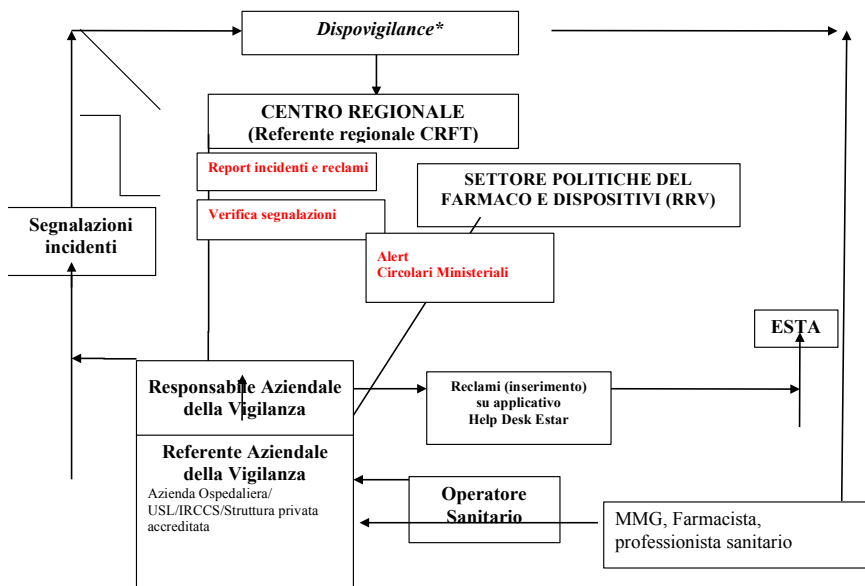
L'OS, in occasione di ogni incidente, anche potenziale, ha il compito di trasmettere la segnalazione (rapporto operatore) al Ministero della Salute (MdS) tramite l'applicativo *Dispovigilance*. Il RAV prende in carico la segnalazione ricevuta dall'OS e valuta la congruità dei dati, ne controlla la completezza e correttezza. Di seguito è riportata in tabella la rappresentazione schematica dei soggetti interessati con i vari ruoli.

Tabella 1

CHI SEGNA LA	A CHI SEGNALARE
Operatore sanitario operante in Azienda Ospedaliera/USL/IRCCS/Struttura privata accreditata	RADV dell'Azienda Ospedaliera/USL/IRCCS/Struttura privata accreditata che ne dà comunicazione al RADV territorialmente competente
MMG (Medico di Medicina Generale) o PLS (Pediatria di Libera Scelta)	Effettua la segnalazione autonomamente al Ministero della Salute dandone comunicazione al RADV competente territorialmente
Farmacista pubblico o privato	
Professionista sanitario non dipendente né convenzionato (Strutture Private autorizzate)	

Diagramma di flusso della dispositivo-vigilanza regionale toscana

Nel diagramma di flusso è rappresentata schematicamente la diffusione dei flussi informativi della dispositivo-vigilanza all'interno della Regione Toscana, così come strutturata nel presente documento.



* Sistema Informativo per la gestione degli incidenti che coinvolgono i Dispositivi Medici di Classe e IVD e per la generazione dei file XML da inviare alla banca europea EUDAMED.

Il Decreto ministeriale e la realtà toscana

Relativamente ai soggetti coinvolti nella rete di dispositivo-vigilanza individuati dal Decreto ministeriale (0091486-21/12/2021-DGDMF-MDS-A), la Regione Toscana si avvale di Responsabili Locali della Vigilanza (RLV) stratificati su due livelli. Infatti il RLV del territorio di competenza è aziendale, della singola struttura o presidio ospedaliero (RA) o di azienda USL (RAV) per l'assetto territoriale toscano di aziende Usl di AV. Le Aziende USL comprendono infatti più presidi collocati all'interno delle tre aree vaste: Centro, Nord Ovest, e Sud Est. Fanno eccezione le Aziende Ospedaliero-Universitarie nelle quali le due figure (RA e RAV) coincidono.

Il Decreto prevede inoltre la notifica automatica a RLV e RRV da parte del MdS, che permette di avere riscontro di avvenuta ricezione della segnalazione validata, consentendo in tal modo di tracciare questo passaggio. In una

rete in cui tutti i passaggi sono noti e tracciati, è auspicabile di potenziare ulteriormente l'interazione con il Mds, per ottenere la piena fruibilità del patrimonio informativo derivante dal contenuto delle segnalazioni archiviate, mediante un accesso alle informazioni relative a tutto il territorio nazionale e non solo a quello regionale, con anonimizzazione laddove la normativa lo richieda. In sostanza si tratterebbe di rendere accessibile anche alle singole aziende sanitarie le informazioni sugli eventi occorsi, mediante quindi una diversa profilazione ed un allargamento delle utenze ministeriali a tutte le aziende sanitarie toscane.

Infine, preso atto della complessità dei processi sopra descritti, e della loro progressiva attuazione, il Settore Politiche del Farmaco e Dispositivi ha attivato una casella di posta elettronica (e-mail: dm@regione.toscana.it) riservata a tutti gli operatori sanitari che intendano porre quesiti sulle modalità di applicazione nelle Aziende Sanitarie del nuovo Regolamento (MDR) (UE) 2017/745, con particolare riguardo all'ambito della dispositivo-vigilanza.

c) Esempi e sviluppi in Farmacia con i DM: RIAP – Registro Italiano Artroprotesi

D. Mamone, R. Sicuro

Registri dei Dispositivi Medici

Il nuovo Regolamento (UE) n. 745/2017 riguardante i Dispositivi Medici (DM) contiene uno specifico articolo dedicato ai Registri (art. 108), che spinge gli Stati membri ad incoraggiare l'istituzione di Registri e Banche Dati sui DM, al fine di favorire la valutazione indipendente della sicurezza e della prestazione a lungo termine dei DM e di garantire la tracciabilità dei DM impiantabili.

Attraverso i registri dei DM è pertanto possibile:

- Misurare l'efficacia dei DM in termini di sopravvivenza e richiamare tempestivamente i pazienti in caso di segnalazione di evento avverso;
- Guidare i chirurghi a scegliere quei DM più performanti, migliorando così le pratiche cliniche;
- Supportare le decisioni di amministratori, clinici e pazienti, fornendo dati sugli esiti a lungo termine e sul rapporto costo-efficacia;
- Avere indicazioni circa i fallimenti precoci e i potenziali danni per i pazienti;
- Evitare interventi inutili e potenzialmente dannosi per i pazienti ed economicamente gravosi per la sanità.

Registri dei Dispositivi Medici Impiantabili: il Registro Italiano Artroprotesi – RIAP

I DM per i quali la creazione di un registro acquisisce maggiore rilevanza sono i DM appartenenti alle classi di rischio più elevato e, in generale, i DM impiantabili.

DM A RISCHIO ELEVATO  **DM IMPIANTABILI**

Il numero di impianti di artroprotesi in Italia nel periodo 2001-2019 è cresciuto costantemente, con un incremento medio annuo del 4,2%. Solo nell'anno 2019 sono stati eseguiti 220.447 interventi di artroprotesi. Questo numero, già di per sé elevato, corrispondente ad un intervento ogni 2,4 minuti, è destinato a crescere ulteriormente in considerazione dell'aumento dell'aspettativa di vita e di una sempre migliore qualità di vita richiesta dai pazienti. È sulla base di queste due considerazioni che nell'anno 2006, il Ministero della Salute (Mds), mediante l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), ha avviato i lavori per

lo sviluppo del primo registro a carattere nazionale, il Registro Italiano delle Artroprotesi (RIAP), con i passaggi riportati in Figura 1.



Fig. 1 – Rappresentazione schematica dello sviluppo dei Registri di DM impiantabili nel corso degli anni dal 2006 al 2019.

Inizialmente il RIAP prevedeva di tracciare esclusivamente i DM utilizzati nell'ambito degli impianti di protesi di anca. Successive implementazioni hanno permesso anche di tracciare i DM relativi alla protesica di ginocchio e, negli ultimi anni, anche agli impianti di spalla e caviglia.

La necessità sempre maggiore di garantire la rintracciabilità dei DM e la pubblicazione del Regolamento (UE) n. 745/2017, nell'anno 2017, hanno poi favorito l'istituzione del Registro Italiano delle protesi Impiantabili (RIPI), che ha inglobato il RIAP e gli altri registri dedicati ai DM impiantabili già attivi, quali ad esempio il registro delle Protesi Mammarie (RNPM), e che comprenderà anche tutti i registri di prossima attuazione. A tal riguardo, a partire dall'anno 2019, l'ISS ha avviato i lavori per l'organizzazione di nuovi registri riguardanti i defibrillatori e pacemaker, le valvole cardiache e i neurostimolatori midollari per il trattamento del dolore cronico (Fig. 1).

RIAP: Pilastri

Il RIAP si basa sui seguenti 3 pilastri:

- 1) Struttura come federazione di registri regionali che possiedono una loro autonomia, ma sono coordinati a livello nazionale dall'ISS, che per le attività tecnico-scientifiche si avvale di un Comitato Scientifico (CS) istituito *ad hoc*;
- 2) Raccolta dati basata sull'utilizzo di alcune informazioni tratte dai flussi correnti (Schede di Dimissione Ospedaliera, SDO) integrate da alcune informazioni aggiuntive;

- 3) Organizzazione del Dizionario Riap-DM, una base di dati che contiene le informazioni necessarie all'identificazione e caratterizzazione del DM impiantato, alimentato dalla banca dati dei DM.
(<http://www.dati.salute.gov.it/dati/dettaglioDataset.jsp?menu=dati&idPag=16>).

RIAP: composizione del CS-RIAP

Il CS-RIAP è responsabile dello svolgimento delle attività tecnico-scientifiche del progetto RIAP ed è così costituito:

- Rappresentanti dell'Istituto Superiore di Sanità;
- Rappresentanti del Ministero della Salute;
- Rappresentanti delle Regioni;
- Rappresentanti della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT);
- Rappresentanti della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei servizi farmaceutici delle aziende sanitarie (SIFO);
- Rappresentanti dei fabbricanti;
- Rappresentanti dei pazienti;
- Segreteria.

RIAP: obiettivi

Gli obiettivi del RIAP sono i seguenti:

- Tenere sotto controllo costante l'uso degli impianti protesici attraverso una valutazione puntuale della loro performance (sorveglianza post-marketing);
- Tutelare la sicurezza dei pazienti, rintracciando tempestivamente coloro ai quali sia stato impiantato un dispositivo medico oggetto di richiamo dal mercato;
- Interagire con i Registri già attivi in altri Paesi.

Il Caso Protesi Metal on Metal (MoM)

In particolare, in relazione al secondo obiettivo sopra citato, l'istituzione del registro può agevolare le attività svolte dal farmacista ospedaliero e dalle altre figure professionali coinvolte nell'ambito dei percorsi riguardanti la dispositivo-vigilanza. Il caso delle protesi MoM può essere preso in considerazione come esempio di situazione in cui la presenza di un registro dedicato avrebbe potuto facilitare le operazioni legate ad un'azione di vigilanza. È dell'agosto 2010 la comunicazione del ritiro volontario da parte del fornitore dell'ASR™ Hip System, protesi di anca in lega di cromo – cobalto. Le motivazioni del ritiro risultano essere scollamenti delle componenti per dislocazione, per sensibilizzazione ai metalli rilasciati dalle protesi o per comparsa di dolore o tumefazioni periarticolari nei portatori di protesi che presentano anche difficoltà nella deambulazione.

descritto nel dossier tecnico. Nell'anno 2010 il fornitore decide di dichiarare la sospensione di utilizzo e il ritiro delle protesi. Gli operatori sanitari sono quindi invitati dal MdS a mettere in quarantena i DM e a segnalare eventuali incidenti ad essi correlati. Successivamente è richiesto, prima il censimento di tutti gli impianti di protesi PIP eseguiti a partire dall'anno 2001, poi la rendicontazione dei pazienti impiantati con le date degli interventi di espianto delle PIP e di reimpianto di nuova protesi mammaria.

La raccolta dati è stata eseguita mediante compilazione manuale della modulistica diffusa dal MdS con Ordinanza del 29 dicembre 2011 (Fig. 3). Anche in questo caso, risulta evidente che la presenza del registro RNPM avrebbe favorito lo svolgimento delle analisi richieste dal MdS, garantendo una più efficace trasmissione del dato fornito.



Fig. 3. – Rappresentazione schematica delle azioni intraprese dalle Autorità regolatorie per tracciare tutti i pazienti con protesi PIP.

Il Caso Protesi Allergan

Al caso PIP si affianca qualche anno più tardi il caso delle protesi Allergan, che segue un iter sovrapponibile a quello già descritto precedentemente.



Fig. 4 – Rappresentazione schematica delle azioni intraprese dalle Autorità regolatorie per tracciare tutti i pazienti con protesi Allergan ed eventuali eventi avverse.

Nell'anno 2019, infatti, non viene rinnovato il marchio CE degli espansori tissutali e delle protesi mammarie a superficie macro testurizzata tipo "BIOCELL" del fornitore Allergan. La ragione di tale provvedimento è attribuibile alla possibile associazione tra impianto del DM e sviluppo di linfoma anaplastico a grandi cellule, una rara forma di linfoma non-Hodgkin (Fig. 4).

Registro delle Protesi Mammarie - RNPM

È in questo contesto che si rafforza l'esigenza dell'istituzione di un Registro delle Protesi Mammarie che, attraverso l'archiviazione costante dei dati dei pazienti e dei relativi DM impiantati, assicuri la tracciabilità dei DM e potenzi la sicurezza dei pazienti. La raccolta dati nel RNPM è stata avviata effettivamente a partire da marzo 2019, nonostante l'istituzione del registro risalga ad un periodo precedente.

Riflessioni

Un registro, potenzialmente, permette di effettuare analisi accurate che riguardano le caratteristiche demografiche dei pazienti, i dati relativi alla pratica clinica, le caratteristiche dei DM. La condizione indispensabile, affinché tali analisi siano consolidate, risiede nella necessità di gestire registri a regime, implementati da tutti gli operatori coinvolti in maniera costante e continua. Solo in questo modo i dati derivanti dai registri potranno divenire strumenti importanti per tutti gli *stakeholder*.

d) La Sperimentazione Clinica e la Dispositivo-Vigilanza: il punto di vista e ruolo del Farmacista alla luce del nuovo regolamento sui DM

F. Vecchione

Il mondo dei dispositivi medici (DM) è vasto e complesso e mentre il farmaco ha un ciclo di vita molto lungo, quello dei DM è, al contrario, molto più breve in quanto l'innovazione tecnologica corre molto rapidamente. Si è quindi reso necessario aggiornare le normative precedenti che risalivano agli anni '90 e si è arrivati all'emanazione di questo Regolamento (UE) n. 745/2017, la cui applicazione, inizialmente prevista per il 26 maggio 2020, a causa della pandemia da Covid-19, è stata rinviata di un anno e fissata al 26 maggio 2021.

Il regolamento rappresenta quindi una revisione sostanziale delle precedenti direttive tenendo conto degli sviluppi del settore negli ultimi vent'anni. L'obiettivo è stato quello di garantire per i DM un quadro normativo solido, trasparente, prevedibile e sostenibile, idoneo a mantenere un livello elevato di sicurezza e di salute, favorendo nel contempo l'innovazione.

Il nuovo regolamento è molto più vasto, complesso e completo rispetto alle direttive precedenti basate sul nuovo approccio, ovvero la 93/42 sui Dispositivi medici e la 90/385 sui DM impiantabili attivi. Infatti, ha abbracciato tutta una serie di campi che prima non erano normati in quanto molti DM non esistevano, ad esempio basti pensare all'innovazione tecnologica in materia di nanomateriali o stampa 3D o di software medicali o necessitavano di una normativa più stringente.

Inoltre, il legislatore europeo ha ritenuto opportuno rafforzare ed ampliare alcuni elementi chiave, quali la supervisione degli organismi notificati, le procedure di valutazione della conformità, le indagini e la valutazione clinica, la vigilanza e la sorveglianza del mercato. Allo stesso tempo, ha anche introdotto nuove disposizioni che garantiscano maggiormente la tracciabilità dei dispositivi medici. Il nuovo regolamento si rivolge a diversi *stakeholder* quali: Stati membri, Autorità competenti, organismi notificati, operatori economici, ma quasi mai si rivolge agli operatori sanitari e alle aziende sanitarie, né delinea direttamente i compiti che quest'ultimi devono svolgere. Piuttosto, dai compiti e mansioni assegnate agli *stakeholders* principali si desume il ruolo e le attività che dovranno svolgere gli operatori sanitari. Per operatore sanitario si intende qualsiasi persona che svolga attività sanitarie e nello specifico utilizzi i DM in campo clinico, ovvero figure professionali quali il medico o l'infermiere, nonché il farmacista.

La gestione del DM all'interno delle strutture sanitarie (in termini di acquisto, accettazione, dispensazione, vigilanza e sperimentazione) non è semplice in quanto il mondo dei DM ha delle specificità e criticità che lo rendono difficile da governare, come eterogeneità dei prodotti, rapida obsolescenza, complessità tecnologica e variabilità degli impieghi clinici. Proprio per la complessità della materia, all'interno delle strutture sanitarie, è quindi necessaria la costituzione di un gruppo multidisciplinare, formato da diverse professionalità che contribuiscano, ognuna per le proprie competenze, alla corretta gestione del DM. In tale gruppo deve essere presente la Direzione Strategica Aziendale, il medico utilizzatore, l'infermiere, il provveditore, il responsabile del rischio clinico, l'ingegnere clinico, altri professionisti, tra cui sicuramente il farmacista.

Infatti, in questo contesto, il farmacista, con la sua competenza e conoscenza della materia, deve assumere un ruolo determinante e, per farlo, deve conoscere tutte la normativa sui DM, compreso il regolamento, sapere come applicarla e mantenersi sempre adeguatamente aggiornato. In particolare, analizzeremo l'importanza del farmacista nella sperimentazione dei DM e nella dispositivo-vigilanza.

Una delle innovazioni del Regolamento (UE) n. 745/2017 è il Capo VI, "*Valutazione clinica e indagini cliniche*", perché per prima volta viene raccolto in un unico capitolo tutto ciò che riguarda la sperimentazione dei DM. In precedenza, non esisteva una normativa univoca sulla sperimentazione clinica ma era molto frammentata e di volta in volta venivano emanati nuovi decreti legislativi o nuove circolari ministeriali. Inoltre, in alcuni casi la normativa non era nemmeno ben definita, tant'è vero che laddove non vi era una regola specifica ci si rifaceva alla normativa sui farmaci. Infatti, mentre la legislazione sulla sperimentazione di un nuovo farmaco è sempre stata molto completa, lo stesso non si poteva affermare per gli aspetti regolatori sui DM. Quindi, il nuovo regolamento ha introdotto sostanziali novità andando a normare un campo in precedenza molto lacunoso. Il farmacista in questo settore può dare il suo notevole contributo. Innanzitutto, sarebbe auspicabile, proprio per la peculiarità dei DM e per la complessità della materia normativa, la presenza di un farmacista esperto in DM sia nella segreteria dei Comitati Etici che nella composizione del Comitato Etico stesso. Infatti, la nuova normativa sulla sperimentazione dei DM, pur ricalcando strettamente quella del farmaco, si differisce proprio per le peculiarità e caratteristiche dei DM. Questi innanzitutto appartengono a classi di rischio diverse per cui la tipologia di sperimentazione è variegata. Inoltre, non si parla di fasi, ma di sperimentazione pre- e post-marketing. Inoltre, per i DM sono applicabili altri concetti, tra cui il principio di equivalenza che consente, a determinate condizioni, di non

effettuare la sperimentazione clinica ma di potersi avvalere della sperimentazione effettuata su DM considerati "equivalenti". Per cui è indispensabile la conoscenza della normativa sui DM e saperla applicare ed in questo campo il farmacista deve far valere la propria cultura ed esperienza.

Non dobbiamo dimenticare che la prima innovazione nella sperimentazione dei DM è rappresentata dal Decreto 8 febbraio 2013 ("*Criteri per la funzione e la composizione dei comitati etici*" – *Gazzetta Ufficiale* n. 96 del 24 aprile 2013), dove per la prima volta sono state inserite nella composizione dei comitati etici, due figure che si occupano prettamente di DM: un esperto in dispositivi medici e un ingegnere clinico o altra figura professionale qualificata (art. 2 comma 5, lett. *n-o*). Ma la figura di "esperto in DM" non è però stata definita, tanto che in molti comitati etici tale ruolo è svolto da direttori sanitari o da ingegneri o da clinici, ma anche da farmacisti ospedalieri. È auspicabile, perciò, che in un futuro non lontano, la voce "esperto in DM" possa essere modificata in "farmacista esperto in DM".

Altro capitolo importante del nuovo Regolamento è rappresentato dal Capo VII: "La sorveglianza post-commercializzazione, vigilanza e sorveglianza del mercato". Tale capo è diviso in tre sezioni: gli articoli dall'83 all'86 sono rivolti esclusivamente al fabbricante, quelli dall'87 al 92 sono rivolti contemporaneamente al fabbricante e alle Autorità competenti, ed infine gli articoli dal 93 al 100 riguardano solo le Autorità competenti. Anche se non espressamente rivolto alla figura dell'operatore sanitario, viene illustrato tutto quanto debba essere svolto dagli *stakeholders* in termini di vigilanza e sorveglianza del mercato e quindi indirettamente anche dagli operatori sanitari.

La Legge del 22 aprile 2021, n. 53, delega al Governo il recepimento delle direttive europee e l'adeguamento delle normative nazionali ai nuovi Regolamenti. Infatti, importante ai fini della dispositivo-vigilanza è la Circolare dell'8 luglio 2021 in cui il Ministero della Salute riconosce il ruolo chiave che hanno gli operatori sanitari nel complesso sistema di vigilanza ai fini della segnalazione di incidenti e delinea e definisce i compiti e le azioni da svolgere. Ma il sistema "vigilanza" consiste nel monitoraggio del DM in tutte le fasi del suo ciclo vitale e non è si limita solo alla stretta segnalazione dell'incidente ma piuttosto a una serie di attività che servono a prevenire l'incidente, evitare che, qualora sia già avvenuto, lo stesso si ripeta, e si prefigge l'obiettivo di migliorare il livello di protezione e di sicurezza dei pazienti, degli utilizzatori e di altre figure coinvolte. Tale obiettivo è raggiungibile attraverso l'impegno e la collaborazione di tutti gli attori. Anche in questo caso la figura del farmacista deve essere centrale ed è importante che conosca le normative in modo tale che si faccia promotore affinché, all'interno dell'azienda sanitaria, vengano adottate una serie di attività volte a far sì che il dispositivo venga gestito nel migliore dei modi.

Innanzitutto, i DM devono essere acquistati secondo le necessità degli utilizzatori e per fare ciò occorre effettuare una corretta stesura del capitolo tecnico. Bisogna poi eseguire una corretta vigilanza in fase di valutazione tecnica e di accettazione dei prodotti. Infine, è indispensabile effettuare formazione affinché i DM vengano impiegati secondo le indicazioni d'uso e le istruzioni fornite dal fabbricante, oltre che ad essere installati e mantenuti correttamente.

Quindi una giusta e valida dispositivo-vigilanza si attua attraverso un'adeguata **formazione e informazione** del personale perché solo così si può arrivare alla **prevenzione** che porta alla riduzione del rischio. Ruolo importante in tutta questa serie di attività è quello del referente della dispositivo-vigilanza, figura introdotta dalla Circolare Ministeriale del 2004, ma anche in questo caso non viene definita la figura professionale che debba svolgere tale funzione, anche se la circolare riporta "preferibilmente lo stesso responsabile individuato per la farmacovigilanza". Sicuramente, data la peculiarità ed eterogeneità dei dispositivi medici, tale ruolo può e deve essere sicuramente ricoperto anche da un farmacista esperto in DM, lavorando in collaborazione con altri *stakeholders*.

In conclusione, si può affermare che il farmacista ha competenze, conoscenze ed esperienza nel campo del DM. Ricordando però le parole di *Socrate* "Esiste un solo bene, la conoscenza, ed un solo male, l'ignoranza", risulta fondamentale la formazione ed il continuo aggiornamento a studiare in questo settore. Occorre, però, fare di più affinché al farmacista ospedaliero venga riconosciuto, a tutti i livelli, il valore e le capacità in termini di conoscenza e gestione clinico-regolatoria ed economico dei DM. In questo campo, SIFO (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera) è molto attiva. Infatti ha istituito diverse Aree scientifico culturali, tra cui quelle dedicate ai DM, alla dispositivo-vigilanza, alla sperimentazione clinica, alla legislazione, al rischio clinico; inoltre promuove attività di aggiornamento, formazione e ricerca scientifica, organizza riunioni e congressi; incentiva ed avvia collaborazioni con il Ministero della Salute, le Regioni, le Aziende Sanitarie e altri organismi e istituzioni sanitarie pubbliche; collabora allo studio di norme utili a migliorare la posizione professionale e giuridica del farmacista ospedaliero in tutti i campi, compreso quello dei DM.

e) Esempi di studi clinici con DM valutati dal Comitato Etico Regionale Marche: possibile ruolo fondamentale del Farmacista del SSN

V. Cola

Negli ultimi anni sono stati valutati diversi studi con DM dal Comitato Etico Regionale Marche (CERM), in cui è stato coinvolto il farmacista ospedaliero, in qualità di componente che ha svolto un ruolo primario nel miglioramento del disegno degli studi sperimentali. La sinossi di esempi di studi clinici con DM, riportati di seguito, sono una semplice dimostrazione del potenziale ruolo essenziale del farmacista nelle sperimentazioni cliniche con DM anche in virtù dei Regolamenti Europei 2017/745 e 2017/746.

1) Sinossi dello studio “Registro sulla Sorveglianza dei Dispositivi Medici” (PSR) Versione 9.0 del 19 maggio 2020

Lo studio si basa sull'impiego di un registro post-marketing attivo, incentrato sul paziente, con un disegno estensibile che consente di aggiungere dispositivi medici (DM) dopo il rilascio sul mercato. I pazienti sono arruolati e seguiti in accordo alla pratica clinica standard del loro centro di cura.

Procedure dello Studio e Valutazioni

Il PSR è una piattaforma di registro osservazionale destinata a raccogliere dati associati alla pratica clinica di routine, come ad esempio dati demografici, storia medico-clinica, informazioni sulla procedura, stato del paziente, eventi avversi, misure di esito, anomalie del dispositivo.

La valutazione di tale studio è stata affidata ad alcuni componenti del comitato etico, tra cui il farmacista, in qualità di esperto di DM, che ha determinato la sospensione dello studio dal momento che ha espresso le seguenti osservazioni da richiedere allo Sponsor:

- indicare le tipologie di DM della ditta fornitrice che saranno individuate per l'inserimento nei registri (indicare codice/riferimenti della ditta);
- verificare se il DM è impiegato presso l'azienda ospedaliera (conto deposito temporaneo), aspetto di competenza del farmacista;
- verificare se necessario il coinvolgimento della farmacia nell'inserire i dati anagrafici del DM (controllo dei DM utilizzati), aspetto di competenza del farmacista;
- indicare quali sono i dati e gli indicatori che saranno riportati nel registro (competenza tecnica del farmacista esperto in DM), aspetto di competenza del farmacista;

- indicare la procedura di segnalazione degli incidenti e se i rapporti periodici sulla sicurezza possano essere inviati al Ministero della Salute.

Gli obiettivi dello studio indicati dallo Sponsor sono di sicurezza ed efficacia che di sorveglianza post-marketing del DM, creando una certa difficoltà nella sua valutazione.

Considerando infatti i seguenti obiettivi:

- Fornire una valutazione continua e rapporti periodici sulla sicurezza e sull'efficacia dei DM rilasciati in commercio e utilizzati secondo la loro indicazione d'uso;
- Ottenere informazioni sulla prestazione e sicurezza nel "mondo reale" da una rete globale di ospedali, ambulatori e operatori clinici intesi a rappresentare la gamma degli ambienti clinici in cui sono utilizzati i DM;
- Condurre attività di sorveglianza post-immissione in commercio e studi post-approvazione e regolati dai governi locali, o che sono condotti per adempiere alle richieste delle Autorità governative e/o regolatorie;
- Ottenere evidenze cliniche per guidare lo sviluppo e il miglioramento di dispositivi medici, terapie, linee guida per i dispositivi e servizi/soluzioni per i pazienti;
- Fornire dati clinici a sostegno della ricerca sull'economia sanitaria e sugli esiti clinici;
- Identificare guasti ai dispositivi, gli andamenti degli eventi avversi/o evento avverso.

Ulteriori obiettivi da considerare sono che il registro può fungere da sorgente continua di dati relativamente alle prestazioni dei prodotti, alla sicurezza del paziente e agli esiti clinici, associati all'uso di dispositivi medici già in commercio, e permettere di:

- Identificare guasti ai dispositivi, gli andamenti degli eventi avversi / o evento avverso;
- Caratterizzare gli esiti dei pazienti;
- Caratterizzare le modalità di utilizzo dei DM;
- Caratterizzare indicatori predittivi della prestazione e dell'efficacia;
- Identificare i potenziali segnali riguardanti la comparsa di problemi prestazionali.

Il CERM ha approvato lo studio evidenziando però che il PSR-APV è un registro per la raccolta di dati sull'utilizzo di DM in uso nella pratica clinica a prescindere dall'adozione del PSR da parte delle strutture ma è importante sottolineare che il PSR-APV non fornisce risultati di sicurezza ed efficacia dei DM nella pratica clinica, ma rappresenta solo una fonte di dati per condurre opportuni studi clinici di "sicurezza ed efficacia" sui DM.

2) Sinossi dello studio “Indagine Clinica Randomizzata di Non Inferiorità dei Sistemi CRT-DX rispetto ai Sistemi CRT-D”

La frequenza cardiaca a riposo è fortemente associata ad episodi di peggioramento dell'insufficienza cardiaca e a mortalità. I dispositivi attuali per la risincronizzazione cardiaca (CRT-D) normalmente forniscono modalità di pacing sequenziale atrioventricolare durante la risincronizzazione, ma la migliore strategia di programmazione della stimolazione non è chiara. Da un lato potrebbe essere presa in considerazione una frequenza basale da 50 a 70 bpm (possibilmente con una funzione di risposta in frequenza) per l'aumento della dose della terapia, in particolare per i betabloccanti; d'altra parte, l'aumento della frequenza di stimolazione potrebbe ridurre parzialmente i benefici derivanti dalla risincronizzazione, riducendo i tempi di riempimento e riserva contrattile. L'indagine Pegasus è l'unico studio randomizzato di grandi dimensioni che confronta DDD con frequenza basale a 70 bpm con DDD(R) a 40 bpm. I risultati non hanno mostrato differenze negli endpoint dell'indagine, inclusi mortalità e ospedalizzazione da insufficienza cardiaca. Questi risultati supporterebbero l'uso di un dispositivo che implementa sia una funzione CRT sia un catetere singolo ventricolare destro con un dipoloatriale (sistema CRT-DX). Questo sistema è in grado di monitorare la stimolazione ventricolare e la risincronizzazione dopo il rilevamento atriale, anche se non può fornire un supporto di stimolazione atriale. Pertanto, sarebbe importante valutare se tale limitazione è controbilanciata da benefici come un ridotto numero di cateteri necessari con la conseguente semplificazione delle procedure di impianto e minor rischio di complicazioni. L'obiettivo dell'indagine è pertanto determinare se il supporto di stimolazione atriale sia realmente necessario nel sottogruppo di pazienti con indicazione CRT-D e nessuna evidenza di disfunzione sinusale in terapia ottimale. L'indagine propone di valutare l'ipotesi che un sistema CRT-DX non sia inferiore a un sistema CRT-D convenzionale in questa classe di soggetti. Lo studio è stato presentato come multicentrico prospettico interventistico di non inferiorità *No Profit*. Le criticità riscontrate in questo studio, approvato dal CERM, sono state la presentazione di documentazione tecnica non completa, la necessità di verificare il numero degli impianti previsti nello studio con il numero aggiudicato in gara ma soprattutto considerare se accettare tale studio come *No Profit*. La conduzione dello studio non ha previsto in alcun modo il coinvolgimento del farmacista che potrebbe invece essere elemento terzo per un monitoraggio corretto e trasparente.

3) Sinossi dello studio “Ablazione con Vapore per Lesioni Tumorali Localizzate nel Polmone: Studio Clinico Prospettico Multicentrico di Fattibilità del Trattamento Definitivo (Vaporized)”

Il trattamento d'elezione del tumore polmonare ai primi stadi è l'intervento chirurgico. Tuttavia, molti pazienti presentano comorbidità significative che determinano l'inoperabilità. Inoltre, molti pazienti presentano un rischio elevato all'intervento chirurgico, ad esempio per malattia multifocale, ricorrente, opacità maligne a vetro smerigliato, e spesso presenza di metastasi polmonari. Benché questi pazienti possano trarre beneficio da una resezione circoscritta, per diversi motivi tale procedura è loro preclusa.

La radioterapia stereotassica corporea (SBRT) è considerata una possibile alternativa per alcuni pazienti inoperabili. In alcuni pazienti la SBRT causa effetti collaterali tossici significativi e comporta un elevato impegno temporale, dovuto alla preparazione e alla suddivisione delle diverse frazioni su più giorni. Inoltre, la SBRT richiede un significativo investimento economico per l'acquisto dell'attrezzatura e la formazione del personale, che risulta proibitivo per numerosi centri ospedalieri. L'ablazione con vapore in broncoscopia potrebbe rappresentare uno strumento sicuro ed efficace per l'ablazione di lesioni polmonari mediante una procedura rapida, semplice e dal costo contenuto. Questo trattamento broncoscopico ha un impatto minimo per il paziente e potrebbe essere il trattamento d'elezione per pazienti con malattia inoperabile, ricorrente o multifocale, come il tumore al polmone, o affetti da enfisema. Il prodotto, nell'applicazione prevista dalle indicazioni d'uso per il trattamento dell'enfisema, ha ricevuto il marchio CE da BSI (CE 661757) nel marzo 2017. Tale tecnologia trova ora impiego nell'ablazione di lesioni polmonari. L'analisi preclinica e clinica di fattibilità sembra indicare questo metodo come una soluzione sicura ed efficiente per la rimozione di lesioni polmonari per via broncoscopica tanto da suggerire l'esecuzione di ulteriori valutazioni cliniche e per questo è stato sottoposto tale studio al comitato etico CERM.

Il DM oggetto dello studio è il BTVA-C SYSTEM che è costituito da tre elementi principali BTVA-C generator, BTVA-C water line kit e BTVA-C catheter, forniti dallo sponsor che ha accertato la compatibilità di questi solo in un paio di videobroncospi olympus. Il farmacista, purtroppo, non è stato coinvolto nella gestione logistica e di tracciabilità ed è un peccato perché avrebbe potuto offrire un supporto fattivo nell'esecuzione dello studio e nel *follow up* dei pazienti in termini di insorgenza di effetti avversi e collaterali.

f) Esempi di attività di formazione nella Regione Veneto: dall'ECM al Corso Universitario *post lauream*

V. Lolli, M.C. Giron

Nel 2021 la Segreteria Regionale del Veneto - SIFO si è fatta carico delle istanze presentate da alcuni soci riguardo la necessità di formazione sulle novità introdotte dall'entrata in vigore nel mese di maggio del nuovo Regolamento Europeo sui Dispositivi Medici (DM). L'articolazione dei vari capitoli e la complessità degli argomenti trattati dalla normativa risultava assai difficile da interpretare in funzione delle vaste categorie di DM, anche per gli addetti ai lavori. L'applicazione del nuovo regolamento nella stesura dei capitolati di gara o nella valutazione della relativa documentazione oppure nella gestione di istanze per studi clinici determinava diversi dubbi interpretativi e la nascita di un'ampia varietà di quesiti inerenti alla corretta applicazione del testo a cui spesso non si trovava una facile risposta applicativa, come, ad esempio, per quanto riguarda la classificazione, la tracciabilità e la valutazione della conformità.

A titolo esemplificativo è stato proposto l'approfondimento dei seguenti argomenti o quesiti:

- 1) *Definizioni* (art. 2): quali sono le novità più importanti introdotte nelle definizioni. Classificazione dei Dispositivi e regole di Classificazione: cosa cambia (Allegato VIII).
- 2) *Tracciabilità dei DM* mediante utilizzo dell'obbligatorio numero di identificazione unico (UDI). Scadenze per applicazione dell'UDI sull'etichetta per le diverse classi di DM (classe III, classe IIb, IIa, I). Controlli da eseguire a cura delle Aziende Sanitarie. Gli operatori sanitari devono registrare in entrata il codice UDI. Gestione operativa dei dm con codice UDI (es. per classe III e impiantabili). Banca dati UDI consultabile dagli operatori sanitari?
- 3) Come cambiano le *procedure di valutazione della conformità* applicabili per ciascuna classe di rischio dei dispositivi medici ai sensi dell'art. 52 dell'MDR (Allegato IV e Allegato V)?
- 4) La documentazione tecnica in sede di gara da richiedere a cura delle Amministrazioni acquirenti: cosa chiedere di "nuovo" nei capitolati di gara? Ad esempio, a seguito della maggiore produzione di evidenza clinica (artt. 61-82) cosa pretendere dai fabbricanti per le valutazioni in sede di gara?
- 5) Ancora, il nuovo regolamento introduce una nuova figura in capo al Fabbricante responsabile del rispetto della normativa (art. 15). I capitolati di gara a partire dal 27 maggio 2021 devono tenere conto del rispetto della normativa?

- 5) Rafforzamento del sistema di vigilanza e sorveglianza post-commercializzazione. Cosa cambia per gli operatori sanitari in ambito di dispositivo-vigilanza. Nuove definizioni di incidente e incidente grave. Come segnalare? Nuova modulistica? Cosa cambia per i Fabbrikanti, mandatarî e importatori?
- 6) Il periodo di transizione e le date di applicazione. Come considerare le disposizioni transitorie (art. 120)?

Partendo da questi spunti, con il contributo non condizionato di due aziende venete, la Santex e la Clinilab, siamo riusciti non senza difficoltà, a mettere insieme un gruppo di colleghi e di consulenti esperti e competenti al fine di illustrare la nuova normativa regolatoria e cercare risposte agli espressi bisogni formativi, organizzando un corso webinar ECM, con patrocinio SIFO, con i seguenti interventi.

- Alessia Lazzaro, Vincenzo Lolli, *Introduzione*
- Antonella Garna, *Introduzione generale: il nuovo regolamento*
- Filomena Vecchione, *La sperimentazione clinica*
- Daniela Minella, *La vigilanza sui dispositivi medici*
- Roberta Marcoaldi, *Organismi notificati*
- Cecilia Giron, *Il nuovo regolamento europeo dei DM: innovazione e sicurezza terapeutica*
- Mauro Crosato, *Fabbrikanti e operatori economici tra regole, concorrenza e mercato*
- Riccardo Dainese, *Aspetti cogenti e regolamentari nella supply chain. Identificazione e rintracciabilità, vigilanza e sorveglianza del mercato*

In particolare, la registrazione delle relazioni, effettuate dai dirigenti degli enti regolatori Ministero della Salute ed Istituto Superiore della Sanità, sono state rese disponibili a richiesta ai soci SIFO iscritti al webinar. Inoltre, è stato divulgata la presenza e la disponibilità di un *social forum* nell'area riservata del sito Sifoweb, creato dal gruppo di lavoro dell'area DM – SIFO negli anni passati, come utile strumento di comunicazione, informazione e discussione che dovrebbe essere rilanciato da colleghi referenti sia per una corretta gestione ma soprattutto per stimolare interazioni proficue fra tutti i soci professionalmente interessati. Questo permetterebbe di raccogliere elementi utili per l'approfondimento e la comprensione degli argomenti trattati nel nuovo Regolamento Europeo che solo con l'applicazione sul campo e l'esperienza lavorativa può trovare un giusto e completo significato ed inquadramento.

Altra importante attività di aggiornamento viene svolta presso il Dipartimento di Scienze del Farmaco dell'Università di Padova, con il **Corso di Alta Formazione post lauream in Dispositivi Medici**, istituito nel 2010, a cadenza di solito biennale, e coordinato dalla Prof.ssa Maria Cecilia Giron, in collaborazione con la Dott.ssa Giovanna Scroccaro e Dott.ssa Rita Mottola (Direzione Farmaceutico, protesica, dispositivi medici - Regione Veneto), Dott. An-

gelo Palozzo (IOV), Dott.ssa Francesca Venturini (Azienda Ospedaliera di Padova), Dott.ssa Roberta Rampazzo (ULSS 5 Polesana, Regione veneto) Prof. Nicola Realdon (Università di Padova) e tanti altri colleghi coinvolti nella gestione, vigilanza e sperimentazione dei DM in tutta Italia.

Il corso è stato progettato al fine di fornire conoscenze specifiche nel settore dei DM di impiego generale e specialistico a farmacisti, medici e a laureati in discipline sanitarie o biomediche o economico-regolatorie coinvolti nella gestione dei DM in strutture ospedaliere o nel mondo dell'industria.

Gli strumenti operativi che il corso si propone di offrire a chi opera nel settore dei Dispositivi Medici sono finalizzati alla loro corretta valutazione, selezione, informazione e utilizzo nel rispetto della normativa vigente e delle esigenze cliniche dei pazienti. I discenti che si iscrivono al Corso hanno l'opportunità di acquisire i concetti di base della normativa relativa a tutto il settore dei DM (definizioni, classi di rischio, norme tecniche e conformità dei DM ai requisiti essenziali, organismi notificati, certificazioni, modalità di sperimentazione clinica etc.), e di approfondire l'evoluzione della normativa.

Durante il Corso sono forniti i concetti generali relativamente ai rischi connessi all'utilizzo dei DM (analisi del rischio, attività di vigilanza a livello nazionale con applicazioni regionali e locali), alla valutazione clinica, alla classificazione dei DM e al sistema di classificazione dei DM (gestione del software e suo utilizzo) nonché all'attività di *Health Technology Assessment* con particolare riferimento al ruolo delle Commissioni Ospedaliere, di Area vasta e Regionali). L'approfondimento di questi argomenti permette di acquisire gli strumenti necessari per la stesura dei capitolati di gara, la gestione ospedaliera, il monitoraggio dei consumi ed il processo di approvvigionamento e conservazione dei DM. Ampio spazio è inoltre dedicato all'approfondimento delle caratteristiche ed impiego dei DM specialistici, grazie a sessioni di approfondimento con professionisti clinico sanitari. I principali argomenti che sono affrontati durante il Corso relativi al mondo dei DM grazie agli insegnamenti tenuti dai docenti universitari e da esperti del settore sono:

- *Normativa attuale alla luce del nuovo Regolamento Europeo*
- *Rischio Clinico e Dispositivo-vigilanza*
- *Health Technology Assessment*
- *Sperimentazione clinica, uso compassionevole ed uso off-label*
- *Gestione logistica ed approvvigionamento dei DM*
- *DM innovativi*
- *Focus di approfondimento per alcune categorie di DM impiegati in anestesia e rianimazione, ortopedia, cardiologia, cardiocirurgia, chirurgia generale e laparoscopica, neurochirurgia, otorinolaringoiatria, patologie tumorali, diagnostica clinica ed in specifiche medicazioni.*

Le lezioni sono tenute una volta al mese in presenza (e, solo in caso di emergenza sanitaria, online su piattaforma zoom), dal giovedì pomeriggio al sabato mattina da docenti universitari, esperti e dirigenti di Organi Regolatori Nazionali e Regionali, Società Scientifiche ed Industrie del Settore. È necessaria la frequenza di almeno il 70% delle lezioni del corso per essere ammessi all'esame finale che consiste nella preparazione ed esposizione di una presentazione Power Point volta ad approfondire argomenti affrontati durante il corso o aspetti regolatori, gestionali, economici, o clinico-terapeutici di uno o più DM.

Il superamento dell'esame finale attribuisce 10 crediti formativi universitari (CFU). A norma del Programma di Educazione Continua in Medicina, i partecipanti al corso sono esonerati dall'acquisire i crediti formativi E.C.M. per l'anno solare in cui è stato frequentato il corso. Inoltre, il corso costituisce un titolo valutabile nei concorsi e prove di ammissione (ad es. Master, Corsi di Perfezionamento, Scuole di Specializzazione etc.).

Fino ad oggi, sono state realizzate cinque edizioni del Corso che hanno ottenuto un ampio successo in termini di numero di iscritti che ricaduta in ambito lavorativo per i partecipanti. In questo momento è in corso la preparazione della nuova edizione il cui bando sarà pubblicizzato il prossimo autunno 2022.

7. La Sperimentazione Clinica con Galenici e Radiofarmaci e il Regolamento (UE) n. 536/2014: prospettive e criticità a confronto

P. Minghetti, M. Santimaria

1. Percorsi terapeutici alternativi alla somministrazione di medicinali industriali dotati di AIC

Tutti i medicinali industriali, per essere immessi in commercio, necessitano di un'autorizzazione preventiva volta ad assicurarne la qualità, l'efficacia e la sicurezza. A seguito di una procedura di valutazione, che può essere centralizzata se il medicinale soddisfa i requisiti previsti dal Regolamento (UE) n. 726/2004 o decentrata o di mutuo riconoscimento o nazionale se rientra nel campo di applicazione della Direttiva 2001/83/CE, l'agenzia europea o nazionale, in caso di esito positivo, procede al rilascio dell'AIC. Tale autorizzazione costituisce una garanzia di tutela per la salute pubblica, pertanto, il medico è tenuto a prescrivere in via prioritaria medicinali industriali nell'ambito delle condizioni approvate in sede di autorizzazione e riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e nel Foglietto Illustrativo.

Tuttavia, se per determinate ragioni il medico ravvisi che i medicinali con AIC non rappresentano una scelta terapeutica ottimale egli ha a disposizione diversi altri approcci terapeutici per trattare i propri pazienti (Fig. 1).

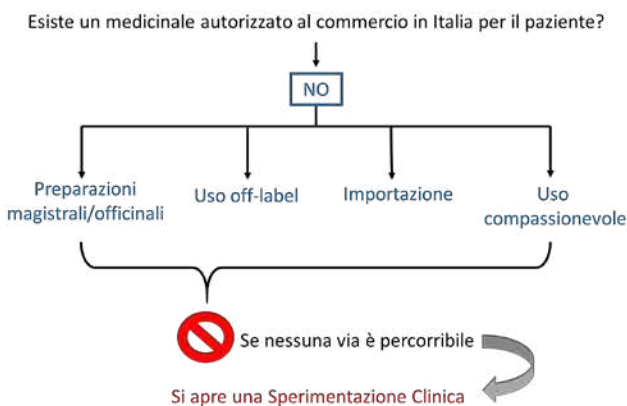


Fig. 1 – Possibili approcci terapeutici utilizzabili dal medico.

Un'opzione è rappresentata dalle preparazioni *magistrali* ed officinali, definite dalla Direttiva comunitaria del 2001 recepita nel diritto interno italiano dal D.Lgs. n. 219/2006. Le preparazioni magistrali sono "medicinali preparati in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente" (art. 3, D.Lgs. n. 219/06). Esclusi dal campo di applicazione di tale provvedimento normativo, questi prodotti sono disciplinati a livello nazionale dal Testo Unico delle Leggi Sanitarie del 1934 (Regio Decreto 27 luglio 1934 n. 1265) e dal relativo regolamento promulgato dal Regio Decreto 30 settembre 1938, n. 1706, nonché dall'art. 5 della Legge n. 94/98 (c.d. Legge Di Bella). Il medico è legittimato a prescrivere, e di conseguenza il farmacista può allestire, principi attivi descritti nelle farmacopee dei Paesi dell'Unione Europea o contenuti in medicinali prodotti industrialmente di cui è autorizzato il commercio in Italia o in altro Paese dell'Unione Europea oppure principi attivi contenuti in medicinali la cui autorizzazione all'immissione in commercio sia stata revocata o non confermata per motivi non correlati alla sicurezza di impiego. Se il medicinale è somministrato per via orale, la preparazione magistrale può includere, oltre ai principi attivi appena menzionati, anche quelli presenti in prodotti non farmaceutici per uso orale, regolarmente in commercio nei Paesi dell'Unione Europea (es. integratori alimentari); la prescrizione di preparazioni magistrali per uso esterno può includere principi attivi contenuti in prodotti cosmetici regolarmente in commercio in detti Paesi. Nel caso in cui questi medicinali vengano prescritti per indicazioni terapeutiche che esulano da quelle stabilite in sede autorizzativa per i prodotti industriali, il medico è tenuto a procedere ad un'assunzione di responsabilità nonché all'ottenimento del consenso informato del paziente prima di avviare la terapia.

La normativa non preclude la possibilità di un intervento restrittivo con divieti e limitazioni da parte del Ministero della Salute nel caso in cui vi sia un valido sospetto che la salute pubblica possa essere compromessa.

I *preparati officinali* sono medicinali allestiti in farmacia in base alle indicazioni della Farmacopea, sia essa nazionale o europea, per le quali non è prevista una ricetta medica ai fini della loro preparazione.

Il farmacista procede all'allestimento di preparati magistrali o officinali osservando le Norme di Buona Preparazione dei Medicinali in Farmacia (NBP) riportate nella vigente edizione di Farmacopea Ufficiale (FU, XII ed.). Nel caso di radiofarmaci, si attiene alle specifiche NBP in Medicina Nucleare che individuano il medico nucleare quale responsabile dell'attività di preparazione gestita, in tal caso, dalla struttura di medicina nucleare e non dalla farmacia.

Qualora non vi sia la possibilità di allestire determinate preparazioni magistrali, l'art. 5 del D.Lgs. n. 219/2006 prevede la possibilità che questi medicinali vengano prodotti industrialmente, anche se privi di AIC, su richiesta

scritta e non sollecitata del medico, il quale si impegna a utilizzarli su un determinato paziente sotto la sua diretta responsabilità. Per quanto attiene ai principi attivi utilizzabili, sono applicati gli stessi precetti menzionati in precedenza ed esposti all'art. 5 della Legge n. 94 del 1998.

In tal caso, la qualità dei medicinali è garantita dal rilascio dell'autorizzazione alla produzione (AP) da parte dell'Autorità competente, che attesta una produzione industriale conforme alle Norme di Buona Fabbricazione (*Good Manufacturing Practise*, GMP) mentre efficacia e sicurezza rimangono in capo al medico prescrittore.

Un'altra possibilità consiste nella prescrizione *off label* dei medicinali industriali qualora non siano disponibili trattamenti approvati e indicati per un determinato paziente. Infatti il medico, nel prescrivere un medicinale industriale deve attenersi alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dall'Autorità competente. Tuttavia, in singoli casi, può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata. Tale pratica è ammissibile qualora il medico ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale (art. 3, Legge n. 94 del 1998). Tuttavia, è fatto divieto al medico curante di impiegare un medicinale industriale per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata qualora per tale indicazione non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazione clinica di Fase II (art. 2, comma 348, Legge 24 dicembre 2007, n. 244).

Se il medicinale industriale ideale per il trattamento del paziente fosse commercializzato in un Paese europeo con una regolare AIC ma non in Italia, il medico può procedere alla sua importazione, ai sensi del D.M. 11 febbraio 1997 in seguito modificato dal D.M. 31 gennaio 2006. È possibile importare un medicinale nel caso in cui non vi sia una valida alternativa terapeutica disponibile e per un trattamento non superiore ai 90 giorni. Per tale procedura, è richiesta l'assunzione di responsabilità da parte del medico curante nonché l'ottenimento del consenso informato da parte del paziente.

Per i pazienti affetti da malattie rare o patologie che li pongono in pericolo di vita, il D.M. 7 settembre 2017 prevede che un medicinale in fase di sperimentazione clinica venga richiesto all'azienda produttrice sulla base di un protocollo approvato dal Comitato Etico e notificato al Ministero della Salute.

L'autorizzazione all'uso del medicinale viene rilasciata quando i dati disponibili sulla sperimentazione sono sufficienti per formulare un giudizio favorevole e il medicinale è oggetto, per la medesima indicazione terapeutica, di studi sperimentali in corso o conclusi di Fase III oppure, eccezionalmente, di Fase II ed è provvisto di certificazione di produzione secondo le GMP.

Se nessuno degli approcci previsti dalla normativa permette al medico di ottenere il medicinale a suo giudizio idoneo per il trattamento di un paziente, è necessario avviare una sperimentazione clinica.

Si parla di sperimentazione clinica quando uno studio clinico soddisfa determinate condizioni, una delle quali prevede che la decisione di prescrivere i medicinali sperimentali e la decisione di includere il soggetto nello studio clinico siano prese nello stesso momento (art. 2, Regolamento n. 536/2014).

Nelle sperimentazioni cliniche si possono impiegare:

- medicinali sperimentali autorizzati a norma del Regolamento (CE) n. 726/2004 oppure in un qualsiasi Stato membro interessato in conformità della Direttiva 2001/83/CE;
- medicinali sperimentali non autorizzati;
- radiofarmaci;
- medicinali ausiliari usati se previsti dal protocollo e necessari nell'ambito di una sperimentazione clinica.

Inoltre, il nuovo Regolamento esplicita chiaramente la possibilità di effettuare sperimentazioni cliniche con medicinali preparati in ospedale.

2. La disciplina di preparati magistrali impiegati nella Sperimentazione Clinica

Fino alla data di applicazione del Regolamento (UE) n. 536/2014, le sperimentazioni cliniche sono state disciplinate dal Capo III del D.Lgs. n. 200 del 6 novembre 2007 che recepiva la Direttiva 2005/28/CE. In generale, era richiesta un'autorizzazione per la fabbricazione totale o parziale dei medicinali in fase di sperimentazione. Le farmacie operanti in strutture ospedaliere pubbliche o ad esse equiparate, nonché in Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico privati, erano autorizzate alla preparazione di medicinali sperimentali, con esclusione di medicinali per terapia genica, cellulare o contenenti organismi geneticamente modificati e con l'esclusione dei radiofarmaci, purché rispettassero determinate condizioni, come previsto dall'art. 15 del decreto.

Al fine di ridurre le divergenze a livello di impostazione normativa tra i vari Stati membri e favorire una cooperazione internazionale in ambito scientifico, è stato approvato il Regolamento (UE) n. 536/2014 del 16 aprile 2014

sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano che abroga la Direttiva 2001/20/CE.

Benché sia necessario attendere ulteriori chiarimenti e disposizioni che verranno forniti attraverso decreti ministeriali attuativi correlati al Regolamento, è possibile effettuare delle considerazioni preliminari.

Ai sensi del Capo IX, la fabbricazione di medicinali sperimentali nell'Unione Europea è soggetta al possesso di un'autorizzazione ed è subordinata al soddisfacimento da parte del richiedente di determinate condizioni puntualmente definite all'art. 61. In deroga a tale disposizione, non è prevista un'autorizzazione alla fabbricazione per le seguenti operazioni: rietichettatura o riconfezionamento, preparazione di radiofarmaci utilizzati come medicinali diagnostici in fase di sperimentazione e allestimento di preparati magistrali ed officinali (art. 3, punti 1 e 2, della Direttiva 2001/83/CE) usati come medicinali sperimentali, quando tali operazioni vengono effettuate in «ospedali, centri sanitari o cliniche, da farmacisti o altre persone legalmente autorizzate a dette operazioni nello Stato membro interessato e purché i medicinali sperimentali siano destinati a essere utilizzati esclusivamente in ospedali, centri sanitari o cliniche che partecipano alla stessa sperimentazione clinica nel medesimo Stato membro» (par. 5, art. 61).

L'individuazione di requisiti idonei e proporzionali per le operazioni appena descritte è ad appannaggio degli Stati membri che effettueranno regolarmente ispezioni al fine garantire la sicurezza dei soggetti e l'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica.

In generale, i medicinali sperimentali sono fabbricati adottando le "buone prassi di fabbricazione" (GMP), comunque sia, ciò non è valido per le operazioni summenzionate (art. 63), pertanto, in Italia, continueranno ad applicarsi le NBP per gli allestimenti magistrali ed officinali e le Norme di Buona Fabbricazione (GMP) nel caso in cui i prodotti vengano preparati tramite processo industriale ai sensi dell'art. 5 del D.Lgs. n. 219/2006.

Benché il Regolamento non disciplini in modo esplicito e puntuale l'impiego dei preparati magistrali ed officinali nelle sperimentazioni cliniche, è possibile desumere che essi siano riconducibili a quei prodotti definiti come "medicinali sperimentali non autorizzati", poiché, difatti, non rispondono alle norme né del Regolamento (CE) n. 726/2004 né della Direttiva 2001/83/CE. In tal caso, in materia di etichettatura, l'art. 66 prevede che i medicinali sperimentali non autorizzati e i medicinali ausiliari non autorizzati riportino sul confezionamento esterno ed interno le seguenti informazioni chiaramente leggibili:

a) informazioni per identificare le persone da contattare o coinvolte nella sperimentazione clinica;

- b) informazioni per identificare la sperimentazione clinica;
- c) informazioni per identificare il medicinale;
- d) informazioni relative all'uso del medicinale.

Tali indicazioni devono garantire la sicurezza dei soggetti e l'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica. L'Allegato VI del Regolamento riporta l'elenco completo delle informazioni che devono figurare sui confezionamenti esterno ed interno, prevedendo anche la possibilità di una etichettatura limitata per quest'ultimo a determinate condizioni.

3. La Sperimentazione Clinica con radiofarmaci

3.1. Prospettive

Il potenziale contributo di innovazione e innovatività all'offerta terapeutica e al percorso di cura dei pazienti con i radiofarmaci, ha visto crescere negli ultimi anni l'interesse nei confronti di questi peculiari medicinali. Le immagini che derivano dalla distribuzione dei radiofarmaci nell'organismo forniscono informazioni di carattere funzionale non ottenibili, o ricavabili con molta meno precisione, attraverso l'impiego di altre modalità e sono in grado di suggerire indicazioni sulla fisiologia, la diagnosi precoce della malattia e la risposta al trattamento. Più recente, ma in progressivo aumento, la loro applicazione come biomarcatori nello sviluppo di farmaci (farmacocinetica, farmacodinamica e monitoraggio della terapia), in particolare per i farmaci oncologici. L'individuazione di nuovi target, grazie alle scoperte della biologia genetica e molecolare, crea nuove opportunità per l'*Imaging* e per la *Targeted Therapy* o terapia con radionuclidi.

La natura radioattiva dei radiofarmaci, oltre a renderne più complicata la gestione rispetto ai medicinali convenzionali, necessita che la loro produzione avvenga immediatamente prima della somministrazione al paziente o comunque, entro un tempo compatibile con l'emivita fisica del radionuclide che li costituisce. Nonostante numerosi radiofarmaci siano forniti da produttori commerciali e utilizzati come tali per la somministrazione ai pazienti, o attraverso semplici manipolazioni, circa il 70-80% dei radiofarmaci utilizzati in Medicina Nucleare, devono essere preparati in ambito ospedaliero, secondo gradi di complessità crescenti a seconda che si tratti di marcature di radiofarmaci da kit piuttosto che di preparazioni estemporanee che prevedono l'esecuzione di sintesi chimiche o la marcatura di materiale autologo.

A ciò si aggiunga che la diffusione della tecnologia PET (*Positron Emission Tomography*) ha portato negli ultimi anni alla creazione di numerose strutture dotate di ciclotrone e in grado quindi di effettuare produzioni di radiofar-

maci PET che tipicamente includono radionuclidi con emivite che variano dai 2 ai 110 minuti, come ad es. 18F-Fluorodesossiglucosio o 18F-FDG.

La “vocazione alla produzione” delle radiofarmacie è una delle ragioni che ha visto nei centri ospedalieri ed accademici i principali protagonisti nello sviluppo di nuovi radiofarmaci, in particolare in ambito PET. Nuovi radiofarmaci sono stati rapidamente implementati nella pratica clinica in diversi Paesi, sulla base delle eccezioni all’obbligo di essere titolari di un’autorizzazione per la fabbricazione stabilito dagli artt. 2 e 3 della Direttiva 2001/83, che consente la preparazione estemporanea di prodotti medicinali (in questo caso radiofarmaci) in base ad una prescrizione medica per un singolo paziente (“approccio magistrale”).

Nonostante le potenzialità offerte, il complesso di norme e linee guida che fino ad oggi ha regolamentato la sperimentazione clinica (Direttiva 2001/20/CE recepita in Italia con il D.Lgs. n. 211/2003 e Direttiva 2005/28/CE recepita con il D.Lgs. n. 200/2007), ha reso complicato l’avvio di studi con radiofarmaci anche a causa del fatto che questi prodotti devono rispondere, oltre che alla normativa dei prodotti medicinali, anche alle disposizioni relative alla radioprotezione, con un aumento sostanziale dei requisiti regolatori, della gestione e dei costi, spingendo le istituzioni ad affrontare le difficoltà sollevate dalle società scientifiche di settore soprattutto in ambito di sperimentazioni non commerciali.

A ciò si deve aggiungere che la trasposizione delle direttive nella legislazione nazionale da parte dei differenti Stati membri, ha prodotto profonde differenze nell’applicazione della norma a livello europeo, di fatto ostacolando la realizzazione di sperimentazioni cliniche *No Profit*, anche ed in particolare con radiofarmaci.

La Direttiva 2001/20/CE definisce i principi e le regole per la conduzione di studi clinici con medicinali sperimentali (*Investigational Medicinal Products – IMP*) e dispone che produzione e controllo di qualità dei medicinali industriali per sperimentazioni cliniche debbano essere effettuati in conformità alle linee guida GMP. Le restrizioni ed i vincoli imposti dalla Direttiva 2001/20/CE, in particolare per quanto riguarda l’obbligatorietà della produzione in GMP dei radiofarmaci utilizzati nell’ambito delle sperimentazioni *Profit*, ha rappresentato un grande ostacolo alla partecipazione dei centri italiani a studi multicentrici promossi da aziende farmaceutiche, dal momento che la legislazione italiana non consente che le operazioni di preparazione possano essere effettuate in ambiente ospedaliero, anche quando queste sono costituite da una “semplice” marcatura dei radiofarmaci da kit e quindi a partire da prodotti già realizzati in stabilimenti che operano secondo le GMP, non essendo queste strutture autorizzate alla produzione secondo Norme di Buona Fabbricazione.

È d'altra parte importante sottolineare che l'Italia, nel recepire la Direttiva 2005/28/CE, ha inserito nel D.Lgs. n. 200/2007 la possibilità di individuare percorsi diversi per le sperimentazioni a fini industriali e registrativi rispetto a quelle *No Profit*. In particolare, l'art. 16 consente che i Laboratori per la preparazione di radiofarmaci per medicina nucleare operanti in strutture ospedaliere pubbliche o ad esse equiparate [...] siano autorizzati alla produzione di medicinali per sperimentazione anche in assenza di quanto previsto dall'art. 13, comma 2, del D.Lgs. n. 211/2003, il quale richiede che il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione debba disporre in maniera permanente e continua di una Persona Qualificata (PQ), tenuta a vigilare, affinché i medicinali per sperimentazione siano prodotti e controllati secondo i requisiti di GMP stabiliti dalla norma comunitaria e ad attestare che ogni lotto di medicinale sia conforme alle disposizioni previste dallo stesso D.Lgs. n. 211/2003.

Con l'inserimento di tale articolo, il legislatore ha inteso consentire, in ambito ospedaliero e solo per le sperimentazioni *No Profit*, la preparazione di radiofarmaci sperimentali all'interno dei reparti di Medicina Nucleare in conformità alle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare, complesso di norme che regolamentano la preparazione dei radiofarmaci in ambito ospedaliero.

Nonostante gli sforzi compiuti a livello nazionale, molte sono state le difficoltà che il mondo accademico e pubblico hanno dovuto comunque affrontare nella realizzazione di studi clinici con radiofarmaci, con il risultato di una riduzione delle attività di ricerca in questo settore, in particolare per quanto riguarda l'Italia.

Il Nuovo Regolamento sulle Sperimentazioni cliniche il n. 536/2014 offre delle nuove opportunità alle sperimentazioni con radiofarmaci riconoscendo, innanzitutto, che sono medicinali peculiari, il che è un gran passo avanti rispetto alla normativa vigente, che auspicabilmente consentirà di superare alcune delle problematiche create dalla 2001/20/CE.

Tre sono le novità introdotte dal Regolamento per i radiofarmaci:

1. per preparare o importare radiofarmaci sperimentali ad uso diagnostico quando utilizzati come *Investigation Medicinal Products* (IMPs), non è richiesta l'autorizzazione per la fabbricazione e l'importazione (art. 61.1);
2. non è necessario operare in conformità alle *Good Manufacturing Practice* (GMP) per produrre radiofarmaci diagnostici ad uso sperimentale (art. 61.5);
3. per tutti i radiofarmaci diagnostici in fase di sperimentazione, sia IMPs che AMPs (prodotti medicinali ausiliari), è consentita un'etichettatura semplificata (art. 68).

Il regolamento introduce modifiche sostanziali in particolare nel campo dei

radiofarmaci diagnostici, esentando le strutture ospedaliere dall'autorizzazione alla produzione e dalla conformità alle GMP nel caso di «*preparazione di radiofarmaci utilizzati come medicinali diagnostici sperimentali laddove tale processo sia svolto in ospedali, centri sanitari o cliniche, da farmacisti o altre persone legalmente autorizzate nello Stato membro interessati a svolgere tale processo, e se i medicinali sperimentali sono destinati ad essere utilizzati esclusivamente in ospedali, centri sanitari o cliniche partecipanti alla stessa sperimentazione clinica nello stesso Stato membro*» (art. 61.5.b).

Contemporaneamente, viene chiaramente indicato che non si applica l'obbligo di essere titolari di un'autorizzazione per la fabbricazione o l'importazione di medicinali sperimentali alla preparazione di radiofarmaci ottenuti a partire da generatori di radionuclidi, kit di radionuclidi o precursori di radionuclidi, conformemente alle istruzioni del fabbricante, per l'utilizzo in ospedali, strutture sanitarie o cliniche che partecipano alla medesima sperimentazione clinica all'interno di uno stesso Stato membro (p. 56 delle premesse).

Al processo di semplificazione appartengono anche le esenzioni in termini di etichettatura (art. 68), fermo restando che «*i medicinali diagnostici sperimentali o ausiliari siano etichettati adeguatamente per garantire la sicurezza dei soggetti e l'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica*».

L'esenzione dall'autorizzazione alla fabbricazione di cui all'art. 61.5.b, non si applica invece ai radiofarmaci terapeutici. Per questi ultimi nulla cambia rispetto a quanto già definito dalla Direttiva 2001/20/CE per le produzioni in ambito di sperimentazioni commerciali, mentre vengono ampliate anche alle produzioni in ambito di sperimentazioni *No Profit* le regole già previste dalla Direttiva per le produzioni in ambito di sperimentazioni *Profit*, ossia la conformità alle GMP e la necessità di ottenere un'autorizzazione alla produzione anche per le strutture ospedaliere.

In pratica, il nuovo Regolamento non fa differenze fra sperimentazioni *Profit* e *No Profit*, ma solo fra radiofarmaci per diagnosi e per terapia, stabilendo che le strutture ospedaliere non sono tenute a richiedere un'autorizzazione alla produzione e ad effettuare le attività in conformità alle GMP quando la produzione riguarda radiofarmaci diagnostici, indipendentemente dal fatto che la sperimentazione sia a fini regolativi o promossa da ente pubblico o di ricerca non a fini di lucro.

Il Regolamento oltre a riconoscere le peculiarità dei radiofarmaci definisce in qualche modo diversi "livelli di rischio" associati all'impiego di questi prodotti, di fatto riducendo la pressione regolatoria ed i requisiti sulla conduzione di studi clinici con radiofarmaci diagnostici, che rimangono invece inalterati per i radiofarmaci terapeutici.

Il Regolamento (UE) n. 536/2014 rappresenta il primo documento normativo a valenza comunitaria che esonera le preparazioni di radiofarmaci diagnostici effettuate in ambito ospedaliero dalla conformità alle Norme di Buona Fabbricazione in caso di ricerca sponsorizzata.

Sebbene non siano stati chiariti da parte degli enti regolatori i requisiti che dovranno essere applicati per assicurare la qualità dei radiofarmaci sperimentali preparati nelle radiofarmacie ospedaliere e demandati dalla Commissione europea alle Autorità nazionali («*Gli Stati membri stabiliscono requisiti idonei e proporzionali per le operazioni di cui al par. 5 al fine di garantire la sicurezza dei soggetti e l'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica. Gli Stati membri effettuano regolarmente ispezioni su tali operazioni*», art. 61.6), è auspicabile che un'interpretazione nazionale del Regolamento porti ad estendere ai radiofarmaci diagnostici le esenzioni fin qui adottate per le produzioni ospedaliere dedicate alle sperimentazioni *No Profit*.

D'altronde il Regolamento e altri documenti rilasciati di recente, come ad es. la linea guida tutt'ora in versione non definitiva pubblicata dall'EMA per la gestione degli studi non clinici con radiofarmaci, hanno dimostrato che almeno a livello Europeo è cresciuta la consapevolezza che i radiofarmaci sono davvero un gruppo speciale di farmaci e che richiedono un quadro normativo specifico per essere preparati in sicurezza, ma senza regolamentazioni sproporzionate che ostacolino lo sviluppo di nuovi strumenti diagnostici a beneficio del paziente.

A completamento dell'analisi delle opportunità offerte dal Regolamento in materia di radiofarmaci, il fatto che l'art. 61.5.b non esclude l'uso di IMPs preparati in un centro diverso da quello in cui è stato preparato (sia esso un ospedale, un centro sanitario o una clinica) con l'unica condizione che si trovi nello stesso Stato membro. Anche questo punto, qualora adeguatamente chiarito, potrebbe rappresentare un grosso incentivo alle sperimentazioni con nuovi radiofarmaci diagnostici, in particolare per la realizzazione di studi multicentrici per i quali la produzione di radiofarmaci rappresenta un'attività cruciale, come quelli con radiofarmaci con emivite brevi o brevissime (es. ≤ 2 h) utilizzati nella tomografia PET.

Per chiarire alcune perplessità, la Commissione europea ha elaborato un documento contenente una serie di domande e risposte sull'attuazione del Regolamento che riporta informazioni specifiche anche sui radiofarmaci ed in particolare conferma l'esenzione dalle GMP per le produzioni ospedaliere destinate alla sperimentazione diagnostica.

3.2. Criticità

Tutta la comunità scientifica si aspetta che le novità introdotte con il Regolamento (UE) n. 536/2014 faciliteranno le sperimentazioni con radiofarmaci diagnostici anche quando promosse da sponsor commerciali, in primo luogo grazie all'esenzione alla produzione in GMP. Questo indubbiamente consentirà lo sviluppo e la disponibilità di nuovi radiofarmaci anche quando dovranno essere realizzati attraverso reazioni di marcatura più o meno complesse da effettuarsi nelle radiofarmacie delle medicine nucleari.

Tuttavia, i decreti attuativi finora emanati per consentire il riassetto ed il coordinamento della materia secondo quanto definito dal Regolamento, non hanno ancora completato il percorso di approfondimenti necessari alla sua piena implementazione ed alcuni nodi rimangono irrisolti.

Ad es. non sono stati ancora definiti i requisiti a cui le strutture ospedaliere in cui si effettua la produzione dei radiofarmaci ad uso sperimentale dovranno uniformarsi per poter essere ritenute idonee. La materia è stata di recente oggetto di una interrogazione parlamentare in Commissione Affari Sociali.

Per quanto riguarda le sperimentazioni con radiofarmaci terapeutici, la comunità scientifica si sta anche interrogando su alcune possibilità potenzialmente offerte dal Regolamento.

Ad esempio, l'esenzione all'autorizzazione alla produzione e alla conformità alle GMP si applica anche alla preparazione dei «*prodotti medicinali di cui all'art. 3, punti (1) e (2) della Direttiva 2001/83/CE*» (che definisce cioè i preparati magistrali e officinali). Il testo del Regolamento parla di "preparazione" e non di "fabbricazione", quasi a voler attribuire a questi preparati un livello di rischio maggiormente proporzionato all'analisi dei benefici.

Non sono poche le monografie in Farmacopea Europea dedicate ai radiofarmaci terapeutici che giustificherebbero una preparazione dei corrispondenti prodotti come magistrali od officinali. Una simile interpretazione sicuramente porterebbe un beneficio ad un razionale e sicuro progresso della Medicina Nucleare e necessita di un confronto con gli enti regolatori.

Pur riconoscendo l'unicità di questi medicinali, è altresì importante sottolineare come non vengano invece concessi sconti ai promotori *No Profit* in merito alle modalità di richiesta di autorizzazione, di documentazione da produrre (vedi gli Allegati al Regolamento), in materia di farmacovigilanza, per gli aspetti assicurativi, per il monitoraggio, salvo forse riservare ai promotori *No Profit* le «sperimentazioni a basso livello d'intervento», che possono prevedere modalità snelle in tema di monitoraggio determinate dagli stessi promotori, assicurazione e consenso informato.

In conclusione, nonostante il nuovo Regolamento nel riconoscere le loro peculiarità abbia apportato importanti svolte all'incentivazione della speri-

mentazione con radiofarmaci, alcune difficoltà ancora permangono alla realizzazione di studi clinici con questi medicinali, in particolare in ambito di ricerca pubblica.

Per consentire che il Regolamento diventi una reale opportunità per la ricerca in questo settore, è necessario avviare un dialogo con gli enti regolatori così da segnalare costantemente le difficoltà e promuovere un approccio proporzionato al rischio, soprattutto in considerazione della rapidità con cui nuovi radionuclidi e altrettanti nuovi radiofarmaci si affacciano alla clinica e delle applicazioni nel campo della teragnostica, così da poter garantire l'accesso ai pazienti a sempre più mirate ed efficaci opzioni di trattamento.

Considerato il peso che le Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci assumeranno nella preparazione dei radiofarmaci per sperimentazione in ambito ospedaliero o pubblico, grande importanza potrebbe assumere l'avvio di un processo di revisione delle stesse, ad es. per adeguarle alla monografia 5.19 della Farmacopea Europea *Extemporaneous preparation of radiopharmaceuticals preparations* e con l'obiettivo di rendere questo strumento non un elemento ostativo alla loro piena realizzazione quanto piuttosto un reale vantaggio a beneficio della qualità della ricerca e dei pazienti che potranno usufruirne.

Bibliografia

- De Beco et al. Radiopharmacy: some answers to questions that you ask yourself, Dialogue Hôpital, 2007.
- Lin, M. et al. Positron emission tomography: current status and future challenges. Intern. Med. J. 2010, 40, 19-29.
- D.Lgs. 24 giugno 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 (GU Serie Generale n.184 del 9 agosto 2003 - Suppl. Ordinario n. 130).
- Meneguz A. Normativa europea e nazionale sui radiofarmaci: la sperimentazione clinica, in Lucignani G, editor. Sperimentazione e registrazione dei radiofarmaci. Imaging & Formazione, Milano, Springer; 2013, 21-38
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Nota esplicativa art. 16 D.Lgs. n. 200/2007, https://www.aifa.gov.it/documents/20142/516919/comunicato_aifa_esplicativo_art_16_dlgs_200_2007.pdf.
- D.M. 30 marzo 2005, G.U. n. 168 del 21 luglio 2005. Approvazione e pubblicazione del I supplemento alla XI edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana.

- European Medicines Agency (EMA), EMA/CHMP/SWP/686140/2018. Guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals. Draft.
- C. Decristoforo & I. Penuelas & P. Elsinga & J. Ballinger & A. D. Winhorst & A. Verbruggen & F. Verzijlbergen & A. Chiti. Radiopharmaceuticals are special, but is this recognized? The possible impact of the new Clinical Trials Regulation on the preparation of radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41: 2005-2007 doi 10.1007/s00259-014-2838-z.
- Regulation (EU) No 536/2014 Questions & Answers – January 2022, https://ec.europa.eu/health/system/files/2022-02/regulation5362014_qa_en_1.pdf.
- Camera dei deputati, Interrogazione a risposta immediata in commissione 5/07641, <https://aic.camera.it/aic/scheda.html?numero=5-07641&ramo=C&leg=18/>.
- Peñuelas et al. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, 2019, 4: 2, <https://doi.org/10.1186/s41181-019-0055-6/>.

8. Legge n. 648/1996 e farmaci *off-label*, Legge n. 326/2003, art. 48, Fondo Nazionale per i farmaci orfani e le malattie rare e D.M. 7 settembre 2017 sull' «uso compassionevole»

S. Petraglia

La crescente innovazione in campo farmaceutico ha portato negli ultimi anni ad un aumento delle opzioni terapeutiche per il trattamento di condizioni cliniche caratterizzate da elevato *unmet need* clinico. Tuttavia, ciò si è accompagnato ad un parallelo incremento dei costi sostenuti dal SSN per l'accesso alle nuove terapie, oltre a lasciare ancora numerose condizioni prive di opzioni terapeutiche autorizzate. Al tempo stesso, le evidenze disponibili sul potenziale utilizzo di farmaci già in commercio e ormai di scarso interesse commerciale non sono applicabili per autorizzare nuove indicazioni per questi farmaci in assenza di iniziative in tal senso da parte delle aziende titolari del farmaco.

In questo scenario, l'accesso precoce a farmaci innovativi e l'impiego *off-label* rimangono le due opzioni disponibili per rispondere il più tempestivamente possibile alle esigenze di cura per le condizioni prive di alternative terapeutiche autorizzate, ma anche per garantire anche la sostenibilità del SSN.

La normativa italiana affronta queste tematiche con diverse opzioni, ciascuna focalizzata su approcci differenti, emanate lungo un ampio arco di tempo e integrabili tra di loro, che creano uno degli scenari normativi più completi in Europa: in ordine strettamente cronologico, la Legge n. 648/96, la Legge n. 94/98, la Legge n. 326/2003 (Fondo nazionale AIFA), il D.M. 15 gennaio 2015 (usi non ripetitivi di terapie avanzate) e il D.M. 7 settembre 2017 (c.d. uso compassionevole), L'integrazione ottimale delle attuali disposizioni normative può consentire pertanto una ampia possibilità di risposte volte a coprire le differenti situazioni e condizioni cliniche e la frammentazione tra più strumenti normativi può consentire una maggiore adattabilità al contesto specifico per le varie situazioni cliniche.

Legge n. 94/1998 sull'uso *off-label* use dei farmaci autorizzati

Un breve cenno introduttivo a questa norma è necessario, perché è il riferimento obbligatorio per tutti gli usi *off-label* non rimborsati dal SSN, anche in presenza di alternative terapeutiche autorizzate. Questa è infatti la norma che definisce i criteri ed i requisiti per i prescrittori di farmaci *off-label*, criteri e

requisiti applicati quindi anche per tutte le altre modalità di accesso precoce e *off-label* a carico del SSN.

I due elementi cardine sono la decisione e responsabilità diretta del clinico (o della struttura ospedaliera) nella prescrizione e impiego del farmaco *off-label*, e l'obbligo della presenza di evidenze disponibili e pubblicate da studi almeno di Fase II. A queste si accompagna di norma, per tutti gli accessi su base nominale, la necessità di acquisire un consenso informato e, laddove necessario, un parere favorevole del comitato etico di riferimento.

Legge n. 648/1996: uso rimborsato dal SSN di farmaci (non) autorizzati

La Legge n. 648/96 è forse il principale strumento applicato in Italia per l'accesso ad opzioni terapeutiche suffragate da evidenze sufficienti, in assenza di farmaci autorizzati per la medesima indicazione, ma anche uno dei principali strumenti di governo della spesa farmaceutica, quando viene applicata in base ai principi di appropriatezza ed economicità, come da aggiornamento introdotto con la Legge n. 79/2014.

Questa norma consente l'accesso generale a indicazioni *off-label* con rimborso da parte del SSN, purché tali indicazioni siano supportate da evidenze adeguate (sono richiesti almeno dati sufficienti da studi di fase II pubblicati) ed una valutazione favorevole del relativo impatto di spesa. Le indicazioni che hanno accesso a questa modalità di rimborso tramite il SSN sono inserite in appositi elenchi, pubblicati (e regolarmente aggiornati) sul portale istituzionale di AIFA. I farmaci che possono essere rimborsati mediante questo strumento possono essere sia ancora sperimentali, sia farmaci disponibili commercialmente; in questo secondo caso, sia in commercio esclusivamente all'estero, sia in commercio in Italia, ma per altre indicazioni o popolazioni. Le indicazioni rimborsate mediante la Legge n. 648/96, pur avendo una valutazione positiva da parte dell'Agenzia regolatoria per quanto concerne le evidenze a supporto, rimangono *off-label*, non sono quindi inserite tra le indicazioni autorizzate al punto 4.1 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

La richiesta per l'inserimento negli elenchi ai sensi della Legge n. 648/96 può essere presentata da un medico, una struttura ospedaliera, una società scientifica o una Regione. La valutazione delle richieste viene svolta da AIFA, con un parere obbligatorio da parte della sua Commissione Tecnico Scientifica (CTS); successivamente, in caso di parere favorevole da parte della CTS, viene predisposto il documento relativo ai criteri di inclusione ed al monitoraggio clinico, insieme ad un impatto di spesa. L'inclusione negli elenchi ai sensi della Legge n. 648/96 prevede infatti anche l'obbligo di un monitoraggio clinico e dei costi, quest'ultimo a carico delle Regioni, che sono tenute ad inviare ad AIFA un rapporto trimestrale. L'obbligo di monitoraggio viene meno solo nel

caso di farmaci “vecchi”, inseriti nelle liste c.d. “per uso consolidato”: si tratta dei casi con evidenze più limitate, ma caratterizzati da un uso importante e consolidato nella normale pratica clinica, in larga parte indicazioni relative alla popolazione pediatrica o a condizioni onco-ematologiche.

È possibile, con questo strumento, inserire a carico del SSN anche farmaci per i quali esista già in commercio una alternativa disponibile e rimborsata: in questo caso, la norma non è volta a coprire un bisogno terapeutico insoddisfatto, bensì l'esigenza di sostenibilità a lungo termine del SSN, infatti il requisito per l'inserimento – oltre alle sempre necessarie robuste evidenze scientifiche – è il principio di appropriatezza ed economicità, cioè un costo inferiore per il SSN rispetto all'alternativa autorizzata per la medesima indicazione. Lo strumento che evidenzia il vantaggio economico per il SSN, in questi casi, è sempre la valutazione dell'impatto di spesa rispetto all'analogo in commercio, che deve quindi dimostrare un vantaggio a seguito dell'inserimento negli elenchi ai sensi della Legge n. 648/96.

Infine, l'ultima innovazione in materia di Legge n. 648/96, introdotta con il decreto 2 agosto 2019 sui prezzi dei farmaci rimborsati dal SSN, è la negoziazione semplificata dei prezzi per i farmaci inseriti negli elenchi ai sensi della Legge n. 648/96, al fine di introdurre un ulteriore elemento di governo della spesa anche per queste indicazioni non autorizzate.

Nonostante il lasso importante di tempo dalla sua introduzione, la Legge n. 648/96 si dimostra ancora oggi estremamente valida e attuale, come dimostrato dalla numerosità costante delle richieste pervenute ad AIFA negli anni.

Legge n. 326/2003, art. 48, Fondo Nazionale per i farmaci orfani e le malattie rare

La legge di riferimento per gli accessi su base nominale a farmaci non autorizzati è proprio quella istitutiva dell'AIFA quale Autorità competente nazionale sui farmaci. Una delle disposizioni contenute in tale norma è infatti la creazione di un fondo *ad hoc*, gestito direttamente da AIFA, basato sul versamento dell'equivalente del 5% dei costi sostenuti per attività di promozione sui farmaci da parte delle Aziende farmaceutiche. Il fondo è dedicato all'acquisto di farmaci non commercializzati in Italia, in caso di assenza di alternative terapeutiche e per gravi e particolari condizioni, con particolare riferimento ai farmaci orfani. A differenza della Legge n. 648/96, dove il rimborso è per l'indicazione, in questo caso la norma affronta la questione dell'accesso per singolo paziente, sempre però a seguito di una valutazione favorevole da parte di AIFA delle richieste inviate dal medico curante o struttura ospedaliera, o Regione; il modello di richiesta prevede una collaborazione stretta fra medico

e farmacista ospedaliero, che rimane il principale interlocutore di AIFA per tutti gli aspetti legati alla schedula di trattamento, preventivo e gestione delle comunicazioni. Altra differenza con la Legge n. 648/96 è che in questi casi il farmaco è acquistato direttamente dalla struttura ospedaliera e AIFA successivamente rimborsa direttamente alla struttura il costo sostenuto, in base al protocollo di trattamento effettuato. Anche qui il criterio di riferimento, ai fini della valutazione delle richieste, è la presenza di studi pubblicati almeno di fase II, con l'eccezione delle malattie rare per le quali potrebbero anche essere sufficienti anche evidenze di rilevanza analoga in base alla specifica malattia, in linea con i relativi criteri di valutazione applicati per la medesima condizione clinica a livello dell'Agenzia europea (EMA). Questo strumento ha visto negli ultimi anni un incremento esponenziale nelle richieste, legato anche ai costi progressivamente sempre più elevate dei farmaci innovativi che rendono quindi sempre meno sostenibile per le strutture ospedaliere e le Regioni il ricorso all'uso *off-label*. La norma istitutiva non definisce in maniera specifica i criteri di accesso, a differenza della Legge n. 648/96, per tale motivo nel corso del 2021 AIFA ha pubblicato dei criteri di riferimento per l'accettabilità delle richieste di rimborso mediante tale Fondo, applicati in fase di valutazione delle nuove richieste.

D.M. 7 settembre 2017 sull' "uso compassionevole"

Una modalità tradizionale di accesso a farmaci in caso di *unmet need* è l'uso compassionevole, che in Italia è regolato da un decreto ministeriale, che definisce la modalità di accesso a farmaci sperimentali per condizioni gravi e potenzialmente fatali, in assenza di alternative terapeutiche autorizzate o disponibili; il decreto è a sua volta basato sulle disposizioni molto generiche presenti nella normativa europea (Direttiva 2001/83 per gli usi nominali, Regolamento (UE)n. 726/2004 per i programmi di uso compassionevole). Gli usi compassionevoli possono quindi essere sia su base puramente nominale, sia per indicazione, in base ad un protocollo preciso, ma in ogni caso, prevedono la disponibilità del farmaco a titolo gratuito da parte dell'azienda titolare.

Anche in questo caso sono necessarie evidenze da studi almeno di fase II, anche se per le malattie rare è prevista una importante eccezione, essendo sufficienti anche evidenze molto più limitate, purché vi sia almeno uno studio di fase I pubblicato con il farmaco oggetto dell'uso compassionevole e un solido razionale per l'impiego nella specifica condizione rara da parte di centri clinici di riferimento. È possibile anche applicare l'uso compassionevole per nuove indicazioni ancora non autorizzate di farmaci già in commercio, importante innovazione rispetto alla norma pre-esistente.

È importante ricordare che la farmacovigilanza dei farmaci usati mediante

l'uso compassionevole segue le regole previste per i farmaci in commercio e non quella dei farmaci sperimentali, questo proprio perché l'impiego prevalente è relativo a farmaci che hanno concluso o stanno per concludere l'iter registrativo.

Per l'uso compassionevole è obbligatorio acquisire in via preventiva - oltre alla disponibilità alla cessione gratuita da parte dell'azienda titolare - il parere favorevole del comitato etico di riferimento. AIFA non autorizza i singoli trattamenti, per i quali riceve tuttavia una notifica da parte del comitato etico, mentre riceve in via preventiva dalle aziende farmaceutiche e valuta i protocolli dei programmi di uso compassionevole, che successivamente provvede a pubblicare sul proprio portale istituzionale in un elenco specifico. Uno degli aspetti che il nuovo decreto non ha modificato e che rappresenta talvolta un limite per gli accessi mediante questo strumento è la modalità di importazione del farmaco, che è per singolo paziente e necessita di rinnovo periodico. Questo limite è emerso in particolare nel corso della pandemia, quando la necessità di una immediata disponibilità di determinati farmaci, ad esempio nelle UTI, veniva a contrastare con i tempi necessari per l'importazione per singolo paziente. Lo stato di emergenza straordinaria da pandemia ha consentito, in questi casi, di applicare una deroga, ciò apre una riflessione sull'opportunità di consentire tali deroghe anche al di fuori del contesto pandemico, almeno per i programmi di uso compassionevole che coinvolgano farmaci da impiegare in condizioni di urgenza.

Un aspetto del tutto innovativo introdotto nel corso del 2021 e ancora da implementare, è quello previsto dal T.U. Malattie rare n. 175/2021, che introduce un nuovo Fondo nazionale presso AIFA, costituito con il versamento da parte delle Aziende farmaceutiche del 2% delle spese sostenute per la promozione dei farmaci. Questo Fondo, tra le altre finalità, prevede anche il finanziamento di registri di usi compassionevoli per farmaci per le malattie rare. I programmi di uso compassionevole rappresentano infatti, oltre ad una importante opzione di accesso precoce per i pazienti a nuove terapie in condizioni di *unmet need*, anche una opportunità importante per la raccolta di dati dall'uso quasi *real life* dei nuovi farmaci, oltre a consentire ai professionisti sanitari delle strutture coinvolte una precoce dimestichezza con farmaci talvolta anche molto innovativi, con una migliore capacità di gestione quindi delle nuove terapie nel contesto clinico al momento della loro effettiva immissione in commercio.

9. La Riorganizzazione dei Comitati Etici e delle Segreterie Tecnico-Scientifiche in Italia: il punto di vista di SIFO

A. Pisterna, D. Garau, F. Decannas, A. Ucciero, M. Dell'Aera, A. Cristinziano

La sperimentazione clinica riveste un ruolo fondamentale nella ricerca di nuove terapie mediche, più efficaci e sicure, ed è etica solo se è condotta nell'interesse della comunità scientifica e della collettività e nel pieno rispetto dei diritti e dell'integrità dei soggetti partecipanti. Ecco la vera rivoluzione introdotta con la Dichiarazione di Helsinki e le *Good Clinical Practices*: la sperimentazione clinica sull'uomo deve essere promossa e condotta, ma deve soddisfare delle condizioni:

- 1) deve produrre "conoscenze" per la comunità scientifica da poter utilizzare per la collettività (i futuri pazienti);
- 2) deve rispettare i diritti dei soggetti partecipanti e salvaguardare la loro integrità; cioè gli interessi della scienza/collettività non possono prevalere sui diritti dei soggetti partecipanti

La necessità della «valutazione etica»

Dalla seconda metà degli anni '40 si è sentita l'esigenza della codificazione formale di linee guida etiche per la condotta della ricerca sull'uomo.

Con il Processo di Norimberga, che ebbe inizio il 9 dicembre del 1946, 20 medici aderenti al partito nazista furono accusati per «*crimini di guerra e contro l'umanità*» per la realizzazione di esperimenti medici su esseri umani, in particolare nei campi di concentramento.

Sedici imputati vennero ritenuti colpevoli: sette furono impiccati e nove condannati per periodi di detenzione che andavano da 10 anni all'ergastolo.

Il mondo rimase scioccato dalle rivelazioni degli esperimenti condotti da questi medici: si trattava di studi sugli effetti del freddo estremo, delle altitudini elevate, dell'esposizione a sostanze nocive, a veleni ed agenti infettivi condotti su esseri umani [Processo di Norimberga].

Dal 1945 si sono diffusi diversi testi usati come riferimento in ambito di ricerca scientifica per un'appropriata e responsabile conduzione delle sperimentazioni cliniche:

- Codice di Norimberga (1947);
- Dichiarazione di Helsinki (1964);
- Rapporto Belmont (1979).

Normativa di riferimento nazionale

Con il D.M. del 27 aprile 1992 furono recepite in Italia le linee guida di Buona Pratica Clinica (GCP), di cui alla Direttiva Europea, e nella versione adottata a livello europeo nel 1996 (D.M. 15 luglio 1997), costituiscono l'attuale riferimento normativo dal punto di vista metodologico ed etico. Le GCP sono uno standard internazionale di qualità per la progettazione, conduzione, registrazione e modalità di relazione degli studi clinici che coinvolgono soggetti umani. L'aderenza alle GCP garantisce pubblicamente non solo la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti partecipanti allo studio, in conformità con i principi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki, ma anche l'attendibilità dei dati relativi allo studio

La Dichiarazione di Helsinki è un pilastro dell'etica della ricerca condotta sull'uomo in quanto tale o sul suo materiale biologico o sui suoi dati identificabili. A tal riguardo, vale la pena evidenziare che la Dichiarazione di Helsinki, nelle ultime revisioni, ha posto l'accento sulla ricerca condotta sul materiale biologico precisando che per la raccolta, lo stoccaggio ed il suo ri-utilizzo deve essere acquisito un consenso informato *ad hoc* e quando ciò è impossibile, prima del ri-utilizzo del materiale biologico per test diversi da quelli previsti nella ricerca *ab initio*, deve essere acquisito il relativo parere favorevole da parte del Comitato Etico. E ciò a conferma che per il campione biologico identificabile/codificato non si potrà mai parlare di "donazione" da parte del soggetto, ma di "consenso all'utilizzo", poiché, in qualsiasi momento, il soggetto può revocare l'utilizzo futuro.

Altri due passaggi degni di nota nella Dichiarazione di Helsinki sono:

- quello relativo ai soggetti particolarmente vulnerabili, in quanto non in grado di rilasciare personalmente il consenso (ad es. minori, soggetti psichiatrici ecc.): così come si legge anche nella Convenzione di Oviedo, tali soggetti possono essere coinvolti nella sperimentazione clinica solo se la stessa non può essere effettuata con un'efficacia paragonabile in soggetti capaci di esprimere il consenso;
- quello relativo al Placebo: l'utilizzo, quale farmaco di confronto, è etico solo in assenza di terapie alternative o quale terapia aggiuntiva a quella standard o per mascherare la diversa forma farmaceutica tra i bracci di controllo in caso di disegno in cieco oppure per patologie minori

Parallelamente ai documenti etici internazionali, anche nel nostro Paese si è sviluppata una ricca normativa di riferimento, in continua evoluzione. Di seguito uno stralcio dei principali decreti, che si applicano agli studi su farmaci e, in linea di massima, anche a quelli che prevedono studi sperimentali o osservazionali con dispositivi medici:

- **Decreto del Ministero della Salute del 19 aprile 2018** – Costituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici.
- **Legge 11 Gennaio 2018, n. 3** – Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della Salute (Capo I).
- **Decreto del Ministero della Salute del 7 settembre 2017** – Disciplina sull'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica.
- **Decreto del Ministero della Salute del 6 dicembre 2016** – Aggiornamento delle tariffe vigenti e determinazione delle tariffe relative a prestazioni non ancora tariffate.
- **Determina n. 451 del 2016** – Autocertificazione dei requisiti minimi delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni cliniche di Fase I ai sensi dell'art. 3, commi 1 e 2 della determina 19 giugno 2015.
- **Determinazione n. 1709 del 28 dicembre 2015** – Aggiornamenti al decreto del Ministero della Salute 21 dicembre 2007 recante: "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". Tabella comparativa aggiornamento DM 21 dicembre 2007.
- **Determina n. 809 del 2015** – Determina inerente i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, che eseguono sperimentazioni di fase I di cui all'art. 11 del d.P.R. 21 settembre 2001, n. 439 e di cui all'art. 31, comma 3 del D.Lgs. 6 novembre 2007, n. 200.
- **Decreto del Ministero della Salute del 27 aprile 2015** – Modalità di esercizio delle funzioni in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali trasferite dall'Istituto superiore di sanità all'Agenzia italiana del farmaco.
- **Decreto del Ministero della Salute del 16 gennaio 2015** – Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva.
- **Regolamento (UE) n. 536 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014** sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la Direttiva 2001/20/CE.
- **Decreto Ministeriale 8 Febbraio 2013** – Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici.
- **Determina AIFA 1/2013 del 7 gennaio 2013** – Modalità di gestione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali a seguito del trasferimento della funzione dell'Autorità competente all'Agenzia italiana del farmaco.
- **Legge 8 novembre 2012, n. 189** – Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158 recante disposizioni

urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute. Testo del decreto-legge 13 settembre 2012, n.158, coordinato con la legge di conversione 8 novembre 2012, n.189 recante: “Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute”.

- **Determinazione n. 9 AIFA 20 settembre 2012** – Adozione delle linee guida CT-3 (giugno 2011) della CE di attuazione della Direttiva 2001/20/CE, delle linee guida ICH E2F (settembre 2011) e istituzione di una banca dati nazionale relativa al monitoraggio della sicurezza dei medicinali in sperimentazione clinica.
- **Decreto Ministeriale 12 aprile 2012 (Titolo II, Capo I)** – Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti (art. 8 Importazione di medicinali sperimentali).
- **Decreto Ministeriale 15 novembre 2011** – Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali.
- **Determinazione AIFA 7 marzo 2011** – Modifica delle Appendici 5 e 6 al decreto del Ministro della Salute 21 dicembre 2007 concernente i modelli e le documentazioni necessarie per inoltrare la 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.
- **Decreto Ministeriale 14 luglio 2009** – Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali.
- **Determinazione AIFA 23 dicembre 2008** – Autocertificazione dei requisiti minimi delle Organizzazioni di Ricerca a Contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali ai sensi dell'art. 7, commi 5 e 6, e dell'art. 8 del D.M. 31 marzo 2008.
- **Decreto Ministeriale 7 novembre 2008** – Modifiche ed integrazioni ai decreti 19 marzo 1998, recante “Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali”; 8 maggio 2003, recante “Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica” e 12 maggio 2006, recante “Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali”.
- **Decreto Ministeriale 31 marzo 2008** (sostituito dal D.M. 15 novembre 2011) – Definizione dei requisiti minimi per le Organizzazioni di Ricerca a Contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali.
- **Errata-corrige alla Determinazione AIFA 20 marzo 2008** – Comunicato re-

lativo alla Determinazione 20 marzo 2008 dell'AIFA, recante "Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci".

- **Determinazione AIFA 20 marzo 2008** – Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci.
- **Decreto Ministeriale 21 dicembre 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.
- **Decreto Legislativo n. 200 del 6 novembre 2007** – 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 medicinali.
- **Decreto Ministeriale 12 maggio 2006** – Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali.
- **Decreto Ministeriale 17 dicembre 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 n. 211 del 24 giugno 2003** – Attuazione della Direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico.
- **Decreto Ministeriale 8 maggio 2003** (sostituito dal D.M. 15 novembre 2011) – Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica.
- **Circolare Ministeriale del 2 settembre 2002, n. 6** – Attività dei comitati etici istituiti ai sensi del DM. 18 marzo 1998.
- **Decreto del Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità del 26 aprile 2002** – Accertamento della composizione e innocuità dei farmaci di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo. Individuazione della documentazione da sottoporre all'Istituto superiore di sanità ai sensi dell'art. 4, comma 2, del d.P.R. 21 settembre 2001, n. 439
- **Decreto del Presidente della Repubblica n. 439 del 21 settembre 2001** – Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali.
- **Decreto Ministeriale del 30 maggio 2001** – Accertamenti ispettivi sulla osservanza delle norme di buona pratica clinica.
- **Decreto Ministeriale del 10 maggio 2001** – Sperimentazione clinica controllata in medicina generale e pediatria di libera scelta.

Il percorso degli studi clinici

1) Sperimentazione clinica

Le sperimentazioni sono caratterizzate dall'intervento attivo dello sperimentatore. Per sperimentazione clinica su farmaco si intende «*qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti di un nuovo farmaco o di un farmaco già esistente testato per nuove modalità di impiego terapeutico, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza o l'efficacia. La sperimentazione si articola in diverse fasi e viene effettuata prima in laboratorio e in modelli animali (sperimentazione preclinica) e poi sull'uomo (sperimentazione clinica)*» [AIFA].

• Prima della seduta del Comitato Etico

In caso di sperimentazione su farmaco, il promotore invia il protocollo e tutta la documentazione all'AIFA (Autorità competente) tramite caricamento sul portale dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC), che è lo strumento operativo per la gestione dell'iter autorizzativo delle sperimentazioni cliniche (Fase I-IV) che si svolgono in Italia. In parallelo, tutta la documentazione deve essere sottoposta anche al Comitato Etico del centro coordinatore e ai Comitati Etici dei centri satelliti (in caso di studi multicentrici).

• Attività della Segreteria Tecnico-Scientifica (Segreteria TS)

Prima della riunione, la Segreteria TS ha il compito di verificare la completezza formale della documentazione relativa ai protocolli sottomessi. Ai fini della valutazione in seduta collegiale, predispone delle schede di valutazione che riassumono i punti essenziali dello studio utili alla pre-valutazione della congruità etico-scientifica della sperimentazione clinica stessa ed assegna almeno un relatore ad ogni studio. In collaborazione con il Presidente, qualora necessario, assegna la valutazione di eventuali studi clinici ad esperti esterni al CE, viceversa ad un determinato componente in qualità di relatore.

• Dopo la seduta collegiale

La Segreteria TS redige il verbale della seduta ed invia i pareri agli Uffici preposti che si occupano della successiva Delibera/Determina autorizzativa, per l'avvio della sperimentazione.

2) Studi Osservazionali

Sono caratterizzati dall'assenza di intervento attivo da parte dei ricercatori, che si limitano ad osservare i fenomeni.

L'iter riassunto sopra è essenzialmente il medesimo ad eccezione del caricamento su OsSC in quanto questa parte è prevista solo per gli studi sperimentali con farmaco. Solo in caso di studi osservazionali con farmaco questi

dovranno essere notificati in modo telematico ad AIFA per il censimento nel Registro Nazionale Studio Osservazionali tramite la compilazione dell'apposita modulistica, che dovrà essere presentata in fase di sottomissione dello studio al CE di competenza (vedi "Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci" elaborato dall'AIFA).

Attività di una Segreteria TS: l'esempio del CE Interaziendale di Novara

La Segreteria TS dal Comitato Etico Internazionale di Novara si avvale di una piattaforma informatica, raggiungibile dalla pagina web dedicata, dove possono collegarsi sia utenti esterni.

Il sito web, attraverso il quale si accede al portale è <https://comitatoetico.maggioreosp.novara.it/>.

Il portale è gestito da una ditta esterna, che fornisce supporto informatico ai componenti del Comitato Etico stesso ed agli utenti per il caricamento degli studi, qualora necessario: <https://isharedoc.maggioreosp.novara.it/pce-server/webui/login/>.

Il promotore si registra sul portale web del CE e carica tutta la documentazione, compresa l'autorizzazione dell'AC. Una volta caricati a sistema i documenti, lo studio risulta sottomesso e pronto per essere preso in carico da parte della STS. La STS verifica tutti i documenti ed invia eventuali richieste di integrazione, in caso di mancanze/incongruenze. Quando lo studio risulta "completo", viene inserito nella prima data utile per la valutazione collegiale.

Al termine della seduta viene prodotto il verbale, riportante tutti i singoli pareri discussi collegialmente, che vengono anche caricati sulla piattaforma web nella pagina di ogni singolo studio.

Infine, la Segreteria TS invia il verbale ai componenti, trasmette all'AC di riferimento i pareri ed inserisce in OsSC i dati delle sperimentazioni cliniche con farmaco. In base all'attuale normativa, l'Autorità competente non è più il Direttore Generale, ma solo l'AIFA! Commento personale

Si occupa altresì dell'archiviazione cartacea ed informatica di tutta la documentazione.

Periodicamente, sulla base dei dati estratti dai database informatici della Segreteria TS, viene redatto un elaborato che sintetizza i dati di attività degli studi clinici sottomessi al parere del CE di Novara.

Sito web – report attività: <https://comitatoetico.maggioreosp.novara.it/attivita/report-attivita/>.

A partire dal 2017 è stata avviata una ricognizione sistematica degli usi terapeutici, i cosiddetti protocolli di uso compassionevole ai sensi del D.M. 7 settembre 2017, a partire dalla loro approvazione fino all'eventuale interruzione del trattamento. A tal fine, si è instaurato un dialogo attivo con il clinico,

al quale è stato chiesto di fornire un report periodico circa avvio, andamento del trattamento o esito clinico.

Sono stati identificati indicatori di “processo” (andamento temporale in termini di avvio e/o conclusione dell'utilizzo del farmaco) e di “esito” (in termini di miglioramento o meno delle condizioni cliniche del paziente).

Sito web – rapporto usi terapeutici 2020: <https://comitatoetico.maggioreosp.novara.it/attivita/report-attivita/report-usi-compassionevoli/>.

• **Voluntary Harmonization Procedure – VHP**

L'obiettivo principale del Regolamento (UE) n. 536/2014 è quello di snellire e semplificare le procedure che saranno integrate e coordinate a livello europeo.

La valutazione dei *trials* sarà coordinata da una singola Autorità competente 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. Tale coordinamento tra le Agenzie Regolatorie del farmaco europee porterà all'autorizzazione di un protocollo di studio identico in tutti gli Stati coinvolti.

Infatti, l'arrivo di nuove terapie (si pensi ai biologici e ai farmaci per le malattie rare, la cui casistica è per definizione molto ristretta) ha richiesto la necessità di formulare dati più robusti, ottenibili soltanto con una numerosità campionaria adeguata. Per tale motivo le aziende hanno iniziato a cercare molti centri in diversi Stati dell'UE.

Tale esigenza ha richiesto, pertanto, un'armonizzazione normativa degli iter di autorizzazione presenti nei diversi Stati. In questo contesto, l'Italia si è attivata per essere competitiva alla sfida europea, con due progetti pilota: il *Voluntary Harmonization Procedure* (VHP), che vede coinvolti i CE ed AIFA, e il *Fast Track*, che vede invece coinvolti Ministero della Salute ed AIFA, ed ha istituito una procedura veloce per le valutazioni delle sperimentazioni dei farmaci. Di seguito si dettaglierà il progetto pilota VHP.



Di VHP si è cominciato a parlare già in tempi precedenti al nuovo Regolamento (UE): nel 2004, infatti, i Direttori delle Agenzie del farmaco dell'UE decisero di costituire un gruppo, denominato *Clinical Trials Facilitation Group* (CTFG) con lo scopo di coordinare ed uniformare la conduzione degli studi clinici multinazionali negli Stati membri [*Guidance document for sponsors for a Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) for the assessment of multinational Clinical Trial Applications*]. Tale gruppo ha elaborato un documento dove, per la prima volta, si è parlato di procedure di armonizzazione.

Nel 2013 AIFA è diventata Autorità Nazionale Competente per la valutazione/autorizzazione degli studi clinici. Nel maggio 2016 è partito il progetto pilota italiano, per coinvolgere i CE, esclusi dall'iniziale VHP. Per VHP si intende una procedura applicabile su base volontaria per gli studi clinici di Fase I-IV multicentrici, che sono svolti in più Stati membri dell'UE, e che permette la valutazione e autorizzazione coordinata dei *clinical trials* in un'unica soluzione contemporanea per tutti gli stati coinvolti nella sperimentazione.



Lo Sponsor richiede la valutazione VHP al VHP-Coordinator e seleziona il CE Coordinatore nell'elenco fornito da AIFA. Nel caso siano coinvolti CE collaboratori, lo sponsor invia la relativa documentazione per la procedura VHP e, non appena disponibile, la documentazione centro-specifica.

Durante l'iter VHP lo sponsor sceglie una Autorità competente di riferimento (AC-Reference) che eseguirà tutte le valutazioni tecnico-scientifiche e redigerà poi un Assessment Report (AR) che sarà spedito a tutte le altre Autorità competenti coinvolte.

La VHP può avere uno dei seguenti esiti:

- 1) approvabile;
- 2) da non approvare;
- 3) approvabile con condizione.

In quest'ultimo caso la procedura si chiude con il parere positivo di tutte le Autorità competenti, ma l'approvazione è subordinata a una o più condizioni a cui lo Sponsor deve ottemperare prima della chiusura della procedura. In questo caso è prevista l'estensione della tempistica.



Le condizioni derivano da quanto riportato all'interno degli AR. Questi, infatti, in fase finale sono corredati da una lista di "query", obiezioni e criticità: le *Grounds for Non Acceptance* (GNAs). Partecipano alla stesura delle GNAs anche le NCAp e i CE ma la lista finale verrà inviata allo sponsor dalla Reference-NCA.

La documentazione che viene valutata nell'ambito del progetto VHP è rappresentata essenzialmente dal *core* del progetto: Informazioni generali (Cover Letter contenente EudraCTnumber, CTA form, Lista delle NCAs coinvolte); informazioni relative al Protocollo: Protocollo comprensivo di sinossi in lingua inglese; informazioni relative all'IMP: IMPD, IB; informazioni relative ai NIMP; Additional information: Scientific advices e PIP summary report (se applicabile). La documentazione centro-specifica non è oggetto della VHP e pertanto non verrà valutata.

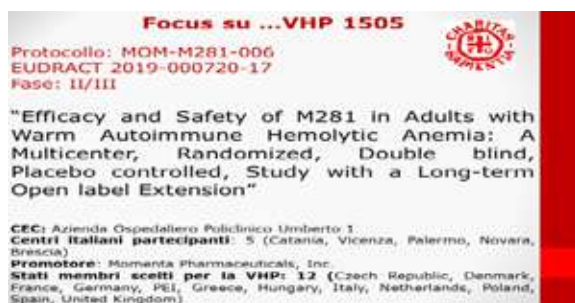


Affinché le richieste di valutazione presentate tramite VHP non subiscano ritardi, sono state inviate da parte da AIFA le linee guida che descrivono nel dettaglio le modalità operative che dovranno essere seguite durante l'attività

di valutazione congiunta, con le relative tempistiche da rispettare da parte di tutti gli attori coinvolti. Abbiamo tre fasi successive per un ammontare complessivo di 90 giorni. In caso di "approvazione a condizione", è prevista un'estensione della tempistica nel passaggio tra la seconda e la terza fase.

- **Esperienza di un CE locale di VHP**

Facendo un esempio intercorso nel Comitato Etico di Novara di applicazione delle procedure VHP, possiamo prendere in considerazione uno studio sperimentale sottomesso alla valutazione in procedura armonizzata nella seconda metà del 2019 (codice protocollo VHP 1505).



Si tratta di un *trial* clinico di fase II/III, dal titolo "Efficacia e sicurezza di M281 in adulti con anemia emolitica autoimmune calda: studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo".

È uno studio di Fase 2/3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per valutare l'efficacia, la sicurezza, la tollerabilità, la PK e la PD di M281 rispetto al placebo. La wAIHA è una patologia rara e rappresenta la forma più comune dell'anemia emolitica autoimmune, caratterizzata dalla presenza di auto-anticorpi caldi diretti contro i globuli rossi. Il trattamento convenzionale di questa patologia è rappresentato dalla terapia a base di corticosteroidi, che non è scevra da effetti collaterali a lungo termine. Trattamenti di seconda linea sono a base di farmaci immunosoppressivi, come azatioprina, ciclofosamide, e rituximab. Tuttavia anche questi possono avere severi effetti collaterali. Lo studio si pone l'obiettivo di valutare efficacia e sicurezza dell'anticorpo monoclonale M281 per il trattamento di questi pazienti.

Il CE Coordinatore prescelto era presso il Policlinico Umberto I di Roma, i centri italiani coinvolti sono stati 5 e gli Stati membri europei coinvolti 12.

Era previsto l'arruolamento di 2 pazienti presso il reparto di Ematologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria maggiore della carità di Novara.

Ripercorriamo il dettaglio delle tempistiche che si sono susseguite nel giro di 3 mesi:

- in giugno Novara ha dato la propria adesione al progetto, successivamente la Segreteria TS ha ricevuto il TA per far inserire i commenti da parte dei componenti. Questo, una volta compilato, è stato inoltrato al CEC;
- a metà agosto la lista delle obiezioni generali ricevute ha portato ad un'approvazione a condizione. Di conseguenza lo sponsor ha provveduto a emendare il protocollo, che è stato reinviato ai Comitati Etici, con richiesta di accettazione o meno delle integrazioni effettuate. Il protocollo così rivisto è stato accettato dal CEC e da AIFA;
- infine il CE di Novara ha dato parere favorevole nella seduta del 27 settembre.

In particolare, le obiezioni sollevate dai nostri componenti erano correlate al disegno dello studio. Obiezione: "Nel paragrafo 5.9 del protocollo, viene dichiarato che il sito è responsabile della fornitura del placebo per il *trial*. Come si concilia questa dichiarazione con il mantenimento del doppio cieco dello studio?".

Da un confronto con la STS del CEC del Policlinico Umberto I di Roma è emerso che altri CE avevano sollevato diverse obiezioni. Infatti è stata formulata un'approvazione a condizione. Questo documento riporta la cover letter firmata dallo sponsor, prodotta in risposta a tali obiezioni.



Il Comitato Etico: definizione

(Art. 2, comma 1 lett. m)

In base alla Direttiva del Parlamento Europeo 2001/20/CE i comitati etici vengono definiti come degli organismi indipendenti, composti da figure sanitarie e non sanitarie, che hanno la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti della sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di questa tutela, emettendo, ad esempio, pareri sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità dello o degli sperimentatori, sulle

strutture e sui metodi e documenti da impiegare per informare i soggetti della sperimentazione prima di ottenere il consenso informato.

La Valutazione etica, scientifica e metodologica degli studi clinici da parte del comitato etico ha come riferimento quanto previsto dal D.Lgs. 24 giugno 2003, n. 211, dalla dichiarazione di Helsinki nella sua versione più aggiornata, dalla convenzione di Oviedo, dalle norme di buona pratica e dalle linee guida aggiornate all'agenzia Europea per la valutazione dei medicinali in tema di valutazione dell'efficacia delle Sperimentazioni Cliniche (fig. 1).



Fig. 1 – Evoluzione normativa Comitati Etici in Italia.

L'evoluzione normativa dei comitati etici ha avuto alcuni capisaldi, a partire dai decreti del 1992 e del 1997, di recepimento di direttive europee, tesi ad uniformare percorsi e documentazione da presentare per i protocolli di studio e che forniscono importanti legende per definizioni univoche tra i diversi professionisti. Il decreto legislativo del 2003 aggiorna la precedente normativa, introducendo il concetto di sperimentazione su minori e sui soggetti incapaci di esprimere un proprio consenso, fino ad arrivare al decreto legge Balduzzi ed alla legge Lorenzin, che rappresentano un'ulteriore spinta ad avere un comportamento omogeneo in Italia, così come nel resto dell'Europa.

Tutta la normativa citata definisce compiti e competenze dei comitati etici locali, ricordando sempre che la tutela dei diritti dei soggetti deve essere posta al centro di qualsiasi valutazione di ricerca clinica (fig. 2).



Fig. 2 – Funzioni.

Elementi di valutazione ai fini del parere del CE (art. 6, comma 2 D.L. 211/2003)

1. rilevanza e correttezza metodologica dello studio proposto;
2. favorevole rapporto rischio/beneficio del trattamento proposto;
3. modalità di informazione al paziente e di ottenimento del consenso informato, nonché la giustificazione per la ricerca su persone che non sono in grado di dare il loro consenso informato (soggetti vulnerabili);
4. competenza e qualifica dello sperimentatore e del personale coinvolto;
5. idoneità delle strutture in cui si svolge la sperimentazione;
6. possibili conflitti di interesse;
7. impiego e divulgazione dei risultati;
8. idoneità della copertura assicurativa, se applicabile;
9. aspetti economici: i costi della sperimentazione non devono gravare né sui pazienti né sul Servizio Sanitario Nazionale.

Riporterei anche i punti di cui al DM del dicembre 2007 (Appendice per il rilascio del PU) e con le valutazioni richieste al CE dal DM 17 dicembre 2004 sulla ricerca indipendente (Fig. 3).

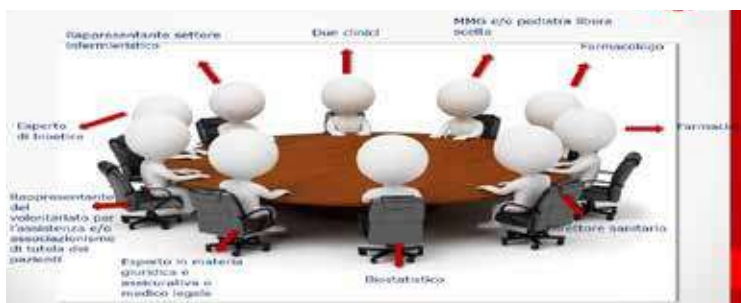


Fig. 3 – Composizione minima del Comitato Etico (D.M. 12/5/2006)

Legge 8 novembre 2012, n. 189 “legge Balduzzi” – Capo III – Disposizioni in materia di farmaci

Articolo 12, comma 10

Riorganizzazione dei comitati etici:

- a) un comitato per ogni milione di abitanti, fatta salva la possibilità di prevedere un ulteriore comitato etico, con competenza estesa a uno o più istituti di ricovero e cura a carattere scientifico;
- b) la scelta dei comitati da confermare tiene conto del numero dei pareri unici per sperimentazione clinica di medicinali emessi nel corso dell'ultimo triennio.

Il ruolo del Farmacista all'interno del Comitato Etico

Il farmacista non emette pareri, l'emissione del parere è collegiale!

In questo contesto l'attività del farmacista si può articolare in tre ruoli (Fig. 6):

- quello specifico della sua professione, che gestisce i farmaci sperimentali, documentando tutte le fasi, dalla ricezione nel magazzino della Farmacia Ospedaliera alla consegna al reparto. Non disgiunta ci può essere l'attività di allestimento galenico l'allestimento lo metterei come quarto punto precisando che il farmacista provvede anche al mascheramento nel caso di sperimentazioni con disegno in cieco;
- componente del Comitato Etico stesso, in qualità di farmacista, o di esperto in dispositivi medici;
- componente o responsabile della segreteria tecnico-scientifici.

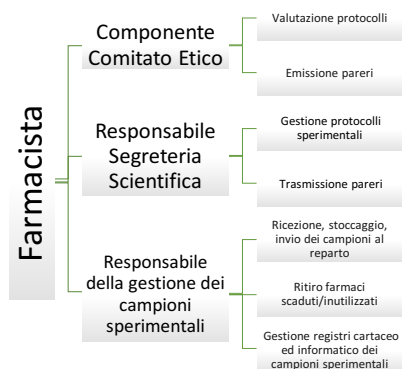


Fig. 6 – I tre ruoli del Farmacista.

REGIONE o PROVINCIA AUTONOMA	DELIBERE
REGIONE VALLE D'AOSTA	DGR n. 921 del 24/05/2013
REGIONE TOSCANA	DGR n. 216 del 05/06/13
REGIONE LAZIO	DGR n. 146 del 12/06/13 (modificata da DGR n. 301 del 1/10/2013)
REGIONE LAZIO	Decreto n. 4027/2013
REGIONE LAZIO	DGR n. 5493 del 25/06/13
REGIONE LIGURIA	DGR n. 25/2008 del 21/06/13 (integrata dalla DGR n. 33/02/05 del 02/06/13)
REGIONE EMILIA-ROMAGNA	DGR n. 1148 del 28/06/13
REGIONE EMILIA-ROMAGNA	L. Regionale n. 37 del 14/05/2013; DGR n. 767 del 26/06/13 (integrata da DGR n. 809 del 19/07/13)
REGIONE EMILIA-ROMAGNA	DGR n. 1066 del 26/06/13
REGIONE EMILIA-ROMAGNA	DGR n. 1227 del 05/07/13
REGIONE EMILIA-ROMAGNA	DGR n. 842 del 09/07/13 (integrata e modificata dalla DGR n. 509 del 24/08/13)
REGIONE EMILIA-ROMAGNA	DGR n. 926 del 15/07/13 (modificata da DGR n. 634 del 11/11/14)
REGIONE EMILIA-ROMAGNA	DGR n. 1507/13 del 16/07/13 e DGR n. 1182 del 17/07/2012
REGIONE EMILIA-ROMAGNA	DGR n. 652 del 26/07/13
REGIONE EMILIA-ROMAGNA	DGR n. 2013 del 30/07/13 (modificata dalla DGR 30/10 DEL 20/08/2012)
REGIONE EMILIA-ROMAGNA	DGR n. 27 del 20/09/2012
REGIONE EMILIA-ROMAGNA	DGR n. 223 del 14/10/13 (integrata da Deliberazione n. 1711 del 04/12/13 e DGR n. 1809 del 10/12/13)
REGIONE EMILIA-ROMAGNA	DGR n. 2 del 13/01/14
REGIONE EMILIA-ROMAGNA	DGR n. 15 del 23/01/14
REGIONE EMILIA-ROMAGNA	DGR n. 18 del 10/02/14
REGIONE EMILIA-ROMAGNA	DGR n. 1194 del 20/05/14 (revocata da DGR n. 244 del 20/01/12)

Fig. 7 – Delibere Regionali di attuazione della Legge Balduzzi.

Legge 11 gennaio 2018, n. 3, “Legge Lorenzin”
Entrata in vigore della Legge 15 febbraio 2018



Fig. 8

Art. 1

Delega al Governo per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica entro dodici mesi, dalla data di entrata in vigore della presente legge

- devono essere adottati i decreti legislativi per il riassetto e la riforma delle disposizioni vigenti in materia di sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano, introducendo specifico riferimento alla medicina di genere e all'età pediatrica;
- individuazione dei requisiti dei centri autorizzati alla conduzione delle sperimentazioni cliniche dalla Fase I alla Fase IV, con preferenza per i centri che assicurino, nella Fase IV, il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti;
- individuazione delle modalità per il sostegno all'attivazione e all'ottimizzazione di centri clinici dedicati agli studi clinici di Fase I, sia su pazienti che su volontari sani, da condurre con un approccio metodologico di medicina di genere, prevedendo la definizione, con decreto del Ministro della Salute, dei requisiti minimi per i medesimi centri anche al fine di una loro più omogenea presenza sul territorio nazionale;
- individuazione delle modalità idonee a tutelare l'indipendenza della sperimentazione clinica e a garantire l'assenza di conflitti d'interesse;
- semplificazione degli adempimenti meramente formali in materia di modalità di presentazione della domanda per il parere del comitato etico e di conduzione e di valutazione degli studi clinici;
- semplificazione delle procedure per l'utilizzo a scopi di ricerca clinica di materiale biologico o clinico residuo da precedenti attività diagnostiche

o terapeutiche o a qualunque altro titolo detenuto, previa prestazione del consenso informato;

- definizione delle procedure di valutazione e di autorizzazione di una sperimentazione clinica, garantendo il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti, soprattutto nel caso delle malattie rare;
- garanzia che gli incaricati della validazione e della valutazione della domanda siano privi di conflitti d'interesse personali e finanziari e assicurino la propria imparzialità mediante dichiarazione resa ai sensi degli artt. 46, 73 e 76 del testo unico di cui al d.P.R. 28 dicembre 2000, n. 445;
- la costituzione, presso l'Istituto superiore di sanità, di un elenco nazionale di soggetti qualificati e con adeguata esperienza, selezionati mediante avvisi pubblici, sulla base di criteri e requisiti predefiniti;
- la definizione delle procedure per la verifica dell'indipendenza dello sperimentatore

Riorganizzazione dei Comitati Etici

1 Centro di Coordinamento Nazionale (CCN) dei Comitati Etici territoriali

40 Comitati etici territoriali

3 Comitati etici a valenza nazionale

- uno riservato alla sperimentazione in ambito pediatrico;
- essi svolgono le medesime funzioni dei comitati etici territoriali.

Art. 2 Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici

Comma 1

È istituito, entro trenta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, presso l'AIFA, il Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, di seguito denominato «Centro di coordinamento», con funzioni di coordinamento, di indirizzo e di monitoraggio delle attività di valutazione degli aspetti etici relativi alle sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano demandate ai comitati etici territoriali [...].

Composizione del Centro di coordinamento

Massimo quindici componenti, di cui due indicati dalla Conferenza delle Regioni e delle Province autonome, due indicati dalle associazioni dei pazienti più rappresentative a livello nazionale

8 febbraio 2013, pubblicato nei componenti del Centro di coordinamento sono nominati con decreto del Ministro della Salute e, tranne coloro che rappresentano le associazioni dei pazienti, devono essere in possesso di documentata conoscenza ed esperienza nelle sperimentazioni cliniche dei me-

dicinali per uso umano e dei dispositivi medici, in conformità alle competenze individuate dal decreto del ministro della Salute nella *Gazzetta Ufficiale* n. 96 del 24 aprile 2013.

I componenti del Centro di coordinamento non devono trovarsi in situazioni di conflitto, devono essere indipendenti dal promotore della sperimentazione, dal sito di sperimentazione clinica e dagli sperimentatori coinvolti, nonché dai finanziatori della sperimentazione clinica.

Alle riunioni del Centro di coordinamento partecipano di diritto i presidenti del Comitato nazionale di bioetica, del Comitato nazionale per la biosicurezza, le biotecnologie e le scienze della vita e dell'Istituto Superiore di Sanità.

Decreto Ministeriale del 19 aprile 2018 G.U. n.107 del 10 maggio 2018

- Alle riunioni partecipano di diritto i **Presidenti**: del Comitato nazionale di bioetica, del Comitato nazionale per la biosicurezza, le biotecnologie e le scienze della vita, dell'Istituto Superiore di Sanità.
- Il **Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco**, che assicura anche il coordinamento con l'Ufficio della medesima Agenzia a cui è attribuita la funzione di Segreteria del medesimo Centro.
- I componenti del Centro di coordinamento durano in carica 3 anni e possono essere rinominati.

Art. 2

Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici

Interviene, su richiesta dei singoli comitati etici territoriali, con **funzioni di supporto e di consulenza** anche in materia di valutazione delle sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano possono essere sottoposte le procedure di valutazione degli studi clinici che richiedano una revisione a seguito di segnalazione di eventi avversi monitora le attività svolte dai comitati etici territoriali e segnala i casi di mancato rispetto dei termini prescritti dal Regolamento (UE) n. 536/2014 ai coordinatori dei comitati etici territoriali interessati.

Nei casi di inerzia o, comunque, nei casi di mancato rispetto dei termini prescritti dal predetto regolamento, il Centro di coordinamento **propone la soppressione del comitato etico territoriale inadempiente** al Ministro della Salute.

Individua la tariffa unica a carico del promotore della sperimentazione, da applicare in modo uniforme su tutto il territorio nazionale all'atto della presentazione della domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica o di modifica sostanziale di una sperimentazione.

Stabilisce l'importo del gettone di presenza e l'eventuale rimborso delle spese di viaggio per la partecipazione alle riunioni del Centro.



Fig. 9 – Regolamento di organizzazione e funzionamento del Centro di coordinamento.

Art. 2 (Attività e modalità di funzionamento)

Il Centro di coordinamento si riunisce di regola una volta al mese. Le decisioni sono adottate a maggioranza dei presenti e, nei casi di parità, prevale il voto del Presidente. Per questioni di particolare rilevanza le decisioni sono prese in base ad una maggioranza qualificata di due terzi dei componenti (es. proposta di soppressione di un Comitato Etico territoriale).

Art. 2 Legge 11 gennaio 2018, n. 3 “Legge Lorenzin”, comma 7

Entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, **con decreto del Ministro della Salute**, previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, **sono individuati i comitati etici territoriali fino a un numero massimo di quaranta.** (Tempo Scaduto)

Nell'individuazione dei comitati etici territoriali si deve tenere conto dei seguenti criteri:

- la presenza di almeno **un comitato etico per ciascuna regione;**
- l'avvenuta riorganizzazione dei comitati etici**, prevista dall'art. 12, commi 10 e 11, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla **Legge 8 novembre 2012, n. 189, nei termini previsti dalla citata normativa;**
- il numero di sperimentazioni valutate** in qualità di centro coordinatore nel corso dell'anno 2016.

Ricognizione dei Comitati Etici Riunioni del 18, 24 aprile e 9 maggio 2018

Il tavolo tecnico ha analizzato i criteri per la predisposizione dello schema di decreto dell'art. 2, comma 7.

- AIFA ha presentato i dati relativi all'attività dei Comitati Etici come risultano dalle registrazioni sull'osservatorio AIFA.
- Le tabelle AIFA non sono rappresentative delle molteplici attività svolte dai Comitati Etici dal momento che non tutti gli studi presentati ai Comitati Etici devono essere registrati sull'osservatorio AIFA.
- Le tabelle contenenti i dati relativi ai Comitati etici sono state inviate alle Regioni per le opportune valutazioni.
- Sono state predisposte opportune tabelle da compilare a cura dei referenti regionali per le sperimentazioni cliniche.
- Deve essere descritta la tipologia di studi che rientrano nelle singole categorie.

Cosa è stato chiesto alle Regioni per il Riordino dei Comitati Etici

Il Ministero della Salute ha chiesto al Coordinamento della Commissione Salute di attivare un per poter tavolo tecnico misto valutare congiuntamente lo schema di decreto in esame.

È opportuno che il tavolo tecnico indicato nell'articolo 8 del decreto del riordino partecipino al tavolo, entro il mese di Aprile 2019.

Regione	n° CE	Note
Abruzzo	2	
Basilicata	1	
Calabria	1	
Campania	1	
Emilia Romagna	3 (+1)	Uno per area vasta e uno registrato dal Ministero di indirizzo e per i centri che autorizzano più CE
F.V. Giulia	1	
Lazio	7	5 + 1 BCCS + 1 autorizzatorio (Bando Gede)
Liguria	1	
Lombardia	13	10 + 1 BCCS
Marche	2	1 + 1 BCCS
Molise	2	1 + 1 BCCS
Piemonte	6	
P.S.	1	
Puglia	1	
P.A. Trentino	1	
Valle d'Aosta	1	1 + 1 BCCS
Sardegna	2	
Sicilia	6	5 + 1 BCCS (divisa in 3 sezioni)
Toscana	1	CE unico ma articolato in 4 sezioni (produttore, regolatore, 2 lavoratori per la visita) accreditati separatamente, ma operanti secondo regolamento unico
Umbria	1	
Valle d'Aosta	1	
Veneto	6	

Stazione aggiornata al 17 aprile 2019

Fig. 10 – Il Riordino dei Comitati Etici

Quali cambiamenti?

- Numero dei CE allineato agli Stati Membri in Europa
- Tariffa Unica nazionale per SC ed ES
- Valutazione dei 40 CE concentrata sugli aspetti relativi alla parte II della Relazione di valutazione prevista dal CTR (aspetti etici)
- Semplificazione e snellimento procedure autorizzative
- Armonizzazione documentazione (contratto, assicurazione)
- Attività di indirizzo, monitoraggio e consulenza da parte del CCN CE
- Nuova piattaforma DaSC

Fig. 11 – Quali cambiamenti?

Certamente si potranno cogliere aspetti migliorativi con la nuova regolamentazione dei Comitati Etici, ovvero è possibile fare ricerca innovativa e di alto rigore scientifico semplificando le procedure e non appesantendo il percorso

con ulteriori vincoli e restrizioni. Infatti dall'esperienza della pandemia abbiamo assistito ad un'accelerata in tale direzione con un comitato etico nazionale unico per valutare gli studi di farmaci anti-Covid, i tempi di approvazione di tale comitato etico unico per studi su Covid si sono ridotti a 14 giorni. La pandemia ha imposto l'attivazione rapida di protocolli di studio per affrontare il Covid, mantenendo attive le sperimentazioni in corso su tutte le altre patologie. I tempi di approvazione si sono fortemente ridotti per questi studi passando da 150 giorni a soli circa 14 giorni.

Però vale la pena considerare vantaggi e svantaggi della nuova organizzazione dei Comitati Etici.

In previsione del Comitato Unico Nazionale, previsto dal nuovo regolamento, tale riduzione può comportare dispersione di competenze ma anche un aumento del carico di lavoro per i 40 comitati etici riconosciuti. D'altro conto tale dispersione potrebbe essere letta in positivo come separazione delle competenze: i comitati che non saranno abilitati alla valutazione delle sperimentazioni cliniche ai sensi del Regolamento (UE) n. 536/2014 potrebbero essere mantenuti per la valutazione di studi differenti dalle sperimentazioni cliniche (es.: studi osservazionali, studi su materiale biologico di origine umana, compassionate use, etc.). I Comitati Etici abilitati alla valutazione delle sperimentazioni cliniche con farmaci saranno oberati di lavoro.

D'altro canto avere comitati con competenze ben delineate può contribuire a quella standardizzazione e semplificazione delle procedure e dei processi auspicata laddove, infatti, esistono forti differenze fra singoli regolamenti dei comitati etici territoriali.

I promotori di ricerca clinica devono seguire procedure e richieste di documentazione eterogenee, che spesso portano alla produzione di documenti diversi ma ridondanti e che comportano un dispendio di tempo prezioso ai fini dell'approvazione di uno studio.

È evidente che tutto il sistema debba adeguarsi il prima possibile alle nuove competenze richieste, poiché si rischierebbe di ingolfare anziché semplificare un sistema già complicato in partenza.

A tale proposito è interessante comprendere qual è l'opinione degli addetti ai lavori sulle attuali difficoltà presenti nell'operatività delle Sperimentazioni cliniche (Fig. 12).

Tali difficoltà rappresentate saranno molto probabilmente superate con la piena applicazione della nuova normativa, ma certamente va sottolineato anche l'importanza del coinvolgimento negli studi delle associazioni di pazienti.

Ancora è importante evidenziare l'opinione degli esperti sulle sperimentazioni sulla gestione del farmaco (Fig. 13).



Fig. 12 – Operatività studio: Survey.



Fig. 13 – Gestione farmaco: Survey.

Dai risultati della *survey* sul tema gestione del farmaco sperimentale appare evidente il parere comune degli esperti di una maggiore presenza di Farmacista da dedicare agli studi con tutte le implicazioni che ne conseguono.

Dunque investire nella figura del Farmacista, che diventa punto di unione nel gruppo multidisciplinare coinvolto negli studi, è diventata ormai una condizione a cui non si può rinunciare per le sue competenze professionali nell'ambito del bene farmaco, ma anche nella gestione del Dispositivo Medico.

Tale presenza diventa ancora più rilevante nell'applicazione della nuova normativa europea, in quanto il farmacista può essere il collegamento tra il Comitato Etico, il centro sperimentale in cui si svolge la sperimentazione e il promotore della stessa.

10. Determinazione AIFA 19 giugno 2015 inerente i requisiti minimi necessari per le Strutture Sanitarie che eseguono sperimentazioni di Fase I (Determina n. 809/2015)

A. Del Vecchio, M.L. Fabrizi

La determina AIFA stabilisce i requisiti che devono possedere i centri e i laboratori, sia pubblici che privati, che effettuano sperimentazioni cliniche di Fase I.

Cosa si intenda per studio clinico di Fase I, non solo dal punto di vista della metodologia della sperimentazione clinica, ma anche dal punto di vista normativo, viene spiegato dal d.P.R. 439/2001, che li definisce come un insieme di studi su volontario sano o paziente con un farmaco di nuova istituzione, ai fini della determinazione del profilo di tollerabilità e del profilo farmacocinetico/metabolico e, nei soggetti malati, anche con la finalità di valutare gli indici di efficacia per farmaci per i quali l'attesa di un effetto terapeutico giustifica la somministrazione di sostanze con rischi non accettabili nei volontari sani (art. 2, comma 1, del d.P.R.).

Già precedentemente con il D.M. 19 marzo 1998, "Riconoscimento di idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali", sul quale la determina ha uno specifico impatto, erano stati stabiliti, tra l'altro, dettagliati requisiti minimi per le strutture private coinvolte in sperimentazioni di Fase I su volontari sani, mentre per i centri che eseguono sperimentazioni di Fase I su pazienti era stato disposto che fosse sufficiente che le strutture private oltre alle previste autorizzazioni sanitarie di carattere generale, fossero:

- a) accreditate, nel senso di convenzionate con il SSN;
- b) con riconoscimento di idoneità alla sperimentazione a seguito di verifica ispettiva della ASL competente per territorio;
- c) che la sperimentazione fosse multicentrica con la partecipazione di almeno una struttura pubblica.

Con il d.P.R. 21 settembre 2001, n. 439, è stato previsto che gli studi di Fase I possano essere condotti solo in centri accreditati, presenti in specifico elenco del Ministero della Sanità e che il Ministero pubblichi i requisiti minimi per i centri che eseguono studi di Fase I su pazienti.

Anche a livello internazionale sono stati preparati dei documenti specifici per gli studi di Fase I, in considerazione del fatto che in tali studi sono utilizzati

farmaci sperimentali per la prima volta nell'uomo e che pertanto possono costituire particolare fattori di rischio non conosciuti; si ricorda al riguardo il documento EMA "*Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products*", entrato in vigore a febbraio del 2018 che stabilisce delle strategie da utilizzare appunto nel corso degli studi di Fase I.

La Determina AIFA costituisce l'adozione di un atto regolatorio che, oltre ad attuare quanto previsto da precedenti disposizioni, integra ed aggiorna dettagliati aspetti tecnici che, ad iniziare dal 2008, erano stati oggetto di indicazioni non obbligatorie, ma fortemente raccomandate dall'Ufficio GCP di AIFA.

La Determina si compone di 6 articoli, di un Allegato e 3 Appendici (Appendice 1 - Requisiti delle Unità Cliniche; Appendice 2 - Requisiti dei laboratori; Appendice 3 - Lista delle procedure operative standard).

Gli articoli della determina prevedono delle disposizioni in merito alla possibilità che strutture private, compresi i relativi Laboratori di analisi a tal fine utilizzati, possano effettuare studi di Fase I sia su pazienti che su volontari sani e, in particolare, si fa riferimento al suddetto D.M. 19 marzo 1998.

I reparti clinici, sia pubblici che privati possono essere stabilmente dedicati agli studi clinici di Fase I su pazienti, o temporaneamente dedicati, purché in possesso dei requisiti previsti dalla determina per il periodo dello studio clinico.

Le strutture private che effettuano studi di Fase I su pazienti debbono essere accreditate, cioè convenzionate con il SSN e riconosciute idonee a seguito di verifica ispettiva, di regola almeno triennale, da parte della ASL competente per territorio tramite accertamento dei requisiti minimi per l'esercizio delle attività sanitarie di cui al d.P.R. 14 gennaio 1997, n. 47, e con certificazione della conformità alle norme in materia igienico-sanitarie e di sicurezza per le attività che vengono compiute.

La sperimentazione deve essere una multicentrica con la partecipazione di almeno una struttura pubblica. Da quanto sopra si evince che al di fuori di ospedali pubblici o ad essi equiparati o al di fuori di cliniche private convenzionate con il SSN, cioè ad es. in ambulatori di ASL o in ambulatori privati, non sia possibile condurre sperimentazioni di Fase I su pazienti.

Le sperimentazioni su volontari sani possono essere condotte "esclusivamente presso Unità di Fase I" di strutture ospedaliere pubbliche o ad esse equiparate e di IRCCS, compresi i relativi Laboratori di analisi a tal fine utilizzati, e in strutture private. Tali strutture debbono essere conformi ai requisiti riportati nell'allegato alla determina e relative appendici che, per le strutture private, sostituiscono l'allegato al D.M. 19 marzo 1998. Le strutture private devono inoltre avere la certificazione, a seguito di verifica preliminare almeno ogni tre anni da parte della ASL competente per territorio, della conformità

alle norme in materia igienico- sanitaria e di sicurezza per le attività che vengono compiute e dei requisiti minimi per l'esercizio delle attività sanitarie di cui al d.P.R. 14 gennaio 1997, n. 47, applicabili alla struttura.

La frase "esclusivamente presso Unità di Fase 1" sembrerebbe indicare che debba trattarsi non di reparti clinici, ma di centri *ad hoc* per volontari sani in ambito ospedaliero. Di fatto l'allegato tecnico alla determina specifica che le fasi I possono essere condotte non solo in singole unità a ciò dedicate, ma anche in "reparti specialistici", purché per il periodo della sperimentazione utilizzino strutture, procedure e personale in possesso dei requisiti previsti dall'allegato stesso, tra cui, ovviamente, quelli specifici previsti per i volontari sani, indicati nell'allegato con la sigla "Vs".

Peraltro, non sarebbe consigliabile l'utilizzo contemporaneo del medesimo reparto ospedaliero per pazienti e per soggetti sani; inoltre, alcuni dei citati requisiti per volontari sani difficilmente potrebbero essere applicati ai reparti clinici per pazienti, se non strutturati, o almeno temporaneamente, adattati a tal fine.

Le strutture con carattere misto pubblico/privato, nonché le strutture per le quali non sia inequivocabile la caratteristica di struttura pubblica, quali fondazioni, società o altro, e che non siano state riconosciute da decreto ministeriale equiparate a strutture pubbliche, sono da considerare strutture private e pertanto si applicano ad esse i requisiti e le procedure previsti per queste ultime.

Questa precisazione risolve una serie di difformi interpretazioni, in quanto molte strutture miste (Consorzi Universitari con strutture private, Società con soci Aziende Ospedaliere e soci privati, ecc.) per la sola presenza di una parte pubblica, ritengono di non dover seguire i requisiti previsti per le strutture private, ma nello stesso tempo, non essendo aziende ospedaliere pubbliche a tutti gli effetti non sono (e non possono oggettivamente essere) tenuti a seguire alcuni requisiti previsti per queste ultime.

Deve anche essere tenuto in considerazione che sia centri privati, che quelli misti, nei casi in cui siano centri di eccellenza nel settore della ricerca sanitaria, ricevono il riconoscimento di IRCCS (Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico) e sono quindi equiparati, ai fini della sperimentazione clinica, a strutture pubbliche, ai sensi delle norme vigenti.

Le strutture che eseguono sperimentazioni *No Profit* devono dotarsi di un *Clinical Trial Quality Team* (CTQT).

Tale obbligo è mirato ad ottenere, anche in assenza di una azienda farmaceutica promotrice o di una CRO, un sistema di gestione della qualità che, tramite personale adeguatamente formato (il CTQT) da dedicare al rispetto delle GCP, consenta di assicurare ai pazienti di Fase I la qualità dei singoli aspetti delle sperimentazioni cliniche.

La determina prevede che il direttore medico del centro clinico o il direttore del laboratorio, deve notificare, entro 7 giorni dal momento in cui ne viene a conoscenza, per iscritto all'AIFA ogni deviazione che riguardi il venir meno dei requisiti precedentemente autocertificati e/o deviazioni critiche dalle GCP, includendo le azioni correttive programmate e/o attuate. L'AIFA deciderà le misure da adottare (ispezione, sospensione dell'attività del Centro o altro).

Tale previsione ha anticipato l'art. 52 del Regolamento (EU) n. 536/2014 sulle sperimentazioni cliniche che stabilisce che i promotori delle sperimentazioni debbono notificare all'autorità regolatoria le violazioni gravi al regolamento stesso e alle GCP.

La necessità di definire i requisiti delle diverse strutture sanitarie autorizzate a condurre sperimentazioni cliniche di Fase I deriva dal fatto che vengono utilizzati farmaci sperimentali per la prima volta nell'uomo e che pertanto possono costituire particolare fattori di rischio non conosciuti; da qui l'obbligo previsto dalla determina del possesso di requisiti strutturali, procedurali, organizzativi oltre che scientifici, per identificare, valutare e gestire i rischi durante la programmazione e la conduzione di sperimentazioni cliniche di Fase I.

In questa parte del capitolo verranno descritti in maniera sintetica alcuni aspetti relativi all'organizzazione e al personale, che deve garantire la qualità della sperimentazione e l'affidabilità dei dati, con particolare riguardo al ruolo del farmacista ospedaliero negli studi clinici di Fase I.

Come detto, la determina include un allegato 1 che riporta i requisiti minimi necessari per le strutture che eseguono fasi I ed è praticamente una introduzione alle successive 3 appendici. Nell'allegato sono ripresi concetti già inclusi nell'articolato come le modalità di autocertificazione, le tipologie di strutture cliniche che si possono autocertificare, le necessità di notificare all'AIFA le deviazioni serie che possono accadere, la possibilità di ispezioni GCP.

In tale allegato viene inoltre maggiormente dettagliata l'attività del CTQT, un team a supporto degli sperimentatori *No Profit* per quanto riguarda la gestione della qualità. Molto spesso, infatti, tali sperimentatori necessitano di un aiuto all'applicazione delle GCP negli studi clinici come, ad esempio, per l'attività di monitoraggio o la revisione dei documenti necessari per iniziare una sperimentazione clinica.

La determina prevede che il team per la qualità possa essere dedicato alla Fase I della struttura o possa operare per tutte le sperimentazioni *No Profit* della struttura ospedaliera, comprese quelle di Fase I. Il CTQT deve dotarsi di un Regolamento interno che specifichi organico, modalità operative e compiti, che sono principalmente quelli di coadiuvare il promotore *No Profit* e gli sperimentatori:

- prima dell'inizio dello studio;

- durante la esecuzione dello studio;
- alla fine dello studio.

Tra il personale coinvolto nel team può essere prevista la figura del farmacista ospedaliero che, tra i compiti principali deve garantire in collaborazione con altro personale sanitario previsto in organigramma, la qualità delle sperimentazioni *No Profit* in conformità alle GCP.

Appendice 1: Requisiti delle Unità Cliniche

Questa appendice riporta i requisiti delle Unità Cliniche sia di carattere generale che specifici.

Requisiti di carattere generale

La determina prevede che i centri siano conformi, nelle parti applicabili, all'atto allegato al d.P.R. 14 gennaio 1997, e relative applicazioni normative regionali, che stabilisce i requisiti minimi per l'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private. Di tale atto la determina elenca una serie di paragrafi, tra cui:

- quello relativo ai "requisiti minimi generali", che riguarda sostanzialmente gli aspetti della qualità obbligatori, in ambito nazionale, per ogni struttura sanitaria (come ad esempio l'adozione di un documento in cui siano esplicitati: gli obiettivi, l'organizzazione interna, l'organigramma; la definizione del fabbisogno di personale in termini numerici per ciascuna qualifica, in rapporto alle tipologie delle attività, il possesso dei titoli previsti; un piano di formazione-aggiornamento del personale, con indicazione del responsabile; un inventario delle apparecchiature in dotazione ed un piano per la documentata manutenzione; la predisposizione di una raccolta di regolamenti interni e linee guida aggiornati per lo svolgimento delle procedure tecniche più rilevanti;
- quello relativo ai "requisiti minimi per la gestione dei farmaci e materiale sanitario (per il servizio farmacia, se presente)" che riguarda i requisiti strutturali e tecnologici di cui il Servizio Farmacia deve disporre (come ad esempio spazio per la ricezione del materiale e per la sua registrazione; deposito per farmaci e presidi medico-chirurgici; locale o spazio per le preparazioni chimiche; arredi e attrezzature per il deposito e conservazione dei medicinali, dei presidi medicochirurgici e degli altri materiali di competenza; frigoriferi atti alla conservazione dei medicinali da custodire a temperatura determinata, dotati di registratori di temperatura, di sistema di allarme e, possibilmente, collegati a gruppi di continuità o ad una linea di alimentazione preferenziale; spazi adeguati per il movimento in uscita dei farmaci e altro materiale sanitario).

La determina AIFA prevede esplicitamente, nell'ambito dei requisiti di carattere generale, al punto j) del paragrafo "Organizzazione della struttura", che l'unità debba avere un locale dedicato ed adeguatamente attrezzato per la ricezione, conservazione e gestione del farmaco sperimentale (e, se del caso, del prodotto di confronto), che sia accessibile solo a personale autorizzato; il farmaco sperimentale, ovviamente, in caso di strutture pubbliche deve precedentemente essere inviato alla farmacia ospedaliera.

Inoltre nello stesso punto si chiarisce che, qualora l'Unità di Fase I sia un centro privato, non fornito di un servizio di farmacia, tale struttura deve dotarsi di una farmacia con requisiti equivalenti a quelli di una farmacia ospedaliera ai sensi del D.M. 21 dicembre 2007, art. 7, che prevede che 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.

La determina AIFA identifica, infine, al paragrafo "Personale in servizio presso l'Unità" tra il personale che deve essere presente in una Unità Clinica di Fase I e che, nello specifico, deve essere formato appropriatamente sulle Norme di Buona Pratica Clinica (GCP), oltre al direttore medico, al medico farmacologo e ad uno o più medici con competenze specifiche, un farmacista incaricato di provvedere alla gestione dei farmaci presso tale Unità (conservazione, dispensazione, contabilità del farmaco sperimentale, altre mansioni connesse con la gestione dei medicinali sperimentali e dei farmaci per l'emergenza).

Un aspetto particolarmente importante è rivestito dalla modalità di conservazione dei farmaci sia a temperatura ambiente che controllata; a tal fine la determina al paragrafo "attrezzature mediche" prevede che i frigoriferi/congelatori in cui viene conservato il farmaco sperimentale siano dotati di registrazione in continuo della temperatura e collegati alla portineria della struttura (o ad altro servizio equivalente) che assicuri la presenza/reperibilità sulle 24h; deve inoltre essere presente un gruppo elettrogeno di continuità. Tutte le attrezzature devono essere sottoposte a manutenzione ordinaria e la documentazione relativa deve essere disponibile.

Tra il personale in servizio, i cui nominativi e le relative funzioni devono essere descritti in un organigramma, la determina (a cui si rinvia) individua altre figure specifiche per garantire la qualità degli studi clinici.

Requisiti di qualità

In coerenza con gli obblighi in tema di requisiti generali per la qualità previsti per tutte le strutture sanitarie dal richiamato d.P.R. ed in coerenza con gli obblighi derivanti dalle GCP, la determina AIFA prevede, per garantire la qualità delle sperimentazioni cliniche di Fase I, che l'Unità si doti di un appropriato

sistema di assicurazione di qualità, conforme ai requisiti previsti dal D.M. 15 novembre 2011 (art. 3, comma 1, lett. b) che prevedono, tra l'altro:

- a) l'adozione di un manuale di qualità;
 - b) una documentata attività di assicurazione della qualità;
 - c) la conformità alle GCP di tutte le attività;
 - d) un sistema di documentazione adeguato ad assicurare la tracciabilità di tutte le attività;
 - e) POS scritte (comprehensive di moduli/modelli finalizzati alla dimostrazione dell'avvenuta attività), per ogni aspetto legato allo studio, che la Determina elenca suddividendole in POS per gli aspetti generali e POS per gli aspetti clinici. In tale elenco sono previste anche procedure che coinvolgono direttamente la Farmacia come quelle relative alla gestione del farmaco sperimentale in accordo alle GCP, in cui siano descritti gli aspetti relativi ai locali per la conservazione dei farmaci, le modalità di preparazione, quelle per la contabilità del farmaco e della registrazione (cartacea e/o informatizzata), le modalità di consegna del farmaco sperimentale alla Farmacia e da questa all'Unità di sperimentazione;
 - f) verifiche indipendenti e conservazione dei rapporti, sulla struttura clinica e sul laboratorio per assicurare la conformità alle norme vigenti e alle POS.
- Ai fini della gestione del sistema di qualità, il direttore medico deve designare un responsabile della qualità che sia in possesso dei requisiti previsti dal D.M. 15 novembre 2011.

Il possesso dei requisiti deve essere autocertificato da ogni struttura che intensa partecipare a sperimentazioni di Fase I ad AIFA almeno 90 giorni prima dell'inizio dell'attività con un modello riportato in una successiva Determina AIFA (Determina n.451 del 29 marzo 2016).

L'AIFA sul proprio sito web (<https://www.aifa.gov.it/web/guest/ispezioni-di-buona-pratica-clinica/>) pubblica la lista delle strutture autocertificate divise per regione e con indicato lo stato (attivo o sospeso), che viene aggiornata ogni qualvolta necessario. Sulla base di tali autocertificazioni l'Ufficio Ispezioni GCP dell'AIFA può procedere ad una ispezione per la verifica del possesso dei requisiti della Determina da parte del centro clinico e/o del laboratorio di Fase I.

Al momento della redazione del presente articolo, le strutture sanitarie autocertificate ad AIFA nello stato di "attivo" sono in totale 273 di cui 140 centri clinici e 133 laboratori.

Riferimenti e fonti bibliografiche

- D.P.R. 14 gennaio 1997: Approvazione dell'atto di indirizzo e coordinamento alle regioni e alle province autonome di Trento e di Bolzano, in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'eserci-

zio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private (G.U 20 febbraio 1997, n. 42, S.O.).

- D.M. 19 marzo 1998, "Riconoscimento di idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali" (GU Serie Generale n.122 del 28 maggio 1998).
- d.P.R. n. 439/2001.
- D.M. 21 dicembre 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. (GU Serie Generale n.53 del 03 marzo 2008 - Suppl. Ordinario n. 51).
- ABPI Guidelines for Medical Experiments in Non-Patient Human Volunteers, 2007.
- Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical *trials* with investigational medicinal products (CHMP/SWP/28367/2007).
- Guidance for conducting GCP inspections: phase I units (annex V), November 2008.
- WHO - Good Clinical Laboratory Practice (GCLP), 2009.
- Determina AIFA n. 809/2015 del 19 giugno 2015 "Requisiti minimi per le strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni di Fase I".
- Determina AIFA n. 451/2016 del 29 marzo 2016 "Modalità di autocertificazione dei requisiti minimi delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni cliniche di Fase I".
- Guidance for conducting GCP inspections: clinical laboratories (annex II), August 2017.
- Guidance for conducting GCP inspections: bioanalytical part, pharmacokinetic and statistical analyses of BE *trials* (annex VII), June 2017.
- ABPI (The Association of the British Pharmaceutical Industry) Guidelines for Phase I Clinical Trial, 2018.
- Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali (GU Serie Generale n. 294 del 19 dicembre 2001).
- D.M. 15 novembre 2011 "Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali".
- Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la Direttiva 2001/20/CE.
- Guideline for good clinical practice E6(R2) EMA/CHMP/ICH/135/1995, 15 December 2016 (ICH GCP E6 (R2)).

11. Le Norme di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* – GCP)

P. Di Basilio, F. Galliccia

1. Background e contesto storico: GCP e norma in materia di sperimentazione clinica

L'esigenza di regolamentare la sperimentazione clinica sull'uomo, sia da un punto di vista etico che scientifico e metodologico, nasce nella comunità scientifica a seguito del susseguirsi nel corso della storia di eventi drammatici in cui, a scopo di ricerca, venivano violati i diritti fondamentali dell'uomo. Basti pensare al caso dello studio Tuskegee 1932/72 per la sifilide, o dell'Elixir Sulfanilamide, in cui l'utilizzo determinò, nel 1937, la morte di più di 150 soggetti o al caso noto della talidomide, che fu utilizzata in donne gravide nel 1958 con effetti dannosi sui nascituri che furono osservati solo più tardi nel 1962.

Il primo vero importante passo fu rappresentato dal codice di "Codice di Norimberga" nel 1946, che rappresentava un decalogo etico da seguire per ogni ricerca clinica su soggetti umani, adottato dal tribunale di Norimberga, dopo la scoperta delle atrocità commesse nei campi di concentramento durante la Seconda guerra mondiale dai medici nazisti, tra i quali spicca tristemente la figura di Josef Mengele, conosciuto come l'angelo nero di Auschwitz.

Ad esso seguirono la promulgazione della Dichiarazione di Ginevra, durante l'assemblea della World Medical Association a Ginevra nel 1948, ed emendata negli anni più volte e della Dichiarazione di Helsinki nel 1964, in cui sono declinati un insieme di principi etici riguardanti tutta la comunità medica per ciò che concerne la sperimentazione umana, nel cui ambito è considerata una pietra miliare dell'etica e che è stata anch'essa rivista, più volte, negli anni.

Le prime linee guida in campo di sperimentazione, le GCP "*Good Clinical Practice*" (Buona Pratica Clinica), però furono predisposte nel 1995, in prima stesura, dalla Conferenza internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei farmaci ad uso umano (ICH) (organismo internazionale, fondato dai Paesi dell'Unione Europea, gli Stati Uniti d'America ed il Giappone di cui fanno parte le principali Autorità regolatorie mondiali) e implementate in UE dall'Agenzia Europea dei medicinali (EMA) nel 1996, al termine del processo di armonizzazione delle norme internazionali in materia di sperimentazione.

Le GCP rappresentano uno standard internazionale di etica e qualità scientifica da seguire durante la progettazione, conduzione, registrazione e comu-

nicazione degli esiti di una sperimentazione clinica con la partecipazione degli esseri umani.

L'intento delle norme in materia di sperimentazione clinica è stato quello di garantire la qualità della sperimentazione clinica mantenendo l'assoluto rispetto dei diritti dell'uomo e della dignità umana. Infatti, utilizzare farmaci efficaci e sicuri implica inevitabilmente che vengano sottoposti a specifici studi proprio sulle persone che dovranno poi utilizzarli e questo deve essere fatto assicurando prima di tutto l'eticità della ricerca ma anche bilanciando adeguatamente i rischi con i vantaggi possibili della cura della malattia. L'evoluzione dell'approccio nel campo dei medicinali a favore di una più estesa sperimentazione è evidente in campo pediatrico. Solo qualche tempo fa era impensabile poter sottoporre bambini a sperimentazione ma una mentalità più lungimirante ha capito che è meglio testare i medicinali anche sui bambini, per avere a disposizione farmaci più sicuri, piuttosto che trattarli con farmaci *off-label*, testati solo su adulti e che non tengono conto delle peculiarità dell'età pediatrica. Il cambio di paradigma ha investito anche le parole di riferimento della sperimentazione clinica: i pazienti che prima erano denominati "soggetti" della sperimentazione, sottintendendo una qualche forma di subordinazione, sono, negli ultimi tempi, chiamati "partecipanti" a sottolineare la collaborazione in campo medico anche di coloro che prendono parte alla sperimentazione, partecipazione che deve essere quanto più "informata" possibile.

2. Obiettivi e struttura delle GCP

I principali obiettivi delle GCP sono:

1. garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei partecipanti alla sperimentazione clinica;
2. assicurare la credibilità dei dati della sperimentazione clinica.

Le GCP devono essere seguite durante tutte le fasi di una sperimentazione clinica, dalla progettazione alla conduzione e produzione dati, da parte di tutte le strutture e figure professionali coinvolte, a diverso titolo, nelle sperimentazioni cliniche. Esse sono costituite da 13 principi e da una parte di dettaglio che declina le modalità con le quali i principi sono soddisfatti. Le figure principali cui si rivolgono le GCP, oltre ai partecipanti alla sperimentazione, sono il Comitato etico, lo sperimentatore e il promotore di una sperimentazione (detto anche Sponsor), e a ciascuno di questi "protagonisti" è dedicato uno specifico capitolo.

Le GCP sono composte dai seguenti capitoli:

Introduzione

1. Glossario
2. Principi di GCP dell'ICH
3. Commissione di revisione dell'istituzione/comitato etico indipendente (IRB/IEC)
4. Sperimentatore
5. Promotore dello studio (sponsor)
6. Protocollo sperimentale ed emendamento/i al protocollo
7. Dossier per lo sperimentatore (investigator's brochure)
8. Documenti essenziali per la conduzione di uno studio clinico

Dalle prime disposizioni ad oggi la norma ha seguito diverse tappe evolutive, ma l'adesione agli standard delle GCP rimane l'unico modo per assicurare l'integrità e affidabilità dei dati e contemporaneamente mantenere il rispetto dei diritti dei pazienti e la loro sicurezza. Non dobbiamo dimenticare che le GCP nascono come Linee Guida e quindi con valore meno prescrittivo rispetto ad una vera e propria norma, da qui la necessità per i vari stati di introdurle nelle rispettive legislazioni in modo da renderle vincolanti. In Italia le prime GCP del 1996 sono state recepite con un decreto del Ministero della Salute, il D.M. 15 luglio 1997.

Successive direttive europee hanno rafforzato e precisato gli obblighi e le procedure di applicazione delle GCP nella sperimentazione clinica anche a livello UE.

In primo luogo è stata la Direttiva 2001/20/EC che conferisce anche a livello UE la dignità legale alle GCP. La direttiva infatti, proprio nell'ottica di garantire la qualità della sperimentazione clinica nel rispetto dei diritti dell'uomo e della dignità umana, fissa le disposizioni per l'applicazione della buona pratica clinica e le considera come un "set" di requisiti scientifici, di qualità ed etici, internazionalmente riconosciuti che devono essere osservati, ribadendo che è solo l'aderenza a questi requisiti che fornisce garanzia della tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti della sperimentazione clinica. (art. 1, comma 2, Direttiva 2001/20/EC).

Successivamente, i principi di base delle GCP, per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche, sono ripresi e fissati nella Direttiva 2005/28/EC (GCP Directive).

A tali direttive è stata data attuazione in Italia con i seguenti decreti legislativi: D.Lgs n. 211/2003 (recepimento delle Direttiva 2001/20/EC) e D.Lgs n. 200/2007 (Recepimento delle 2005/28/EC). Anche il nuovo Regolamento europeo sulla sperimentazione clinica (il cosiddetto *Clinical Trial Regulation* n. 536/2014), destinato a soppiantare le precedenti Direttive, entrato in vigore solo a gennaio 2022 (a causa dei ritardi dell'EMA per l'implementazione

del sistema elettronico di gestione delle sperimentazioni a livello europeo) fa esplicito riferimento alle GCP e alla correlata Dichiarazione di Helsinki.

3. I Principi delle GCP

I Principi delle GCP sono 13 e traggono origine dalla Dichiarazione di Helsinki dell'Associazione Medica Mondiale. Essi costituiscono i pilastri fondanti delle GCP.

Sotto sono elencati i principi che ogni sperimentatore e promotore dovrebbero avere scolpiti in mente.

- 2.1. Gli studi clinici devono essere condotti in accordo ai principi etici che traggono la loro origine dalla Dichiarazione di Helsinki, e che sono conformi alla GCP e alle disposizioni normative applicabili.
- 2.2. Prima che uno studio abbia inizio, devono essere valutati rischi ed inconvenienti prevedibili rispetto al beneficio atteso sia per il singolo soggetto dello studio che per la società. Uno studio potrà essere iniziato e continuato solamente se i benefici previsti giustificano i rischi.
- 2.3. 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.
- 2.4. Le informazioni disponibili non cliniche e cliniche, relative ad un prodotto in sperimentazione devono essere adeguate a supportare lo studio clinico proposto.
- 2.5. Gli studi clinici devono essere scientificamente validi e devono essere descritti in un protocollo chiaro e dettagliato.
- 2.6. Lo studio deve essere condotto in conformità al protocollo che abbia preventivamente ricevuto approvazione/parere favorevole di una commissione di revisione dell'istituzione (IRB)/un comitato etico indipendente (IEC).
- 2.7. Le cure mediche prestate e le decisioni di natura medica prese nell'interesse dei soggetti ricadranno sempre sotto la responsabilità di un medico qualificato oppure, se applicabile, di un dentista qualificato.
- 2.8. Tutti gli individui coinvolti nell'effettuazione di uno studio devono possedere l'istruzione, la formazione e l'esperienza necessarie ad espletare le loro specifiche mansioni.
- 2.9. Deve essere ottenuto un consenso informato liberamente fornito da ciascun soggetto prima della sua partecipazione allo studio.
- 2.10. Ogni informazione relativa allo studio clinico deve essere registrata, trattata e conservata in modo tale da consentire un accurato resoconto, interpretazione e verifica.

Addendum (R2)

Questo principio si applica a tutte le registrazioni menzionate in questa linea guida indipendentemente dal tipo di supporto utilizzato.

- 2.11. Deve essere garantita la riservatezza dei documenti che potrebbero identificare i soggetti, rispettando le regole di riservatezza e confidenzialità previste dalle disposizioni normative applicabili.
- 2.12. I prodotti in sperimentazione devono essere preparati, gestiti e conservati nel rispetto delle Norme di Buona Fabbricazione (GMP) applicabili. Essi devono essere impiegati secondo quanto prescritto dal protocollo approvato.
- 2.13. Devono essere attuati sistemi con procedure che garantiscano la qualità di ogni singolo aspetto dello studio.

Addendum (R2)

Tali sistemi devono essere focalizzati sugli aspetti della sperimentazione che sono essenziali per assicurare la protezione dei soggetti e l'affidabilità dei risultati.

I Principi delle GCP possono essere suddivisi in tre grandi categorie a seconda dell'aspetto di garanzia al quale si riferiscono. Distinguiamo pertanto le tre grandi garanzie delle GCP:

1. Garanzie etiche
2. Garanzie scientifiche
3. Garanzie procedurali

Lo schema sottostante divide i vari principi nelle tre categorie.



È evidente che la tutela delle GCP non è limitata solo ai partecipanti alla sperimentazione clinica ma tramite la garanzia dell'affidabilità dei dati tutela tutti i futuri pazienti che con quel farmaco dovranno poi essere trattati.

4. L'evoluzione della normativa in materia di sperimentazione clinica e la cultura del rischio.

Le GCP, tuttavia, sono state a loro tempo pensate ed elaborate in un'epoca in cui la ricerca faceva affidamento su sistemi di registrazione cartacei e in cui attività, come il monitoraggio, richieste dalle GCP, erano necessariamente effettuate direttamente sul posto e con l'impiego di tempi lunghi e personale spesso dedicato a tempo pieno.

Il rispetto degli standard di qualità richiesti dalle GCP e dalla norma, durante la conduzione delle sperimentazioni cliniche, comporta l'attuazione di sistemi con un notevole impegno da parte dei promotori e delle parti terze coinvolte (es. *Clinical Research Organization* – CRO) in termini economici e di risorse di personale.

Nel tempo, però, il contesto in cui si svolge la ricerca clinica è notevolmente cambiato dovendo fare i conti con studi sempre più numerosi e con un grado di complessità piuttosto elevato in cui l'utilizzo di sistemi elettronici è diventato largamente diffuso, ancorché necessario.

Inoltre, la consapevolezza che, nonostante i notevoli investimenti economici e l'evoluzione tecnologica nel settore, alcuni problemi legati alla qualità sono ancora ricorrenti (l'errore è minimizzabile ma non eliminabile), ha determinato la necessità di reinterpretare la gestione dei sistemi di qualità e dei processi alla base della sperimentazione clinica, al fine di ottimizzare le risorse disponibili e, al tempo stesso, sfruttare l'efficienza dei sistemi elettronici a più ampio raggio. Quest'esigenza ha portato ad una revisione e adeguamento della norma al contesto scientifico ed evolutivo della ricerca, mantenendo fermo l'obiettivo di raggiungere risultati di qualità senza, per questo, ovviare all'obbligo di conformità ai requisiti regolatori o alla garanzia di tutela dei pazienti.

Pertanto, poiché la qualità ha un costo ma non lavorare in qualità significa non fare le cose bene e pagare un prezzo ancor più alto, diventava indispensabile cercare nuovi approcci e gettare lo sguardo in altri settori in cui metodologie già sperimentate avessero dato risultati efficaci nella gestione dei processi. In tale scenario, il concetto di rischio e della sua gestione, impiegati con successo da molti anni in vari settori hanno fornito una chiave per reinterpretare la norma in modo più funzionale.

In questo modo la cultura del rischio, come approccio per l'individuazione e la valutazione degli errori e le successive azioni intraprese per mitigarli, che si era diffusa in campo sanitario e nel mondo aziendale farmaceutico, è arrivata nel settore della sperimentazione clinica.

Il rischio e la gestione del rischio erano già utilizzati nel mondo farmaceu-

tico prima ancora di essere affrontati nella norma. Nel settore produttivo farmaceutico, infatti, l'esigenza di garantire al paziente, come ultimo utilizzatore, un prodotto finale (il farmaco) di elevata qualità aveva trovato risposta e supporto nell'applicazione ai sistemi di qualità di un approccio basato sul rischio, consentendo di identificare per tempo problemi di qualità durante lo sviluppo e la produzione. Tuttavia, la percezione del rischio e della sua entità, inteso come la combinazione del verificarsi di un danno e la severità del danno stesso, possono variare tra i vari *stakeholders* e le agenzie regolatorie. È stato, quindi, necessario definire un approccio comune (ICH Guideline Q9 on *quality risk management* (EMA/CHMP/ICH/24235/2006 *Committee for Human Medicinal Products*, September 2015) e fornire una guida sui principi e gli strumenti della gestione del rischio con elementi di interpretazione della gestione del rischio condivisi. In tal modo si voleva creare la consapevolezza reciproca degli strumenti più efficienti da utilizzare per adottare scelte e prendere decisioni in materia di qualità che fornissero un prodotto qualitativamente sicuro e valido.

La gestione dei sistemi di qualità secondo il rischio è entrata in pieno a far parte delle Norme di Buona Fabbricazione divenendo un requisito regolatorio vero e proprio per i produttori di medicinali, che devono avere un sistema di qualità basato sul rischio e che le ispezioni in tale settore sono tenute a verificare.

Ma il rischio, considerato in campo sanitario come legato alla pratica clinica, è sempre presente anche la sperimentazione clinica, dove anche se non è del tutto eliminabile è quanto meno valutabile e controllabile.

I promotori degli studi e le CRO delegate dagli stessi avevano, già da tempo, sperimentato, con benefici in termini di tempi e costi, l'approccio basato sulla valutazione del rischio per attività come il monitoraggio, ma occorreva individuare un punto di incontro attraverso una visione coordinata, omogenea e condivisa tra i diversi attori coinvolti, mantenendo i requisiti di una ricerca caratterizzata da rigore scientifico, eticità e qualità.

Occorreva fornire una nuova chiave interpretativa e l'ICH ha aggiornato la prima versione delle ICH GCP (denominate ICH-GCP E6 R1) apportando modifiche tramite l'inserimento di vari addendum nel testo originale del 1996. Nella versione che ne è scaturita, la ICH GCP E6 cosiddetta R2, viene incoraggiata l'implementazione di nuovi metodi più efficienti sia per il disegno, che la conduzione che la registrazione delle sperimentazioni, evidenziando i vantaggi che possono derivare dal connubio di un approccio basato sulla valutazione del rischio e il supporto di strumenti tecnologici avanzati. Vengono così aggiornati gli standard per i sistemi di registrazione elettronica e conservazione dei documenti essenziali.

Se da un lato, con la revisione delle GCP, sono sottolineati e incrementati i requisiti in alcuni campi, come nel caso dei sistemi elettronici, dall'altro si introducono elementi di flessibilità per attività come, ad esempio, il monitoraggio o la validazione dei sistemi elettronici prendendo in considerazione le maggiori criticità emerse dall'analisi dei rischi connessi.

Ma la revisione delle GCP non è stata l'unica novità in campo normativo.

La consapevolezza che molte sperimentazioni presentano solo minimi rischi aggiuntivi e che la comprensione e la valutazione degli stessi può semplificare i processi fornendo un nuovo impulso alla sperimentazione, ha spinto ulteriormente verso l'adozione di uno strumento normativo nuovo che raccogliesse le segnalazioni da parte dei vari *stakeholders* (industria, ricercatori pubblici e privati, associazioni ed enti di ricerca scientifica, università, pazienti e strutture pubbliche di assistenza sanitaria) relative all'esigenza di semplificazione. Pertanto, il vero cambiamento è rappresentato dal nuovo Regolamento europeo (CTR 536/2014), già menzionato in precedenza, che prefigura e supporta un orientamento basato su un approccio proporzionato al rischio sia nella fase di definizione che in quella di conduzione della sperimentazione clinica. Il Regolamento, a differenza della Direttiva 2001/20/EC che ha regolamentato la sperimentazione finora, è un atto legislativo vincolante e ha valenza applicativa di tutti i suoi elementi nell'intera Unione Europea, mentre la Direttiva necessita di recepimento negli ordinamenti dei diversi Stati membri. Il Regolamento può quindi essere visto come un reale catalizzatore di armonizzazione in tutta la UE.

Il CTR introduce elementi di flessibilità e identifica quelle aree nel disegno e conduzione della sperimentazione nelle quali è possibile implementare un approccio proporzionale al rischio, basandosi sulla considerazione che alcuni studi comportano un rischio aggiuntivo minimo alla sicurezza dei soggetti o alla integrità dei dati, rispetto alla normale pratica clinica. Sulla base di ciò sono fornite regole meno rigorose o forme di adattamento per quel che concerne monitoraggio, *safety reporting*, tracciabilità dell'IMP e contenuto del TMF.

L'importanza di un Regolamento sta nel fornire un'impalcatura comune alla norma a livello europeo per far sì che l'approccio proporzionato al rischio non diventi una totale deroga strutturale alle rigorose norme in materia di qualità sicurezza da parte degli *stakeholders*.

A livello ICH si sta adesso lavorando alla nuova versione delle GCP denominata R3 nelle quali l'approccio basato sul rischio è divenuto l'impalcatura fondamentale. Sono stati già pubblicati i Principi delle R3 e si stanno predisponendo le altre parti che seguono una struttura ad Annex (come le GMP) secondo lo schema sotto riportato.



Uno dei concetti ispiratori delle nuove GCP è il concetto derivato dall'architettura e poi adottato in campo informatico che "less is more": tale approccio, in un mondo sperimentale sempre più complicato, mira a concentrarsi su quello che è veramente importante tralasciando dettagli marginali.

Le ispezioni regolatorie

Significato e basi legali

In questo contesto assumono rilevanza e significato le ispezioni condotte dai vari enti regolatori per la verifica del rispetto delle GCP. Per avere, infatti, garanzia della qualità degli studi clinici e affinché i risultati di una sperimentazione possano essere considerati affidabili e credibili e quindi utilizzabili per sottoporre richieste di autorizzazioni al commercio di medicinali (*Marketing Authorization Application – MAA*) è ormai indispensabile verificare l'aderenza degli studi alle GCP e alla norma.

La definizione di ispezione è nelle stesse GCP ICH (R2) (1.29) e nel D.Lgs. 24 giugno 2003, n. 211 (Recepimento della Direttiva 2001/20/CE), art. 2, comma 1, lett. n): «*l'effettuazione, da parte di una o più Autorità regolatorie, di una revisione ufficiale di documenti, strutture, registrazioni e ogni altra risorsa considerata dall'Autorità stessa collegata allo studio clinico; la revisione potrà aver luogo nel centro della sperimentazione, presso le strutture del promotore dello studio e/o della CRO, oppure in qualsiasi altra sede giudicata appropriata dalle Autorità regolatorie*».

Il significato delle ispezioni GCP è nello scopo delle GCP stesse ma tali ispezioni non sono effettuate in maniera sistematica su tutti gli studi ed acquistano rilevanza maggiore quando riguardano studi che supportino la richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio. È il Regolamento n. 726/2004,

art. 57, a fornire una base legale più forte alle ispezioni GCP, quando queste vengano richieste durante la valutazione della documentazione presentata all' Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) per richieste di autorizzazione all'interno della UE. Il Regolamento infatti affida all' Agenzia europea dei medicinali il compito di prendere una decisione in merito alle domande che si appoggiano a studi per i quali già la Direttiva 2001/83/EC (Annex1) stabiliva la necessità di rispettare i principi etici equivalenti a quelli validi nella EEA e di aderire alla Direttiva 2001/20/EC, alle GCP e alla Dichiarazione di Helsinki.

Se, infatti, durante la valutazione della qualità e sicurezza dei prodotti e della compliance alle GCP sorgono dubbi, l' Agenzia ha facoltà di richiedere un' ispezione.

In Italia l'effettuazione delle ispezioni è sotto la responsabilità dell' Ufficio Ispezioni GCP dell' AIFA e possono svolgersi prima, durante o dopo la realizzazione delle sperimentazioni cliniche (D.Lgs. 6 novembre 2007 n. 200 all' art. 24).

Quando non effettuate a seguito di motivi specifici, come in caso di richiesta da altri uffici interni all' AIFA o organismi esterni (es. Autorità Giudiziaria, Commissione UE, etc.), o dall' EMA (per procedure centralizzate di autorizzazione dei medicinali) o dal Direttore Generale dell' AIFA, le ispezioni seguono la programmazione di routine dell' Ufficio sulla base di criteri di risk assessment legati a fattori come numerosità dei soggetti arruolati, strutture ospedaliere critiche o mai ispezionate, caratteristiche dei soggetti, rilevanza dello studio etc. Le ispezioni possono riguardare qualunque struttura o soggetto a qualsiasi titolo coinvolto nella conduzione di uno studio clinico e hanno luogo, in genere, presso il centro di sperimentazione, presso le strutture del promotore della sperimentazione, presso le strutture di organizzazione di ricerca a contratto (CRO), oppure in altri luoghi ritenuti appropriati da tali Autorità. In particolare, qualunque luogo o struttura, all'interno dei luoghi citati, interessata alla sperimentazione può essere oggetto di ispezione regolatoria e in qualunque momento della conduzione, prima durante o al termine (vedi anche Rapporto Ispezioni GCP 2015-2017 pubblicato sul sito AIFA: <https://www.aifa.gov.it/-/rapporto-ispezioni-gcp-2015-2017-classificazione-e-analisi-delle-deviazioni-alla-good-clinical-practice>).

L' Ispettorato GCP AIFA opera tramite proprie procedure e le non conformità alle GCP vengono descritte in un verbale ispettivo che viene fornito all' organo decisore al fine delle determinazioni sull' utilizzabilità delle sperimentazioni a fini regolatori.

Le deviazioni alle GCP sono suddivise a seconda della loro gravità in tre categorie, in accordo alla procedura EMA di riferimento. Le categorie sono le seguenti:

Classificazione delle deviazioni in accordo alla procedura EMA

Critiche (CR)

- **Definizione:** Condizioni, pratiche, processi o deviazioni dalle GCP che influiscono negativamente sui diritti, la sicurezza, la salute, il benessere dei soggetti e/o sulla qualità e integrità dei dati.
Inottemperanza a rilevanti requisiti normativi.
- **Possibili conseguenze:** Sono richiesti rigetto dei dati (in particolare quando la sperimentazione è completata e non è più possibile correggere le deviazioni in itinere) e/o azioni legali.
- **Nota:** Un numero di deviazioni maggiori, inadeguata qualità dei dati e/o assenza di documenti originali può costituire una deviazione critica. Le frodi sono incluse in questo gruppo.

Maggiori (MA)

- **Definizione:** Condizioni, pratiche, processi o deviazioni dalle GCP che potrebbero influire negativamente sui diritti, la sicurezza, la salute, il benessere dei soggetti e/o sulla qualità e integrità dei dati, nonché inottemperanza ad altri requisiti normativi.
- **Possibili conseguenze:** Possono essere motivo di rigetto dei dati e/o azioni legali.
- **Nota:** Un numero di deviazioni minori possono costituire una deviazione maggiore.

Minori (MI)

- **Definizione:** Condizioni, pratiche, processi o deviazioni dalle GCP che non dovrebbero influire negativamente sui diritti, sulla sicurezza, la salute, il benessere dei soggetti e/o sulla qualità e integrità dei dati.
- **Possibili conseguenze:** Deviazioni classificate come minori indicano la necessità di migliorare condizioni, pratiche e processi.
- **Nota:** Molte deviazioni minori possono indicare un'inadeguata assicurazione di qualità e la loro somma potrebbe essere uguale ad una deviazione maggiore con le relative conseguenze.

Raccomandazioni:

- **Definizione:** Dalle deviazioni possono derivare delle raccomandazioni su come migliorare la qualità e ridurre la possibilità che le stesse deviazioni accadano in futuro.

Riferimenti e fonti bibliografiche

- Linee Guida di Buona Pratica Clinica E6 (R2) del 14 giugno 2017, EMA/CHMP/ICH/135/1995.
- Regulation (EC) 726/2004.
- Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001.
- Directive 2001/83/EC as amended by Directive 2003/63/EC of 25 June 2003.
- Directive 2005/28/EC of the European Commission of 8 April 2005.
- World Medical Association Declaration of Helsinki, in the version 1996 [*Insert applicable respective Version*].
- CPMP/ICH/137/95 "Note for Guidance on Structure and Content of Clinical Study Reports", July 1996.
- Regolamento (Ue) N. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la Direttiva 2001/20/CE.
- Q&A EMA: How should data be presented when they are sent to the inspection team prior to the GCP inspection requested by the CHMP?
- (Reflection paper on risk based quality management in clinical *trials*) 18 November 2013 EMA/269011/2013 Compliance and Inspection.
- Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical *trials* 09 June 2010 EMA/INS/GCP/454280/2010 GCP Inspectors Working Group (GCP IWG).
- Procedure for coordinating GCP inspections requested by the CHMP (GCP Inspectors Working Group EMA/INS/GCP/55482/2013).
- Rapporto Ispezioni GCP 2015-2017.
- FDA Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations – A Risk-Based Approach to Monitoring.
- "Risk proportionate approaches in clinical trials" Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use 25 April 2017.

a) La qualità nelle sperimentazioni cliniche di Fase I: il contesto italiano e il ruolo dell' Auditor GCP

L. Martena, D. Di Tonno

La qualità è un concetto spesso difficile da definire, in quanto può assumere diverse sfumature in base al contesto a cui ci si riferisce. Tuttavia, ciò che appare chiaro è che il termine qualità di per sé implica dinamismo. L'applicazione degli standard prefissati, infatti, prevede una fase di revisione dei processi e l'implementazione di eventuali azioni di miglioramento.

Quanto sopra descritto è stato disciplinato dallo stesso W. Edwards Deming attraverso il cosiddetto "Ciclo di Deming" (PDCA - Plan, Do, Check, Act).

Nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, la qualità viene disciplinata nei capitoli 5.0 e 5.1 della revisione 2 delle *Good Clinical Practice* (GCP).

È responsabilità dello Sponsor implementare un sistema di gestione della qualità durante tutte le fasi di uno studio clinico, che deve prevedere dei controlli sistematici volti a verificare il rispetto degli standard fissati dal sistema di qualità stesso. Tra questi controlli rientrano gli *audit* GCP, ossia «*un controllo sistematico ed indipendente delle attività e dei documenti pertinenti allo studio per determinare se siano state espletate le attività relative allo studio, e se i dati siano stati registrati, analizzati e accuratamente trasmessi in conformità al protocollo, alle Procedure Operative Standard dello sponsor (Standard Operating Procedures, SOPs), alla Buona Pratica Clinica (GCP) e alle disposizioni normative applicabili*» (ICH-GCP R2, Cap. 1.6).

Nel contesto italiano, la normativa vigente pone particolare attenzione sugli studi di Fase I, dalla fase di autorizzazione/approvazione fino alla loro chiusura. Tale esigenza giuridica nasce dal fatto che le sperimentazioni cliniche di Fase I di per sé potrebbero comportare un maggiore rischio per la salute del soggetto partecipante. In questo modo, tutti i requisiti richiesti dalla normativa sono volti a garantire la tutela della salute e del benessere dei partecipanti agli studi, nonché la validità dei dati raccolti durante lo studio.

I requisiti minimi che un'unità clinica/laboratorio (unità di Fase I) deve possedere per poter svolgere studi di Fase I sono definiti nella Determina AIFA n. 809/2015.

La normativa infatti prevede che il personale afferente all'unità di Fase I sia qualificato e adeguato per le attività da svolgere, formato sulle *Good Clinical Practice* e inserito all'interno di un organigramma (Appendice 1, par. A, pt. 4, lett. b).

Tra le figure richieste nell'ambito della funzione "Assicurazione di Qualità", rientra l'*Auditor*, il quale deve essere in possesso dei requisiti stabiliti dall'art. 5 del D.M. 15 novembre 2011.

Ciascuna unità di Fase I è obbligata a ricevere, ogni anno, almeno un *audit* sul sistema di qualità (*audit* di sistema) e almeno un *audit* su una sperimentazione condotta nell'anno (*audit* studio-specifico).

Attraverso l'esecuzione degli *audit*, l'*Auditor* verifica la conformità della struttura alla normativa vigente in materia e alle procedure operative standard, pertanto deve essere indipendente e conoscere la legislazione e le linee guida applicabili.

Ai fini della preparazione dell'*audit*, l'*Auditor* può richiedere alla struttura alcuni documenti del sistema di qualità o dello studio oggetto di verifica.

Tra i documenti del sistema di qualità rientrano:

- Organigramma dello staff di Fase I;
- Elenco delle attività esercitate dalla struttura internamente e di quelle appaltate in esterno;
- *Job Description* e *Curriculum Vitae* del personale dell'unità;
- Procedure Operative Standard e altre istruzioni;
- Modulistica in uso;
- Documentazione relativa a fornitori esterni di prodotti e servizi.

Tra i documenti studio-specifici, invece, rientrano a titolo esemplificativo ma non esaustivo:

- Protocollo di studio (ed eventuali emendamenti);
- Template di consenso informato e foglio informativo dello studio (ed eventuali emendamenti);
- Blank della *Case Report Form* (CRF);
- Manuale di laboratorio.

Attraverso l'analisi della suddetta documentazione, l'*Auditor* riesce ad effettuare una valutazione preliminare della struttura e seleziona i punti da approfondire durante l'esecuzione dell'*audit* stesso.

Durante il processo di verifica presso l'unità, l'*Auditor* procede secondo quanto segue:

- approfondisce ulteriormente la verifica dei documenti dell'unità (che siano essi di qualità o studio-specifici);
- effettua delle interviste al personale dell'unità;
- visita gli ambienti dell'unità stessa (farmacia ospedaliera, laboratorio, ingegneria clinica, stanze identificate per ospitare pazienti di Fase I in cui avviene la somministrazione del farmaco sperimentale).

Durante la riunione conclusiva, l'*Auditor* espone eventuali osservazioni emerse e successivamente redige il rapporto di *audit*, il quale deve essere archiviato presso l'unità (Appendice 1, par. C e Appendice 2, par. B).

Il rapporto di *audit* deve contenere una descrizione di quanto visionato ed esaminato durante la fase di verifica, nonché le osservazioni riscontrate.

Queste devono essere basate su riferimenti normativi precisi e classificate secondo un *grading* appropriato.

Al termine dell'*audit*, l'*Auditor* rilascia un certificato che attesta l'avvenuta verifica.

Come si può evincere dalla normativa emanata dall'Autorità competente, il concetto di assicurazione di qualità non solo viene disciplinato per richiamare e applicare direttive internazionali (quali le GCP appunto), ma anche per sensibilizzare ulteriormente lo staff partecipante a studi clinici sull'importanza di agire secondo standard di riferimento che hanno lo scopo di garantire la salute e il benessere dei partecipanti e l'integrità dei dati prodotti.

b) La qualità nelle sperimentazioni cliniche di Fase I: il contesto italiano e il ruolo del Quality Assurance

A. Ortenzi, A. Argentiero

La determina AIFA n. 809/2015 ha definito i requisiti minimi per le Unità (centri clinici o laboratori analisi) che conducono studi clinici di Fase I. Tra i requisiti richiesti vi è la presenza di un Responsabile *Quality Assurance* (QA), in possesso dei requisiti indicati dal D.M. del 15 novembre 2011.

Il QA è il professionista responsabile del Sistema di Gestione della Qualità, ovvero l'insieme formale di tutte le attività collegate e interdipendenti che influenzano, nel mondo della ricerca clinica, la qualità dei dati scientifici prodotti.

La suddetta Determina AIFA ha innalzato gli standard qualitativi dei centri sperimentali che conducono sperimentazioni cliniche di Fase I al fine di garantire un'analisi sui parametri di sicurezza necessari alle fasi successive di investigazione.

Per questo motivo, è necessario prevedendo sistemi e procedure che possano, ancora di più, garantire la sicurezza dei soggetti e la qualità dei dati prodotti.

Il principale compito del QA risiede nella strutturazione e revisione delle *Standard Operating Procedure* (SOP), ovvero istruzioni scritte e dettagliate delle attività e dei processi che avvengono nella struttura.

Il QA revisiona le SOP dopo che sono state redatte da un esperto del processo in oggetto e si assicura che le stesse siano in conformità all'ultima revisione delle *Good Clinical Practice*, alla normativa vigente e che siano coerenti alle altre procedure aziendali in vigore.

Il QA è inoltre coinvolto nel processo di pianificazione delle attività formative e nelle verifiche periodiche programmate.

Per quanto attiene la formazione, il QA redige un piano formativo che include training specifici per ogni componente dell'organigramma (Medici, Infermieri, *Clinical Research Coordinator*, ecc.) assicurandosi che le attività formative siano svolte e documentate.

L'introduzione di questo capitolo, ha l'obiettivo di descrivere come avviene l'applicazione dei requisiti normativi richiesti per la conduzione delle sperimentazioni cliniche di Fase I presso le strutture pubbliche e private.

Al fine di ottimizzare i processi rendendoli efficaci, la figura del QA e dell'Auditor con documentata esperienza nelle GCP, assumono rispettivamente un ruolo di rilevanza sia per il coordinamento delle attività necessarie all'aderenza ai requisiti cogenti presso i centri clinici ed i laboratori autocertificati, sia come controllo in un'ottica di implementazione continua della qualità dei processi e dei servizi erogati.

Gli aspetti macroscopici da considerare al fine di centrare il proprio Sistema di Gestione della Qualità (SGQ) sono:

- 1. Sperimentazioni Profit/No Profit:** nel secondo caso è necessario dotarsi di un *Clinical Trial Quality Team* (CTQT - D.M. 17 dicembre 2004).
- 2. L'unità Clinica o Laboratorio si trova in una struttura Pubblica/Privata:** D.M. 19 marzo 1998, "Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali".
- 3. Se si tratta di un'Unità Clinica/Laboratorio (Determina AIFA 809/2015).**
- 4. Se si eseguono SC di Fase I su Pazienti/Volontari Sani (Determina AIFA 809/2015).**

Identificate le variabili macroscopiche, è necessario definire le macro categorie che compongono il SGQ specifico per le sperimentazioni cliniche di Fase I in relazione ai requisiti espressi dalla linee guida degli Enti Regolatori e alle normative di riferimento:

1. Infrastrutture e apparecchiature;
2. Personale;
3. Formazione;
4. Attività e documentazione di assicurazione qualità.

Il *modus operandi* del QA è quello di coinvolgere, in maniera profonda ed efficace, ogni singolo reparto della struttura ospedaliera, o laboratorio di ricerca, coinvolto nei processi descritti dalla normativa utilizzando le figure incaricate dal Direttore Medico/Laboratorio al fine di documentare le modalità di esecuzione delle attività e implementarle quando necessario.

1. Infrastrutture e apparecchiature

Le prime valutazioni saranno indirizzate a valutare i requisiti Infrastrutturali (d.P.R. 14 gennaio 1997, Approvazione dell'atto di indirizzo e coordinamento alle regioni e alle province autonome di Trento e di Bolzano, in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private) con particolare riferimento agli aspetti descritti nell'Appendice 1 (d.P.R. del 14 gennaio 1997).

A questo livello si ribadisce l'importanza di coinvolgere strutture come la Direzione Medica, l'Igiene Ospedaliera e gli Uffici Tecnici di competenza richiedendo la documentazione o perlomeno verificarne la presenza, al fine di renderla disponibile in caso di *audit* e controlli.

Nel caso di laboratori autocertificati come per la Farmacia e altri Servizi coinvolti, è obbligatorio verificare l'accreditamento regionale anche per le strutture ospedaliere pubbliche. In particolare, per i Laboratori, è necessario verificare la presenza di un Sistema Gestione Qualità interno che sia conforme alle parti delle *Good Laboratory Practice* di competenza.

Per quanto attiene al controllo delle apparecchiature si rende necessario pianificare un sistema di controlli multipli al fine di garantire la diminuzione del rischio in accordo al modello “Swiss-cheese” prescritto dalle linee guida ICH.

La declinazione di tale sistema può strutturarsi prevedendo tre livelli controllo:

- 1. Aziendale:** in accordo con la certificazione aziendale (se presente);
- 2. Unità Clinica di Fase I /Laboratorio autocertificato:** le apparecchiature medicali utilizzate all'interno dell'unità/laboratorio per la conduzione delle sperimentazioni cliniche di Fase I;
- 3. Singola apparecchiature:** etichettatura specifica applicata sull'apparecchiatura o nelle prossimità

Per i primi due livelli sopra descritti sarà necessario prevedere un responsabile; per il terzo livello la responsabilità diventa condivisa con l'operatore che dovrà verificare che l'apposita cartellonistica certifichi l'utilizzabilità dell'apparecchiatura sulla base delle manutenzioni programmate.

2. Personale

Un'altra area macroscopica sulla quale focalizzare l'attenzione del SGQ è certamente la gestione e l'inserimento del personale.

I riferimenti normativi descrivono la necessità di stabilire ruoli, secondo una dotazione organica minima, ed una struttura gerarchica, ovvero l'organigramma, che ne descriva i rapporti sia per le unità cliniche che per i laboratori.

Il QA collabora all'adempimento di tali requisiti con il Direttore Medico che per ognuna delle figure richieste determina il numero di personale da inserire in base alle risorse presenti e alle necessità.

L'aspetto documentale, sia delle lettere di incarico che dell'organigramma, dovrà descrivere i cambiamenti nel tempo in relazione al *turnover* del personale coinvolto oltre che le mansioni e le responsabilità in relazione a quanto descritto nelle procedure.

È inoltre da considerare che nell'elenco dell'Appendice 1, lett. A, punto 4 della determina AIFA, alcune delle figure riportate non sono previste dalle piante organiche delle strutture ospedaliere che quindi devono essere finanziate con contratti appositi e di difficile stabilizzazione. In particolare, le figure dell'infermiere di ricerca o Coordinatori di Ricerca Clinica, sia nel caso in cui sia dedicato alle sperimentazioni cliniche sia in cui svolga anche attività ordinarie.

Questo aspetto porta quindi ad una criticità che necessita di monitoraggio continuo e richiede misure preventive efficaci concordate con il Direttore Medico, il PI e gli organi preposti alle assunzioni ed i contratti.

3. La formazione

La formazione rappresenta un momento fondamentale nel quale vi è la trasmissione di conoscenze da un formatore ad un formando. Tralasciando gli aspetti nozionistici, il Piano Formativo ha il compito di strutturare, solidificare e rinforzare in maniera completa sia aspetti tecnico-operativi che di approccio.

Il concetto di formazione in ambito ricerca clinica assume un ruolo essenziale: stimolare la crescita personale e professionale all'interno di un contesto di collaborazione tra componenti provenienti da diverse estrazioni accademiche.

Gli aspetti sopra citati sono importanti se contestualizzati all'interno di una UCF 1/Laboratorio autocertificato, ove la programmazione della formazione e l'esecuzione della stessa vengono richieste dalla Determina AIFA. La normativa, infatti, richiede una formazione che tocchi tutti gli aspetti connessi ad una sperimentazione clinica di Fase I (in primis, GCP, gestione delle emergenze, metodologia della ricerca clinica).

4. Il sistema della qualità

Uno dei principi cardine – e anche di maggiore criticità – nel mondo della ricerca clinica è il concetto di Qualità, cui devono ambire tutte le organizzazioni che si occupano di sperimentazioni cliniche (aziende farmaceutiche, CRO e centri sperimentali).

La qualità è un concetto legato fortemente alla conformità ai requisiti etici, scientifici e di gestione della documentazione, identificabili nella normativa vigente sulla ricerca clinica e nelle *Good Clinical Practice*.

Il SGQ è l'insieme di tutte le attività collegate ed interdipendenti che influenzano la qualità di un prodotto o di un servizio.

Alla base del SGQ troviamo i seguenti requisiti:

- Una struttura organizzativa (organigramma);
- La definizione di processi;
- Le responsabilità del singolo;
- Le procedure scritte;
- Le risorse necessarie (umane e tecnologiche);

È indispensabile che i diversi punti sopracitati siano interconnessi tra loro e che alla base di questa interconnessione ci sia una chiara comunicazione verbale e non, al fine di raggiungere un obiettivo comune che coincida con il bene dell'azienda nella sua totalità.

Il SGQ è fondato su quattro principi cardine:

1. *Managing* (Organizzare);
2. *Planning* (Pianificare);
3. *Delivering* (Svolgere);
4. *Measuring* (Valutare).

1. *Managing* (Organizzare)

La struttura deve organizzare un SGQ da applicare a tutti gli aspetti della sperimentazione clinica, con focus mirato ad assicurare la protezione dei soggetti dello studio e l'affidabilità dei risultati.

Una volta definita la direzione strategica da intraprendere, è importante che ogni attività implicata abbia un responsabile della supervisione e della gestione dell'attività stessa.

Le diverse attività devono essere organizzate applicando un approccio basato sul rischio, fondato sui seguenti passaggi:

- Identificazione dei dati e dei processi critici;
- Identificazione dei rischi;
- Valutazione dei rischi;
- Controllo dei rischi sulla base dei limiti di accettabilità;
- Comunicazione dei rischi;
- Revisione dei rischi;
- Redazione di un report sui rischi.

2. *Planning* (Pianificare)

La pianificazione definirà gli input e gli output, fissando quali test, procedure e metodi utilizzare durante le diverse attività. I principi della pianificazione sono i seguenti:

- Ogni ricerca e attività di sviluppo deve avere un piano realistico ed efficace;
- Il piano deve essere soggetto a continua revisione;
- Emendamenti e deviazioni devono essere controllati;
- Deve esserci evidenza di una pianificazione continua.

3. *Delivering* (Svolgere)

Al fine di assicurare il successo, chiunque sia implicato nello svolgimento delle attività deve essere messo al corrente dei task richiesti, responsabilità e dei relativi standard di riferimento.

L'esecuzione dei compiti assegnati deve corrispondere a quanto descritto secondo un approccio standardizzato (procedure scritte), approvato dalla persona responsabile dell'intero processo secondo quanto previsto dall'organigramma, e comunicato a chiunque sia coinvolto nelle attività.

4. *Measuring* (Valutare)

La verifica è la parte finale del Ciclo della Qualità e controlla che i processi abbiano – o non abbiano – incontrato gli standard fissati.

Il processo di verifica coinvolge le seguenti fasi: Controllo di Qualità (monitoraggio), Assicurazione di Qualità (*audit*) e ispezione da parte delle Autorità regolatorie.

In merito alle attività di verifica, il QA si assicura che il SGQ sia seguito e funzioni in maniera ottimale, pianificando controlli mirati, cadenzati e periodici su alcuni step interni di implementazione degli studi clinici e di produzione della relativa documentazione. Questa attività di “controllo interno della qualità” non è da confondersi con quella di *auditing*, che corrisponde ad una attività di verifica indipendente dalla struttura operativa in questione. Lo scopo di questi controlli è di far emergere eventuali non conformità o deviazioni, oltre che favorire un'implementazione continua dei processi.

Abbreviazioni

- QA Assicurazione Qualità
- ICH International Conference of Harmonization
- SGQ Sistema Gestione della Qualità
- SC Sperimentazione Clinica
- RAQ Responsabile Assicurazione Qualità
- GCP Good Clinical Practice
- SOP Standard Operating Procedure

12. La sperimentazione e il ruolo del Centro di coordinamento nazionale dei Comitati Etici territoriali

C. Petrini, C. Mannelli

Introduzione

Lo sviluppo della ricerca biomedica, che in questi anni sta vivendo un momento di grande floridità, rappresenta un pilastro fondamentale per la crescita di ogni Paese. Le implicazioni che discendono dall'innovazione in tale ambito non si limitano, infatti, al contesto sanitario, ma permeano significativamente la dimensione culturale, economica ed etica della società, con effetti concreti e misurabili per il singolo individuo e per la collettività.

Incoraggiare e promuovere lo sviluppo di una ricerca che si distingue per robustezza del rigore scientifico e per rispetto dei requisiti di eticità deve rappresentare, dunque, una priorità. Se, infatti, il ruolo riconosciuto al rigore scientifico è centrale in quanto garante della qualità e della solidità del metodo, quello relativo ai requisiti di etica non deve essere sottovalutato. I requisiti di etica forniscono assicurazione in merito al rispetto dei principi fondamentali e alla piena tutela di coloro che sono coinvolti nella ricerca, in ottemperanza ai documenti di riferimento internazionali, tra i quali figurano il Codice di Norimberga, la Dichiarazione di Helsinki, il Rapporto Belmont, la Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina, le Norme di buona pratica clinica (GCP). Occorre, tuttavia, evidenziare come le azioni poste in essere per verificare il mantenimento di tali aspetti non debbano, in alcun modo rappresentare, o essere percepite, come una barriera allo sviluppo della scienza in quanto, al contrario, costituiscono uno strumento indispensabile per promuovere e valorizzare una ricerca affidabile, inclusiva e responsabile.

Alla luce della dinamicità che caratterizza l'evoluzione della ricerca, la consapevolezza del valore che quest'ultima rappresenta per gli individui e per la società si traduce nell'esigenza di adottare percorsi armonizzati, omogenei e fluidi che accrescano le competenze del sistema in maniera efficiente e rapida favorendone, dunque, l'attrattività. Si è delineata, in tale contesto, la necessità di ripensare la normativa in materia di sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e sui dispositivi medici con un sostanziale cambiamento di assetto introdotto dal Regolamento (UE) n. 536/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano (d'ora in poi: Regolamento).

Nell'ambito della riorganizzazione operata da ciascuno Stato membro per

l'adeguamento al sopra citato Regolamento, uno degli aspetti introdotti dall'Italia – in cui il riassetto è tutt'ora in corso - è stato proprio il *Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici* (d'ora in poi: Centro di coordinamento) al quale spetta un significativo compito che verrà affrontato diffusamente in questo capitolo.

Il Centro di coordinamento: quadro normativo

La funzione e il rilievo acquisito dal Centro di coordinamento non possono prescindere da alcuni brevi riferimenti al quadro normativo e regolatorio nel quale si inserisce.

Il 27 maggio 2014 venne pubblicato in *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* il Regolamento (UE) n. 536/2014. Il Regolamento, che sostituisce la Direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, nasce con l'obiettivo di "assicurare la robustezza e l'affidabilità dei dati sulle sperimentazioni cliniche in tutta l'Unione, garantendo il rispetto dei diritti, la sicurezza, la dignità e il benessere dei soggetti", uniformando, ottimizzando e semplificando le procedure autorizzative tra gli Stati membri. Sebbene in vigore dal 16 giugno 2014, i tempi di applicazione del Regolamento erano vincolati, ai sensi dell'art. 82, alla soddisfazione di una condizione: la verificata funzionalità, da parte della Commissione, del portale UE – punto unico di accesso per la presentazione dei dati e delle informazioni concernenti le sperimentazioni cliniche – e della banca dati UE – contenente i dati e le informazioni presentati per ciascuna sperimentazione alla quale è attribuito un numero identificativo unico. La piena conformità delle sopra citate infrastrutture informatiche ha tuttavia richiesto un tempo maggiore rispetto alle aspettative: il parere della Commissione in merito alla verificata piena funzionalità risale al 13 luglio 2021. Una volta pubblicata in *Gazzetta Ufficiale* la decisione della Commissione, ai sensi dell'art. 99 del Regolamento, dovevano decorrere sei mesi per l'applicazione dello stesso divenuto, dunque, operativo in data 31 gennaio 2021.

Nelle more dell'applicazione del Regolamento, gli Stati membri hanno provveduto a effettuare una riorganizzazione interna volta ad attuare le nuove procedure. Una delle principali novità introdotte dal Regolamento riguarda, infatti, la ripartizione dell'iter di valutazione delle sperimentazioni in due parti distinte. La parte I, disciplinata dall'art. 6, riguarda gli aspetti metodologici generali del protocollo di studio operata da un unico Stato membro indicato dal promotore. Tra gli elementi che ricadono in questa prima Fase di valutazione si ricorda la rilevanza della sperimentazione clinica; la valutazione dei rischi e dei benefici; l'affidabilità e la robustezza dei dati previsti. Tutti gli Stati membri interessati dallo studio sono coinvolti, invece, nella parte II del-

la valutazione in relazione al proprio territorio. Tale valutazione, disciplinata dall'art. 7 del Regolamento, riguarda, tra gli altri aspetti, la conformità dello studio ai requisiti in materia di consenso informato; di indennizzo o ricompensa; di arruolamento dei soggetti; di raccolta, conservazione e impiego dei campioni biologici dei soggetti coinvolti nella sperimentazione.

L'art. 8 del Regolamento scandisce i tempi per le decisioni sulle sperimentazioni cliniche relative alla parte II. Ciascuno Stato membro interessato è, infatti, chiamato a notificare al promotore, mediante il portale, la decisione presa (l'autorizzazione, l'autorizzazione a determinate condizioni o il rifiuto della sperimentazione). Tale notifica deve essere caricata entro cinque giorni dalla data di comunicazione o, se successivo, dall'ultimo giorno della valutazione di cui all'art. 7, attraverso una unica decisione nazionale. Occorre evidenziare, a tale riguardo, che, ferma restando la necessità di far pervenire, in tempi molto brevi, una unica decisione nazionale, il Regolamento lascia piena facoltà agli Stati membri di strutturare in autonomia le procedure interne volte a conseguire tale obiettivo.

In Italia, uno dei passi più significativi compiuti in vista dell'adeguamento al Regolamento è rappresentato dalla Legge 11 gennaio 2018, n. 3 recante "Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della Salute". Il Capo I della citata legge è composto da tre articoli. Il primo articolo, inerente al riassetto e alla riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica, dispone l'adozione di uno o più decreti legislativi nel rispetto dei seguenti principi e criteri direttivi:

- a) riordino e coordinamento delle disposizioni vigenti, nel rispetto delle normative dell'Unione Europea e delle convenzioni internazionali, nel rispetto degli standard internazionali per l'etica della ricerca medica sugli esseri umani;
- b) individuazione dei requisiti dei centri autorizzati alla conduzione delle sperimentazioni cliniche dalla Fase I alla Fase IV;
- c) individuazione delle modalità per il sostegno all'attivazione e all'ottimizzazione di centri clinici dedicati agli studi di Fase I sia su pazienti che su volontari sani;
- d) individuazione delle modalità idonee a tutelare l'indipendenza della sperimentazione clinica e a garantire l'assenza di conflitti d'interesse;
- e) semplificazione degli adempimenti formali per la presentazione della domanda per il parere del comitato etico e di conduzione e di valutazione degli studi clinici;
- f) semplificazione delle procedure per l'utilizzo a scopi di ricerca clinica di materiale biologico o clinico residuo, previa prestazione del consenso informato, nel rispetto di standard qualitativi elevati;

- g) definizione delle procedure di valutazione e di autorizzazione di una sperimentazione clinica, garantendo il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti, soprattutto nel caso delle malattie rare;
- h) applicazione dei sistemi informativi di supporto alle sperimentazioni cliniche;
- i) individuazione di criteri generali per la disciplina degli ordinamenti didattici di specifici percorsi formativi in materia di metodologia della ricerca clinica e conduzione e gestione degli studi clinici e sperimentazione dei farmaci;
- j) previsione, in sede di attuazione dei programmi obbligatori di formazione continua in medicina;
- k) riformulazione e razionalizzazione dell'apparato sanzionatorio amministrativo con riguardo in particolare alla responsabilità dello sperimentatore e delle strutture coinvolte;
- l) revisione della normativa relativa agli studi clinici senza scopo di lucro e agli studi osservazionali, in particolare per le sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento;
- m) riordino della normativa di cui al decreto del Ministro della Salute 17 dicembre 2004 nel senso di prevedere la possibilità di cessione dei dati relativi alla sperimentazione all'azienda farmaceutica e la loro utilizzazione a fini di registrazione, e di stabilire che l'azienda farmaceutica rimborsi le spese connesse alla sperimentazione nonché le mancate entrate conseguenti alla qualificazione dello studio come attività senza fini di lucro.

Il Centro di coordinamento: istituzione e mandato

Alla luce di tali premesse, si giunge al secondo articolo della Legge n. 3/2018 dal titolo: "Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici" e ai comitati etici per la sperimentazione clinica. L'articolo è dedicato alla riorganizzazione dei comitati etici a livello nazionale al fine di tracciare un percorso di adeguamento all'applicazione del Regolamento disponendo, al comma 1, la costituzione del Centro di coordinamento presso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). La Legge n. 3/2018 attribuisce al Centro di coordinamento le seguenti funzioni:

- coordinamento, indirizzo e monitoraggio delle attività di valutazione degli aspetti etici relativi alle sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano demandate ai comitati etici territoriali (su cui torneremo a breve);
- intervento, su richiesta dei singoli comitati etici territoriali, con funzioni di supporto e consulenza anche in materia di valutazione delle sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano per gli aspetti di cui al paragrafo 1 dell'art. 7 del Regolamento;

- valutazione degli studi clinici che richiedano una revisione a seguito di segnalazione di eventi avversi;
- monitoraggio delle attività svolte dai comitati etici territoriali e eventuale segnalazione dei casi di mancato rispetto dei termini prescritti dal Regolamento;
- diffusione di direttive di carattere generale per l'uniformità procedurale e il rispetto dei termini per la valutazione degli aspetti;
- individuazione del contenuto minimo del contratto stipulato con il centro coinvolto nella sperimentazione clinica.

Il Centro di coordinamento è composto da un massimo di quindici membri, tra cui due indicati dalla conferenza delle regioni e delle provincie autonome e almeno due indicati dalle associazioni di pazienti più rappresentative sul territorio nazionale. Come sancito dall'art. 2 comma 4 della Legge n. 3/2018, alle riunioni del Centro di coordinamento partecipano i Presidenti del Comitato Nazionale per la Bioetica, del Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita, e dell'Istituto Superiore di Sanità. I membri del Centro di coordinamento, designati dal Ministro della Salute, devono essere in possesso di adeguata e documentata conoscenza nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali e dei dispositivi – fatto salvo per i rappresentanti delle associazioni di pazienti. Inoltre, i componenti del Centro di coordinamento non devono trovarsi in situazioni, dirette o indirette, di conflitto di interesse e devono essere indipendenti dal promotore, dal sito, dagli sperimentatori e dai finanziatori della sperimentazione clinica.

Come si evince da quanto sopra esposto, la funzione del Centro di coordinamento è strettamente legata alla definizione di comitato etico territoriale, introdotta dalla Legge n. 3/2018, a cui è opportuno dedicare un breve cenno. L'introduzione di tali organismi rappresenta un passaggio fondamentale nella riorganizzazione dei comitati etici prevista dalla Legge n. 3/2018 in vista dell'applicazione del Regolamento. Infatti, l'articolo 2, comma 7, della citata legge disciplina l'individuazione dei comitati etici territoriali, fino a un numero massimo di quaranta sul territorio nazionale, selezionati secondo i seguenti criteri:

- a) la presenza di almeno un comitato etico per ciascuna regione;
- b) l'avvenuta riorganizzazione dei comitati etici, prevista dall'articolo 12, commi 10 e 11, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 novembre 2012, n. 189, nei termini previsti dalla citata normativa;
- c) il numero di sperimentazioni valutate in qualità di centro coordinatore nel corso dell'anno 2016.

La nomina dei componenti dei comitati etici territoriali, di competenza regionale, deve tenere in considerazione la necessità di assicurare l'indipendenza di ciascun comitato unitamente all'assenza di rapporti gerarchici tra comitati.

Parallelamente all'introduzione dei comitati etici territoriali, la Legge n. 3/2018 disciplina l'individuazione dei comitati etici a valenza nazionale, con le medesime funzioni dei comitati etici territoriali, in un numero massimo di tre, di cui uno riservato alla sperimentazione in ambito pediatrico.

Il primo mandato del Centro di coordinamento

Con decreto del Ministro della Salute del 19 aprile 2018 sono stati nominati i quindici componenti del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici. Ai tre partecipanti di diritto sopra indicati, il decreto ha aggiunto il Direttore Generale dell'AIFA, alla quale è attribuita la funzione di Segreteria del Centro.

I componenti rimangono in carica tre anni e possono essere rinominati.

Nell'ottica di garantire, come da normativa, l'omogeneità delle procedure e del rispetto dei termini temporali messi in atto dai vari comitati etici attivi sul territorio italiano, attraverso l'emissione di apposite direttive, il primo mandato del centro ha prodotto e diffuso, tra le altre cose, le linee di indirizzo per la raccolta del consenso informato alla partecipazione a sperimentazioni cliniche con l'obiettivo di fornire agli sperimentatori e ai comitati etici indicazioni utili a "promuovere modalità di raccolta del consenso informato funzionali a che la decisione della persona di partecipare o meno a una sperimentazione sia realmente libera e informata". Il documento, reperibile sul sito di AIFA, nella pagina dedicata al Centro di coordinamento, sottolinea come il processo di raccolta del consenso informato sia stato spesso ridotto a un modulo informativo e a una sottoscrizione formale e burocratica. Inoltre le note informative, spesso scritte in un linguaggio tecnico complesso e difficile da comprendere, talvolta non includono tutti gli elementi informativi relativi a garanzie e necessità dei partecipanti.

In tale ottica, le linee di indirizzo diffuse dal Centro di coordinamento sono volte a fornire indicazioni omogenee per una informazione chiara, facile da comprendere anche per i non addetti ai lavori e che si avvalga di strumenti adeguati ad assicurare una reale comunicazione tra le parti coinvolte nella sperimentazione.

Al fine di favorire una omogeneità sul territorio nazionale, alle linee di indirizzo sono allegati i seguenti documenti:

- consenso informato per la partecipazione dei pazienti ad una sperimentazione clinica su farmaci, in Fase I, II e III;
- consenso informato per il/i genitore/i o tutore legale finalizzato all'inserimento di un minore in una sperimentazione clinica su farmaci in Fase I, II e III;

- esempio di modulo di assenso informato per il minore “maturo” finalizzato all’inserimento di un minore in una sperimentazione clinica;
- esempio di nota informativa per il minore;
- per una buona pratica del biobanking di ricerca;
- rappresentanza legale.

Inoltre, in ottemperanza al mandato stabilito dalla Legge n. 3/2018, il Centro di coordinamento ha adottato uno schema di “Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica su medicinali” e uno schema di “Contratto per la conduzione di indagine clinica sul dispositivo medico non marcato CE oppure non marcato per l’utilizzo cui è destinato”, pur nella consapevolezza della necessità di riformulare entro poco tempo entrambi gli schemi, con l’applicazione, rispettivamente, del Regolamento (UE) n. 536 del 2014 sulle sperimentazioni cliniche di medicinali e del Regolamento (UE) n. 745 del 2017 sui dispositivi medici.

L’inizio del secondo mandato del Centro di coordinamento

L’attuale Centro, nominato con decreto del Ministro della Salute il 27 maggio 2021, si è insediato il 6 luglio 2021 ed è composto da quindici membri. Ai membri nominati dal Ministro si aggiungono, come nel precedente mandato, il Presidente del Comitato Nazionale per la Bioetica, del Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita e dell’Istituto Superiore di Sanità, Unitamente al Direttore Generale dell’AIFA, agenzia che mantiene le funzioni di Segreteria del Centro.

Tra i compiti dell’attuale mandato figura il delicato coordinamento dei comitati etici per l’adeguamento al Regolamento, divenuto operativo il 31 gennaio 2022.

A tale riguardo, il Centro di coordinamento ha finora messo a disposizione, sulla base di alcuni modelli elaborati dallo EU *Clinical Trials Expert Group*, i seguenti documenti che ciascuno Stato membro, per ogni sperimentazione clinica, dovrà valutare ai sensi dell’art. 7 del Regolamento (UE) n. 536/2014:

- *curriculum vitae* predisposto dallo sperimentatore. Tutto il personale coinvolto nella conduzione di una sperimentazione clinica deve essere qualificato, in termini di istruzione, formazione ed esperienza, ad assolvere i propri compiti rispetto alla specifica sperimentazione oggetto di approvazione. A tale riguardo, occorre sottolineare che i comitati etici devono valutare, per ciascun sito sperimentale l’idoneità sia dello sperimentatore principale e degli altri sperimentatori;
- dichiarazione di interessi, predisposta e firmata da ogni sperimentatore. I comitati etici devono verificare, per ciascun sito sperimentale, che gli sperimentatori non abbiano interessi finanziari o personali potenzialmente in

grado di inficiarne l'imparzialità. Il comitato etico, nel valutare l'idoneità degli sperimentatori, deve anche valutare, per tutti gli sperimentatori e non solo per quello principale, se sussistono condizioni, quali interessi economici, rapporti di coniugio, convivenza o parentela e affiliazioni istituzionali, che potrebbero influenzarne l'imparzialità secondo il Regolamento e la normativa vigente in Italia;

- idoneità sito specifica, compilata dal promotore per ciascun sito di sperimentazione. Nel documento, lo sperimentatore si impegna a dichiarare che il sito dispone delle strutture e delle attrezzature per condurre la sperimentazione clinica e adotta disposizioni atte a garantire che tutti gli sperimentatori e le altre persone coinvolte nella conduzione della sperimentazione abbiano requisiti, competenze e formazione adeguati in relazione al loro ruolo nella sperimentazione clinica, nel rispetto del Regolamento (UE) n. 536/2014 e della normativa nazionale in vigore, e che sono state affrontate tutte le condizioni individuate che potrebbero influenzare l'imparzialità di ogni sperimentatore;
- indennità per i partecipanti alla sperimentazione inseriti dai promotori nel dossier di domanda. I promotori devono inserire tutte le informazioni inerenti alle indennità o rimborsi spese da corrispondere ai soggetti coinvolti nelle sperimentazioni cliniche. A tale riguardo, occorre evidenziare che non possono essere riconosciuti incentivi o benefici finanziari ai soggetti o ai loro rappresentanti, ad eccezione di una indennità per i mancati guadagni direttamente collegati alla partecipazione alla sperimentazione clinica, che dovranno essere adeguatamente documentati. L'indennità compensativa per le spese e per i mancati guadagni, direttamente connessi con la partecipazione, può essere riconosciuta anche per l'accompagnatore di pazienti che siano impossibilitati a viaggiare da soli quali, ad esempio, i pazienti minorenni, i soggetti incapaci, i pazienti fragili. Le richieste di indennità e la loro motivazione dovranno essere esaminate ed, eventualmente, approvate dal Comitato Etico competente.

Ai fini della predisposizione di tali documenti da inserire nel dossier, il Centro di coordinamento ha messo a disposizione una guida allo scopo di supportare i promotori e i centri di sperimentazioni cliniche durante la presentazione delle domande in territorio nazionale, ai sensi del Regolamento.

Alcune prossime attività del Centro di coordinamento

L'adozione dei decreti attuativi previsti dalla già citata Legge n. 3/2018 e dal D.Lgs. n. 52 del 14 maggio 2019 ha avuto notevoli ritardi. La pubblicazione dei decreti consentirà al Centro di coordinamento di portare a compimento ulteriori attività.

Inoltre, nuove attività sono necessarie a seguito dell'applicazione del Regolamento (UE) n. 536/2014, avvenuta il 31 gennaio 2022, nei giorni immediatamente precedenti la redazione del presente capitolo.

Contratti per indagini cliniche su dispositivi medici

Il Centro di coordinamento è, al momento, impegnato nella redazione dello schema di contratto per la conduzione di indagini cliniche su dispositivi medici non marcati CE oppure non marcati per l'utilizzo cui sono destinati, nonché dello schema di contratto per la conduzione di indagine clinica su dispositivi medici già marcati CE. Parallelamente alla redazione degli schemi di contratto, il Centro di Coordinamento sta redigendo anche un documento di indirizzo per la valutazione delle indagini cliniche con dispositivi, in cui sono enunciati sia criteri etici di riferimento, sia aspetti operativi per l'applicazione del Regolamento (UE) n. 745/2017.

Contratto per sperimentazioni cliniche su medicinali non a scopo di lucro

Nel momento in cui il presente capitolo veniva redatto, è stato pubblicato, in data 19 febbraio 2022, il decreto del Ministro della Salute 30 novembre 2021, contenente "Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi, ai sensi dell'art. 1, comma 1, lett. c), del D.Lgs. 14 maggio 2019, n. 52". Ai sensi del D.Lgs. n. 52/2019, il Centro di coordinamento è intervenuto nella redazione di tale decreto, fornendo al Ministero della Salute un parere in data 2 settembre 2021. La pubblicazione del decreto consente al Centro di coordinamento di completare la redazione dello schema di contratto per la sperimentazione clinica di medicinali non a scopo di lucro, già pronto in bozza. In particolare, lo schema di contratto dovrà tenere conto di una delle innovazioni più significative che il decreto introduce rispetto alla normativa vigente e cioè la possibilità di cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi (art. 3). Tale innovazione era prevista già dal D.Lgs. n. 52/2019, nel quale si legge: «*Al fine di valorizzare le sperimentazioni cliniche senza scopo di lucro, anche a basso livello di intervento, è consentita la cessione dei relativi dati nonché dei risultati della sperimentazione a fini registrativi. In tali casi è fatto obbligo al promotore o al concessionario di sostenere e rimborsare le spese dirette e indirette connesse alla sperimentazione, nonché corrispondere, a seguito dell'eventuale riqualficazione dello stesso come attività con scopo di lucro, le relative tariffe, ivi comprese le potenziali entrate derivanti dalla valorizzazione della proprietà intellettuale*».

Studi osservazionali

Gli studi osservazionali, non solo con impiego di farmaci, forniscono informazioni preziose per l'avanzamento delle conoscenze, a beneficio dei pazienti e, più in generale, di tutti i cittadini.

In base al già citato decreto 30 novembre 2011, “mediante provvedimento di AIFA, da adottarsi entro trenta giorni dall’entrata in vigore del decreto stesso, sono definite le nuove linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci”. Quando il provvedimento sarà adottato, il Centro di coordinamento potrà proseguire e portare a compimento anche un’attività già impostata per favorire l’esecuzione di studi osservazionali. A tale scopo sarà necessario un confronto con l’Autorità Garante per la Protezione dei Dati Personali in merito all’applicazione del Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016 relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la Direttiva 95/46/CE (Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati). Con tale confronto si intende favorire soprattutto l’esecuzione di studi osservazionali retrospettivi (non solo farmacologici), che al momento risente di alcune difficoltà rispetto ai requisiti previsti dalla normativa sulla protezione dei dati personali.

Nuovi comitati etici territoriali

Durante il primo mandato del Centro di coordinamento e nella prima Fase del secondo mandato, le interazioni con i comitati etici sono state limitate in quanto non ancora adottato il decreto istitutivo, previsto dalla Legge n. 3/2018, dei 40 comitati etici territoriali, sui quali, ai sensi della medesima legge, il Centro di coordinamento ha competenza. Quando tale decreto sarà adottato, il Centro di coordinamento potrà attivare non solo la funzione di monitoraggio ad esso attribuita e finora non esercitata, ma anche aprire una diretta collaborazione con i comitati stessi al fine di rendere le procedure il più possibile efficienti e omogenee.

Particolarmente rilevante, a questo proposito, è la previsione che il decreto istitutivo dei comitati etici, di imminente adozione, stabilisca anche la possibilità che i comitati etici territoriali si esprimano non solo sulla parte II della relazione di valutazione, ai sensi dell’art. 7 del Regolamento (UE) n. 536/2019, ma anche sulla parte I (cfr. sopra, paragrafo “Il Centro di coordinamento: quadro normativo”), congiuntamente all’Autorità competente. La possibilità per i comitati etici di esprimersi anche sulla parte I, sebbene non esplicitamente prevista dalla Legge n. 3/2018, è riconosciuta dal Regolamento (UE) n. 536/2014 (art. 4). Il Centro di coordinamento intende supportare i comi-

tati etici territoriali anche ai fini della migliore efficacia nella collaborazione tra comitati stessi e Autorità competente.

Inoltre, il Centro di coordinamento intende favorire la qualità dell'attività dei nuovi comitati etici anche mediante attività di formazione.

Soprattutto, affinché l'attività del Centro sia fruttuosa, è indispensabile la collaborazione tra il Centro stesso e tutti gli attori coinvolti: non solo i comitati etici, ma anche le istituzioni (Ministero della Salute, AIFA, Istituto Superiore di Sanità, Regioni), le associazioni dei pazienti, le società scientifiche.

Lo scopo non è soltanto l'efficace applicazione delle normative, ma anche, e soprattutto, una robusta promozione culturale dell'etica della ricerca, a vantaggio dei pazienti e di tutta la comunità, che trae beneficio dall'avanzamento delle conoscenze.

Alcune considerazioni finali

L'Italia sta attraversando una Fase di significativo riassetto in materia di comitati etici e, al momento in cui si scrive, molti profili risultano ancora in via di definizione. Il presente contributo, tenendo conto della dinamicità del tema, ha fotografato lo stato dell'arte soffermandosi sulla funzione del Centro di coordinamento quale punto di riferimento in questo momento di significativa transizione. Attraverso la diffusione di modelli e buone pratiche, il contributo del Centro di coordinamento si inserisce nel più ampio sforzo, a livello nazionale e internazionale, volto a tracciare percorsi omogenei, fluidi e di qualità per la ricerca. In tale ottica, gli strumenti messi a disposizione dal Centro di coordinamento - un materiale dinamico, che vive e si migliora attraverso il costante e produttivo dialogo con i vari interlocutori della ricerca - sono animati dall'intento di coniugare la promozione dello sviluppo della ricerca alla piena garanzia del rispetto per i requisiti di etica.

Riferimenti bibliografici selezionati

- Parlamento Europeo, Consiglio dell'Unione Europea. Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la Direttiva 2001/20/CE. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* 27 maggio 2014; L158:1-76.
- Legge 11 gennaio 2018 n. 3. Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della Salute. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* - Serie generale 31 gennaio 2018; 25: 10-39.

- Ministero della Salute. Decreto 19 aprile 2018. Decreto recante “Costituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici” ai sensi dell'articolo 2, comma 1, della legge 11 gennaio 2018, n. 3.
- Ministero della Salute. Comunicato. Costituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* – Serie generale 10 maggio 2018; 107; 63.
- Decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52. Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano, ai sensi dell'articolo 1, commi 1 e 2, della legge 11 gennaio 2018, n. 3. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* – Serie generale 12 giugno 2019; 136: 1-11.
- Ministero della Salute. Decreto 27 maggio 2021. Decreto recante “Costituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici” ai sensi dell'articolo 2, comma 1, della legge 11 gennaio 2018, n. 3.
- Ministero della Salute. Comunicato. Ricostituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* – Serie generale 14 giugno 2021; 107: 53.

13. Il trattamento dei dati personali nella Ricerca (GDPR-UE 2016/679): l'esperienza di un'Azienda Ospedaliero Universitaria Regionale - Ospedali Riuniti di Ancona - linee operative in materia di trattamento dati personali negli Studi Clinici

M. Catalini, S. Duranti, M. Caporossi, A. Pasqualucci, A. Maraldo

Il tema del trattamento dei dati personali per finalità di ricerca medica, biomedica e epidemiologica costituisce uno dei temi più delicati in ambito di protezione dei diritti e delle libertà fondamentali degli interessati (persone fisiche).

La Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedica di Oviedo [1] evidenzia come l'essere umano debba essere protetto nella sua dignità e nella sua identità al fine di garantire ad ogni persona, senza discriminazione, il rispetto della sua integrità e degli altri diritti e libertà fondamentali riguardo alle applicazioni della biologia e della medicina.

La Raccomandazione (97) 18 del Consiglio d'Europa [2] sulla protezione dei dati personali raccolti per scopi statistici evidenzia come nel trattamento di dati personali trattati a tal fine, anche in ambito sanitario, si deve garantire il rispetto dei diritti e delle libertà fondamentali e, in particolare, il diritto alla riservatezza, sia all'atto della raccolta, sia qualora vengano conservati per un utilizzo successivo o per la diffusione dei risultati statistici con obbligo di segretezza per chi ne sia a contatto.

Allo stesso modo la Raccomandazione (97) 5 del Consiglio d'Europa [3] sulla protezione dei dati sanitari ribadisce il rispetto dei diritti e delle libertà fondamentali, in particolare il diritto alla vita privata, deve essere garantito sia nella raccolta che nel trattamento dei dati sanitari, in modo tale che siano raccolti e trattati in modo conforme ed appropriato con le garanzie che debbono essere stabilite dal diritto interno ciò per consentire un trattamento con mezzi leciti e leali. Di regola, la raccolta ed il trattamento di dati sanitari non debbono essere effettuati se non da professionisti della sanità o da persone o organismi che operano per conto di operatori sanitari.

La dichiarazione di Helsinki [4] stabilisce che nell'ambito della ricerca debbono essere prese in considerazione tutte le disposizioni normative e regolamentari dello Stato in cui la ricerca viene condotta, in modo tale da mettere in atto tutte le azioni finalizzate a garantire la *privacy* dei soggetti coinvolti nella ricerca e la riservatezza dei loro dati personali.

Il trattamento di dati personali per finalità di ricerca medica, biomedica e epidemiologica è regolamentato a livello di principi e in ambito internazionale dalle indicazioni sopra richiamate.

A livello comunitario e a livello nazionale sono state dettate inoltre ulteriori disposizioni volte a regolamentare in maniera puntuale il trattamento dei dati personali per finalità di ricerca in ambito sanitario, al fine di delimitare il confine per la legittimità del trattamento.

È bene rilevare che, in linea generale, i dati relativi alla salute non necessitano del consenso dell'interessato, qualora gli stessi siano trattati per "finalità di cura" [5] sulla base dell'art. 9, comma 2, lett. h) e comma 3 GDPR il quale indica quale finalità di cura «*quella di medicina preventiva o di medicina del lavoro, valutazione della capacità lavorativa del dipendente, diagnosi, assistenza o terapia sanitaria o sociale ovvero gestione dei sistemi e servizi sanitari o sociali sulla base del diritto dell'Unione o interno o conformemente ad un contratto con il professionista della sanità*» e specifica che i dati sanitari possono essere trattati per la suddetta finalità ("di cura") «*da o sotto la responsabilità di un professionista soggetto al segreto professionale o da persona soggetta all'obbligo di segretezza*».

Ne consegue, quindi, che il professionista sanitario soggetto al segreto non deve richiedere il consenso del paziente per i trattamenti di dati personali necessari alla prestazione sanitaria, sia nel caso in cui operi come libero professionista, sia nel caso in cui presti la propria attività all'interno di una struttura sanitaria pubblica o privata.

Se ciò è vero per il trattamento di dati personali in ambito sanitario per "finalità di cura", ciò non vale per la finalità di ricerca che risulta essere solo in senso lato e potenzialmente attinente alla cura dell'interessato, come nel caso di studi clinici e/o sperimentazioni cliniche di tipo farmacologico e, anche, di studi clinici di tipo non farmacologico, quali quelli osservazionali e retrospettivi.

A tal riguardo l'art. 6 GDPR [6], il quale disciplina le condizioni giuridiche di liceità, stabilisce, tra queste, che il trattamento di dati personali è lecito qualora l'interessato abbia espresso il consenso.

Nello specifico il consenso deve essere libero, esplicito in modo tale che l'interessato possa autodeterminarsi nella scelta e rifiutare o revocare in ogni momento lo stesso. Inoltre affinché il consenso sia validamente prestato non deve sussistere uno squilibrio tra le parti, tale da rendere improbabile che lo stesso sia stato prestato liberamente, soprattutto laddove l'interessato si trovi in condizioni di fragilità.

Allo stesso modo l'art. 9 GDPR riferito al trattamento di categorie particolari di dati, quali i dati relativi alla salute o alla vita sessuale, nonché i dati genetici, prevede tra le altre, quale condizione di liceità il consenso esplicito dell'in-

teressato per uno o più specifiche finalità. Inoltre il suddetto articolo individua quale ulteriore base giuridica il trattamento effettuato ai fini di archiviazione nel pubblico interesse, di ricerca scientifica o a fini statistici sulla base del diritto dell'Unione o nazionale, purché proporzionato alla finalità perseguita e a seguito di adozione di appropriate misure tecniche ed organizzative come la minimizzazione e pseudonomizzazione dei dati.

Con tale disposizione viene, quindi, introdotto uno spartiacque tra ricerca scientifica, sulla base di una norma, e ricerca condotta, senza una previsione normativa, quest'ultima, quindi, lecita in virtù della manifestazione del consenso rilasciato dall'interessato, salvo le osservazioni che si faranno appresso.

A livello interno il Codice in materia di protezione dei dati personali [7] all'art. 110 – Ricerca biomedica, biomedica ed epidemiologica – ribadisce che il consenso dell'interessato per le finalità in oggetto non è necessario quando la ricerca è effettuata sulla base di disposizioni di legge, regolamento o diritto dell'Unione Europea e, anche, qualora la ricerca rientri tra quelle di cui all'art. 12 *bis* del D.Lgs. 30 dicembre 1992, n. 502 e ss.mm.ii, c.d. ricerca sanitaria corrente e finalizzata. In tali casi (ricerca prevista *ex lege*), però, deve essere condotta e resa pubblica una valutazione d'impatto.

Inoltre in ambito di ricerca medica, biomedica ed epidemiologica non prevista da norme il consenso può non essere raccolto, sebbene costituente la base giuridica del trattamento, quando a causa di particolari ragioni informare gli interessati risulti impossibile o implichi uno sforzo notevole oppure rischia di rendere impossibile o di pregiudicare gravemente il conseguimento delle finalità della ricerca. In tali casi il programma di ricerca deve essere oggetto di motivato parere favorevole del Comitato Etico competente e deve essere sottoposto a preventiva consultazione dell'Autorità per la protezione dei dati personali.

A tal riguardo l'Autorità per la protezione dei dati personali ha adottato specifico provvedimento [8] il quale ha esplicitato i presupposti al verificarsi dei quali al Titolare sia consentito trattare dati personali per finalità di ricerca a prescindere dal rilascio del consenso.

In particolare in tale provvedimento l'Autorità evidenzia che ciò può verificarsi nel caso di conduzione di studi con dati raccolti (compresi i campioni biologici) in precedenza per finalità di cura o altri progetti nonché per la conduzione di studi che coinvolgono persone che in ragione della gravità del loro stato clinico non sono in grado di comprendere l'informativa e prestare validamente il consenso.

In tali casi afferma l'Autorità affinché gli studi possano essere condotti è necessario che il titolare documenti nel progetto di ricerca le ragioni per le quali non possa essere rilasciata l'informativa all'interessato e, quindi, acquisito il relativo consenso, in considerazione dell'impossibilità di informarlo o di

informale con uno sforzo sproporzionato o di pregiudicare, quindi, il conseguimento della finalità di ricerca. In particolare si fa riferimento ai motivi etici, impossibilità organizzativa e motivi di salute dell'interessato.

Si tratta di ragioni che devono essere puntualmente argomentate ed esplicitate dal titolare e, comunque, la conduzione dello studio potrà essere avviata esclusivamente a seguito del rilascio di un parere favorevole espresso del Comitato etico competente e previa consultazione preventiva dell'Autorità Garante per la protezione dei dati personali ai sensi, come detto dell'art. 36 GDPR e dell'art. 110 della Legge n. 196/2003 e ss.mm.ii.

In materia di sperimentazioni cliniche di medicinali sono ancora attuali le linee guida del 2008 dell'Autorità per la protezione dei dati personali [9] sull'argomento emanate. Tale provvedimento dettaglia in particolare i ruoli assunti (Titolare/Responsabile/Contitolare) dai diversi soggetti che partecipano a vario titolo allo studio (Promotore/Centro Sperimentatore/CRO) definendone compiti e responsabilità, nonché le misure tecniche ed organizzative che ciascun attore deve porre in essere, specificando, altresì, i contenuti dell'informativa e consenso, le modalità di esercizio dei diritti, di trasferimento dei dati all'estero, di conservazione dei dati e fornendo contestualmente un *template* di informativa e manifestazione di consenso.

Sebbene, quindi, tale provvedimento sia ancora attuale lo stesso deve essere, però, reinterpretato alla luce di quanto previsto in materia di informativa dagli artt. 13 e 14 del GDPR (Informativa), che hanno introdotto nel contenuto minimo informazioni ulteriori tutte necessarie a rendere chiaramente edotto l'interessato circa le modalità ed ai termini del trattamento dei suoi dati personali, indispensabili per autodeterminarsi

Allo stesso modo l'art. 26 GDPR (Contitolari del trattamento) e l'art. 28 GDPR (Responsabile del trattamento) regolamentano tali rapporti tra i diversi *partners* dello studio e individuano le clausole obbligatorie da prevedersi negli accordi a tal fine stipulati.

Si rileva che il Gruppo EDPB con provvedimento del 2020 [10] ha specificato che quando il consenso costituisce la base legittima per condurre ricerche in conformità con il regolamento, tale consenso all'uso dei dati personali dovrebbe essere distinto dagli altri requisiti che fungono da norme deontologiche od obbligo procedurale, come ad esempio il consenso informato.

Il Gruppo sottolinea come in realtà il GDPR non prevede esclusivamente come base giuridica il consenso, bensì, altri basi giuridiche che possono fungere da garanzia aggiuntiva, quali l'interesse pubblico o connesso all'esercizio di pubblici poteri o l'interesse legittimo del titolare o di terzi, quest'ultimo sottoposto a stringenti parametri applicativi (valutazione circa la finalità e il suo conseguimento in relazione ai compiti affidati al titolare, bilanciamento

con i diritti e le libertà fondamentali dell'interessato). C'è da dire, però, che l'Autorità Nazionale per la protezione dei dati personali in tale ambito si è più volte espressa ritenendo quale condizione di liceità il consenso.

In attuazione del principio di *accountability* del Titolare di cui all'art. 5 GDPR e, quindi, di responsabilizzazione circa il rispetto dei principi generali del trattamento dei dati personali e allo scopo di comprovare le misure poste in essere in materia di trattamenti connessi alla ricerca, questa Azienda ha adottato specifiche linee operative approvate da ultimo con determina del Direttore Generale n. 868 del 12 agosto 2021 (Allegato 1) al fine di rendere conformi ed omogenei il trattamento di dati personali in tale ambito per la molteplicità degli studi condotti presso questa Azienda.

Si rileva che l'Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona è sede del Comitato Etico Regionale (CERM), il quale svolge la propria attività con riferimento agli studi clinici proposti dalla suddetta Azienda, nonché dall'Azienda Sanitaria Unica Regionale e dall'Azienda Ospedaliera Marche Nord, enti del SSR.

Proprio tale assetto organizzativo e la necessità di definire delle buone pratiche anche in termini di uniformità sul territorio in materia di trattamento dati negli studi clinici ha orientato l'Azienda, in collaborazione coi sopra indicati Enti, ad attuare e diffondere percorsi virtuosi in tale contesto per fornire un quadro di regole omogenee e condivise da osservare a cura dei promotori e centri sperimentatori che sottomettono al parere del comitato etico regionale sperimentazioni o studi clinici che vengono condotti presso una delle Aziende del SSR.

Tali linee operative tengono conto del percorso normativo e della sua evoluzione e costituiscono uno strumento di particolare utilità, sia per i promotori, sia per i centri sperimentatori, in quanto sono state formulate secondo una logica di check list facilmente usufruibile in fase di predisposizione della documentazione da sottomettere al Comitato Etico.

Inoltre tali linee operative sono corredate da *format* che tengono conto innanzitutto della documentazione obbligatoria che deve essere predisposta e del suo contenuto minimo, in considerazione della pluralità delle fattispecie concrete che possono venirsi a determinare in tale ambito, ma nel contempo costituiscono uno strumento di facile utilizzo e comprensione per i non addetti ai lavori, al fine di orientarli e di sensibilizzarli sull'importanza della protezione dei dati fin dalla fase di progettazione dello studio nel rispetto del principio di protezione *by design* e *by default*¹.

¹ Art. 25 – Regolamento Generale sulla protezione dei dati – Reg. (UE) n. 679/2016: «Tenendo conto dello stato dell'arte e dei costi di attuazione, nonché della natura, del-

L'Azienda ha provveduto a diffondere tali linee operative tra i propri *principal investigator* e tra i promotori istruendoli ulteriormente, ai sensi dell'art. 29 GDPR, in relazione a tale tipologia di trattamento sulla sua correttezza e liceità e quindi, conformità alla normativa di settore.

Bisogna infatti ricordare che i dati trattati in ambito sanitario costituiscono un bene prezioso in quanto consentono, da una parte, qualora studiati e analizzati, una crescita nel miglioramento della cura e nello sviluppo complessivo della società, a garanzia del soddisfacimento dei bisogni di salute della popolazione, dall'altro, un rischio significativamente impattante sui diritti e le libertà degli interessati in ragione della loro condizione di vulnerabilità.

I dati personali, proprio in ragione della loro capacità di identificare, profilare e caratterizzare un singolo individuo, costituiscono innanzitutto un patrimonio della persona che deve essere oggetto di particolare protezione e tutela, in quanto un trattamento illegittimo potrebbe determinare conseguenze anche gravi sulla capacità di autodeterminarsi del soggetto e di veder, quindi, conseguentemente violati i diritti connessi al dato personale illecitamente trattato.

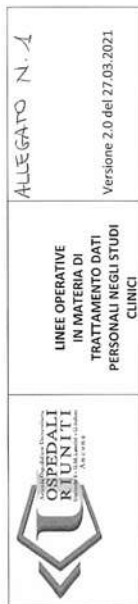
Costituisce, pertanto, obbligo del titolare del trattamento, e a maggior ragione per il titolare che tratta prevalentemente dati rientranti nella particolare categoria, quello di porre in essere tutte le azioni necessarie ed adeguate a preservare la tutela di tali dati e dei diritti ad essi connessi, quale "angelo custode" degli stessi.

Tale tutela non deve essere vissuta come un mero adempimento "burocratico" [11] bensì come strumento di competitività dell'Azienda e capace di attrarre gli interessi dei diversi *stakeholders* [12].

l'ambito di applicazione, del contesto e delle finalità del trattamento, come anche dei rischi aventi probabilità e gravità diverse per i diritti e le libertà delle persone fisiche costituiti dal trattamento, sia al momento di determinare i mezzi del trattamento sia all'atto del trattamento stesso il titolare del trattamento mette in atto misure tecniche e organizzative adeguate, quali la pseudonimizzazione, volte ad attuare in modo efficace i principi di protezione dei dati, quali la minimizzazione, e a integrare nel trattamento le necessarie garanzie al fine di soddisfare i requisiti del presente regolamento e tutelare i diritti degli interessati. Il titolare del trattamento mette in atto misure tecniche e organizzative adeguate per garantire che siano trattati, per impostazione predefinita, solo i dati personali necessari per ogni specifica finalità del trattamento. Tale obbligo vale per la quantità dei dati personali raccolti, la portata del trattamento, il periodo di conservazione e l'accessibilità. In particolare, dette misure garantiscono che, per impostazione predefinita, non siano resi accessibili dati personali a un numero indefinito di persone fisiche senza l'intervento della persona fisica [...]».

Bibliografia

1. Convenzione sui diritti dell'uomo e della biomedica Oviedo 4 aprile 1997, art. 1.
2. Raccomandazione Consiglio d'Europa (97) 18 - Comitato dei ministri agli stati membri relativa alla protezione dei dati personali raccolti e trattati per scopi statistici (adottata dal comitato dei ministri il 30 settembre 1997 nel corso della 602ma riunione dei delegati dei ministri).
3. Raccomandazione Consiglio d'Europa (97) 5 del Comitato dei ministri agli stati membri relativa alla protezione dei dati sanitari (adottata dal comitato dei ministri il 13 febbraio 1997).
4. Dichiarazione di Helsinki dell'associazione Medica Mondiale sui principi etici per la ricerca biomedica che coinvolge gli esseri umani.
5. Provvedimento Garante per la Protezione dei dati personali n. 55 del 7 marzo 2019 "Chiarimenti sull'applicazione della disciplina di protezione dati in ambito sanitario".
6. Regolamento Generale sulla protezione dei dati – Regolamento (UE) n. 679/2016 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016.
7. D.Lgs. 30 giugno 2003, n. 196 recante il "Codice in materia di protezione dei dati personali", così come modificato dal D.Lgs. 10 agosto 2018, n. 101.
8. Provvedimento Autorità per la protezione dei dati personali n. 146 del 5 giugno 2019, pubblicato in Gazzetta Ufficiale del 29 luglio 2019, n. 176 "Provvedimento recante le prescrizioni relative al trattamento di particolare categorie dei dati personali ai sensi dell'art. 21, comma 1, del D.Lgs. n. 10 agosto 2018, n. 101.
9. Deliberazione n. 52 del 24 luglio 2008 "Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali"
10. Linee guida 5/2020 sul consenso ai sensi del Regolamento (UE) 2016/679 adottate il 4 maggio 2020.
11. Economia e Società - Max Weber – anno 1922.
12. Ann Cavoukian - 32^a Conferenza mondiale dei Garante privacy.



ALLEGATO N. 1

LINEE OPERATIVE
IN MATERIA DI
TRATTAMENTO DATI
PERSONALI NEGLI STUDI
CLINICI

Versione 2.0 del 27.03.2021

LINEE OPERATIVE IN MATERIA DI TRATTAMENTO DATI PERSONALI NEGLI STUDI CLINICI

Le presenti indicazioni sono emanate sulla base delle seguenti disposizioni normative. Regolamento UE 2016/679 del Parlamento e del Consiglio Europeo del 27 aprile 2016 relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati” (di seguito Reg. UE 2016/679). D.Lgs. 30 giugno 2003, n. 196 recante il “Codice in materia di protezione dei dati personali”, così come modificato dal D. Lgs. n. 101 del 10 agosto 2018.

Regole deontologiche per i trattamenti a fini statistici o di ricerca scientifica emanate dal Garante per la Protezione dei dati il 19 dicembre 2018.

Provvedimento recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati emanato dal Garante per la protezione dei dati il 5 giugno 2019.

Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali emanate dal Garante per la protezione dei dati il 24 luglio 2008, per quanto applicabile.

Il presente documento persegue la finalità di fornire un quadro di regole omogenee e condivise da osservare a cura dei promotori e centri sperimentatori che sottomettono al parere del comitato etico competente (Comitato Etico Marche o Comitato Etico INRCA) sperimentazioni o studi clinici che vengono condotti presso una delle Aziende del SSR.

Si evidenzia che per tale tipologia di trattamento la condizione di liceità è rappresentata dal consenso esplicito dell'interessato ai sensi dell'art. 6, comma 1, lettera a), Reg. UE 2016/679 e dall'art. 110 e 110 bis del D.Lgs. 196/2003 e ss.mm.ii. Si tratta, infatti, di trattamenti di dati personali che hanno finalità di ricerca scientifica in campo medico, biomedico o epidemiologico e/o statistiche non previsto da specifiche disposizioni di legge.

Qualora, invece, il trattamento di dati di cui sopra venga effettuato, per le medesime finalità, sulla base di specifiche disposizioni di legge le condizioni di liceità è rappresentata dall'obbligo di legge ai sensi dell'art. 6, comma 1, lettera c), in ogni caso è necessario, ad opera dei soggetti coinvolti nella sperimentazione, effettuare una specifica valutazione d'impatto ai sensi dell'art. 35 del Reg. UE 2016/679, da rendersi pubblica.

Anche per gli studi retrospettivi e/o osservazionali è necessaria l'acquisizione di apposito consenso quale condizione di liceità, ai sensi del richiamato art. 6, comma 1, lettera a), Reg. UE 2016/679.

Il consenso, pertanto, deve essere acquisito, salvo, qualora come detto la sperimentazione e/o lo studio sia condotto sulla base di specifiche disposizioni di legge.

Il consenso, inoltre, può non essere acquisito a causa di particolari ragioni o nel caso in cui la sua acquisizione implica uno sforzo sproporzionato o, comunque, rischi di rendere impossibile o pregiudicare gravemente il conseguimento delle finalità della ricerca. A tal fine tra le particolari ragioni sono da rinvenirsi nel verificarsi delle seguenti situazioni:

- motivi etici riconducibili alla circostanza che l'interessato ignora la propria condizione
- motivi di impossibilità organizzativa riconducibili alla circostanza che la mancata considerazione dei dati riferiti al numero stimato di interessati che non è possibile contattare per informarli, rispetto al numero complessivo dei soggetti che si intende coinvolgere nella ricerca, produrrebbe conseguenze significative per lo studio in termini di alterazione dei relativi risultati o, anche, in quanto deceduti o non contattabili
- motivi di salute riconducibili alla gravità dello stato clinico in cui versa l'interessato a causa del quale questi è impossibilitato a comprendere le indicazioni rese nell'informativa e a prestare validamente il consenso. In tali casi, lo studio deve essere volto al miglioramento dello stesso stato clinico in cui versa l'interessato.

Qualora si verifichino tali circostanze il protocollo di studio deve specificamente riportare le ragioni e dare atto che sono stati, in via preliminare, compiuti tutti gli sforzi per poter acquisire il consenso.

Nei casi in cui il consenso sia condizione di liceità del trattamento e questo non sia stato acquisito la sperimentazione deve essere sottoposta a preventiva consultazione del Garante ai sensi dell'art. 36 del Reg. UE 2016/679.

Nell'ambito delle sperimentazioni e/o studi clinici è necessario che vengano definiti i rapporti intercorrenti tra promotori e centri sperimentatori ed eventuali CRO.

Qualora, inoltre, il promotore stipuli contratti con soggetti esterni (ad esempio organizzazioni di ricerca, laboratori analisi o altri soggetti) anche per attività di monitoraggio, inserimento, validazione o analisi statistica di dati, deve definire chiaramente la tipologia di rapporto con essi intercorrente.

In particolare devono essere definite nelle convenzioni sottoscritte e nella documentazione relativa al trattamento dati personali i rapporti intercorrenti tra tutti i soggetti coinvolti nella sperimentazione e le modalità con cui sono regolamentati i conseguenti rapporti e, in generale, le modalità con cui durante la sperimentazione e/o studio clinico i dati sono trattati.

Nello specifico qualora la sperimentazione e/o lo studio clinico prevedesse il coinvolgimento, oltre al Promotore e al Centro Sperimentatore, di un laboratorio analisi, di una CRO od anche di altre persone giuridiche e/o fisiche (soggetto giuridico terzo) per specifiche attività della sperimentazione e/o studio clinico, deve essere sottoscritto apposito contratto in base al quale al predetto soggetto viene affidato il trattamento di dati personali in qualità di Responsabile del trattamento ai sensi dell'art. 28 del Reg. UE. Qualora il rapporto non si configuri in termini di Titolare/Responsabile occorre prevedere apposite policy privacy per la tutela dei diritti e delle libertà dell'interessato.

In particolare quando il trattamento riguarda anche informazioni genetiche è necessario fornire adeguate e dettagliate informazioni in ordine ai profili specifici dell'utilizzo dei suddetti dati e dei campioni biologici.

Nell'ambito delle sperimentazioni e/o studi clinici, generalmente, il rapporto del Promotore e del Centro Sperimentatore è di titolarità autonoma in quanto il Promotore e il Centro Sperimentatore svolgono i loro compiti con finalità e modalità autonome.

Qualora diversamente i rapporti, in relazione a talune sperimentazioni e/o studi clinici, tra promotori e centri sperimentatori si configurasse di contitolarietà e/o di titolare/responsabile è necessario sottoscrivere tra Promotore e Centro Sperimentatore specifici atti che regolamentino i rapporti intercorrenti tra le parti, in

particolare indicando le responsabilità di ciascuno in ordine ai trattamenti dati effettuati.

Eventuali rapporti di contitolarietà dovranno essere di volta in volta definiti sulla base di quanto prescritto dall'art. 26 del Reg. UE 2016/679 e come sinteticamente riportato in seguito. Il contenuto dell'eventuale accordo deve essere messo a conoscenza dell'interessato, allegandolo nella documentazione da mettere a disposizione del paziente.

Indicazioni generali

L'informativa e il consenso al trattamento dei dati personali dell'interessato devono essere separati da quelli riguardanti la partecipazione alla sperimentazione clinica e/o allo studio clinico, come ad esempio quelli relativi al consenso informato, ciò in applicazione del principio di trasparenza (art. 12 Reg. UE 2016/679).

Nel documento contenente l'informativa al trattamento dei dati personali devono essere indicate le modalità con cui i dati personali vengono utilizzati con specifico riferimento alle modalità di trasmissione, di elaborazione anche statistica, di pubblicazione dei risultati della sperimentazione o studio nel rispetto del principio di minimizzazione - pseudonimizzazione o anonimizzazione dei dati - (art. 89 Reg. UE 2016/679).

Nel documento contenente l'informativa al trattamento dei dati personali devono essere definiti i ruoli assunti dai diversi soggetti coinvolti (promotore, centro sperimentatore, CRO o altri soggetti terzi) al fine di individuare i titolari e/o contitolari, i responsabili e/o coresponsabili, gli autorizzati al trattamento dei dati e gli obblighi conseguenti nonché i soggetti a cui i dati vanno comunicati.

I moduli relativi ai rapporti intercorrenti tra le parti in materia di protezione dei dati personali (promotore, centro sperimentatore, CRO, altri soggetti terzi) devono essere sempre presenti e devono essere legittimamente sottoscritti tra le parti (in modalità digitale o con altro mezzo idoneo).

Contenuto minimo dell'informativa

- TITOLARE DEL TRATTAMENTO/TITOLARI AUTONOMI E EVENTUALI CONTITOLARI E/O RESPONSABILI

Devono essere indicati i dati identificativi dei soggetti qui indicati e i loro punti di contatto

- RESPONSABILE PROTEZIONE DEI DATI

Devono essere indicati i dati di contatto del responsabile della protezione dei dati, laddove nominati, dei titolari/titolari autonomi/contitolari

- FINALITÀ DEL TRATTAMENTO

Devono essere indicate la natura del modo chiaro, sintetico ed intelligibile tutte le finalità della sperimentazione o dello studio, compresa la finalità di ricerca, statistica, di farmacovigilanza ed eventuali adempimenti per ispezioni, controlli imposti dalla normativa nazionale e/o internazionale

- NATURA DEI DATI

Deve essere indicata la natura dei dati personali trattati come dati personali, dati sensibili (dati idonei a rivelare lo stato di salute, la vita sessuale, le convinzioni religiose, le origini razziali), dati genetici, campioni biologici

- DESTINATARI DEI DATI PERSONALI

Devono essere indicati tutti i soggetti che trattano i dati o a cui i dati vengono comunicati per le finalità legate alla sperimentazione o allo studio

- PERIODO DI CONSERVAZIONE DEI DATI

Deve essere indicato l'esatto periodo di conservazione dei dati ad opera del titolare

- DIRITTI DELL'INTERESSATO

Devono essere indicati i diritti che l'interessato può esercitare e le modalità con specifico riferimento, nel caso di campione biologico, della possibilità di sua distruzione a seguito della revoca del consenso, salvo il caso in cui i dati e i campioni biologici non consentano più di identificare il soggetto interessato

- BASE GIURIDICA DEL TRATTAMENTO

Deve essere indicata la natura facoltativa della sperimentazione o studio e cosa accade nel caso in cui l'interessato non presta il proprio consenso e che il mancato consenso non ha implicazioni sull'assistenza da rendersi all'interessato

- MODALITÀ DI TRATTAMENTO

Devono essere indicate le modalità di raccolta, registrazione e utilizzo dei dati e gli strumenti informatici o cartacei utilizzati comprese le modalità di archiviazione e di conservazione

- PROCESSO AUTOMATIZZATO

Deve essere dichiarata l'esistenza di un processo decisionale automatizzato basato sui dati personali trattati; se esistente, è necessario fornire all'interessato informazioni sulla logica utilizzata in tali processi, nonché l'importanza e le conseguenze per lo stesso

- TRASFERIMENTO AL PAESI TERZI ALL'UNIONE EUROPEA

Deve essere indicato espressamente se i dati vengono trasferiti anche mediante comunicazione in Paesi non appartenenti all'Unione Europea; in tal caso deve essere specificato se tale trasferimento avvenga sulla base di una decisione di adeguatezza o attraverso una delle modalità previste dall'art. 44 e ss. del Reg. UE 2016/679, ad esempio garanzie adeguate con o senza autorizzazione dell'autorità di controllo, come le clausole contrattuali standard. In ogni caso il fondamento normativo della possibilità di trasferimento all'estero deve essere adeguatamente documentato

Contenuto minimo del consenso

Il consenso deve essere rilasciato dall'interessato o, qualora questo sia impossibilitato per incapacità temporanea o permanente, deve essere rilasciato dal soggetto legittimato.

Il consenso deve essere espresso preferibilmente in forma scritta, sebbene possa essere rilasciato anche in forma orale, in tal caso occorre specifica menzione della sua acquisizione ad opera di chi è tenuto ad acquisirlo.

Deve essere reso in modo chiaro e con riferimento non solo alle specifiche finalità legate alla sperimentazione o studio ma anche con riferimento alle altre finalità (ad esempio la finalità statistica, di farmacovigilanza ed eventuali adempimenti per ispezioni, controlli imposti dalla normativa nazionale e/o internazionale, la possibilità del trasferimento dei dati in Paesi al di fuori dell'Unione Europea, qualora il trasferimento avvenga sulla base del consenso dell'interessato).

Nel caso in cui la sperimentazione o lo studio prevedano anche l'arruolamento di minori, il consenso deve essere reso dal soggetto legittimato.

In conclusione, nel consenso l'interessato deve acconsentire al trattamento dei suoi dati personali e al loro trasferimento al di fuori dell'Unione Europea (se previsto), con esplicita indicazione dei destinatari, per gli scopi della sperimentazione o studio e con le modalità e nei limiti indicati nell'informativa.

Inoltre quando la sperimentazione è rivolta a pazienti minori di età è necessario che tali elementi siano verificati con particolare attenzione, soprattutto in ordine alla legittimazione del soggetto che per conto del minore può esprimere l'eventuale consenso.

In relazione a quanto sopra specificato, si approva l'allegato modello di informativa e consenso da utilizzare nell'ambito del trattamento di dati personali e dati genetici per finalità di ricerca (**doc. n. 1**).

INDICAZIONI PER LA PREDISPOSIZIONE DEGLI ACCORDI CHE DISCIPLINANO I RAPPORTI TRA CONTITOLARI O TRA TITOLARE E RESPONSABILE

I rapporti che possono instaurarsi nell'ambito della gestione del trattamento dei dati tra promotore e centro sperimentatore (Azienda) è quello di "titolari autonomi" o "contitolari" o "titolare e responsabile".

7

In linea generale il rapporto che si instaura tra Promotore e Centro Sperimentatore è di titolarità autonoma, pertanto non è necessario predisporre ulteriore documentazione per regolamentare il rapporto in materia di trattamento dati. Nell'informativa deve, comunque, essere chiaro il ruolo tra Promotore/CRO (laddove prevista)/Centro Sperimentatore e devono, quindi, essere indicati i loro dati e punti di contatto e le autonome finalità e modalità di trattamento.

Qualora, in ogni caso, per la peculiarità della sperimentazione si dovesse verificare l'instaurazione, in materia di trattamento dati personali, di rapporti che non siano riconducibili a quello di Titolari autonomi si riportano sinteticamente di seguito i contenuti dei contratti/accordi che debbono essere sottoscritti e applicati dalle parti.

Modulo accordo contitolari

CONTITOLARI

Devono essere indicati i dati identificativi dei contitolari e i loro punti di contatto insieme a quello del responsabile della protezione dei dati, nonché dei responsabili rispettivamente nominati

OGGETTO DELL'ACCORDO

Devono essere definite le responsabilità e le attività che ciascuno dei contitolari è tenuto ad adempiere per quanto competenza in materia di trattamento dati con particolare riferimento all'esercizio dei diritti e alle rispettive funzioni di comunicazione dell'informativa agli interessati (ad esempio modalità di inserimento dei dati, modalità di comunicazione dei dati, nomine responsabili e/o autorizzati, operazioni di anonimizzazione/pseudonimizzazione/cifatura compiute sui dati).

L'accordo deve contenere l'indicazione delle modalità di esercizio dei diritti da parte dell'interessato e di soggetti a cui rivolgersi per tale finalità

Modulo accordo tra titolare e responsabile del trattamento

Al fine di rendere omogenea la disciplina degli eventuali rapporti di titolarità/responsabilità che si dovessero configurare, si approva l'allegato modello di accordo da utilizzare in tali casi ed i cui contenuti qui di seguito si sintetizzano (**doc. n. 2**).

8

nell'accordo deve essere, inoltre, inserita una clausola che obblighi il responsabile e i suoi dipendenti e collaboratori alla riservatezza e alla segretezza

Devono essere indicate le modalità con le quali il responsabile del trattamento collabora con il titolare per quanto concerne le eventuali richieste di esercizio dei diritti ad opera degli interessati e le modalità di supporto nell'eventualità notifica delle violazioni all'autorità di controllo e all'interessato e nel supporto all'eventuale compimento della valutazione d'impatto e/o alla consultazione preventiva in relazione allo specifico trattamento

Devono essere indicate le modalità con cui i dati vengono gestiti dopo la conclusione del rapporto intercorrente tra titolare e responsabile del trattamento

Deve essere indicata la possibilità di verifica ed ispezione del titolare sul rispetto degli obblighi in materia di protezione dei dati in relazione al trattamento affidato

▫ **MISURE TECNICHE ED ORGANIZZATIVE DEL RESPONSABILE DEL TRATTAMENTO**
Deve essere indicata l'adozione di misure tecniche ed organizzative adeguate per garantire un livello di sicurezza adeguato al rischio

▫ **SUB – RESPONSABILE**

Deve essere indicata ad opera del responsabile del trattamento l'eventuale ricorso ad altri sub – responsabili e in questo caso deve essere indicata l'obbligatoria autorizzazione del titolare

Deve essere indicato l'impegno del responsabile a sottoscrivere un medesimo accordo, avente cioè i medesimi contenuti, con il suddetto sub - responsabile

Ulteriori indicazioni

Per quanto attiene l'effettuazione della DPIA o valutazione d'impatto ai sensi di quanto prescritto dall'art. 35 del Reg. UE 2016/679, ogni Azienda utilizzerà il proprio modello/strumento in uso purché strutturato secondo i contenuti minimi del richiamato art. 35 del Reg. UE 2016/679 (descrizione sistematica dei trattamenti previsti e delle finalità, una valutazione della necessità e della proporzionalità dei trattamenti in relazione alle finalità, una valutazione dei rischi per i diritti e le libertà degli interessati), le misure previste per affrontare i rischi e dimostrare la conformità

▫ **TITOLARE E RESPONSABILE**

Devono essere indicati i dati identificativi sia del titolare sia del responsabile del trattamento dei dati e i loro punti di contatto

▫ **OGGETTO DEL TRATTAMENTO**

Deve essere indicato l'oggetto del rapporto intercorrente tra titolare e responsabile in relazione alla sperimentazione o allo studio

▫ **DURATA – NATURA E FINALITA' DEL TRATTAMENTO**

Deve essere indicata la durata del rapporto intercorrente tra il titolare e il responsabile del trattamento, nonché la tipologia di trattamento (raccolta, registrazione, organizzazione, strutturazione, conservazione, adattamento, modifica, estrazione, consultazione, uso, comunicazione, diffusione, raffronto, interconnessione, limitazione, cancellazione, distruzione), nonché le finalità del trattamento

▫ **TIPOLOGIA DI DATI**

Deve essere indicata la natura dei dati personali trattati: dati personali, dati sensibili (dati idonei a rivelare lo stato di salute, la vita sessuale, le convinzioni religiose, le origini razziali), dati genetici, campioni biologici

▫ **CATEGORIA DI INTERESSATI**

Deve essere indicata la tipologia di soggetti a cui si riferiscono i trattamenti (pazienti, minori, soggetti vulnerabili)

▫ **OBBLIGHI E DIRITTI DEL TITOLARE E DEL RESPONSABILE DEL TRATTAMENTO**

Devono essere indicati specificamente quali sono i compiti del titolare e quali i compiti del responsabile e le attività che ciascuno di essi deve singolarmente svolgere, in particolare devono essere indicate ad opera del titolare le istruzioni per trattare i dati,

DOC. N. 1 INFORMATIVA AL TRATTAMENTO DATI PERSONALI

PER FINALITÀ DI RICERCA SCIENTIFICA E STATISTICA
AI SENSI DELL'ART. 13 DEL REGOLAMENTO UE 2016/679
"REGOLAMENTO GENERALE SULLA PROTEZIONE DEI DATI"

L'Azienda _____, in applicazione del Regolamento (UE) 2016/679 sulla protezione dei dati, informa che il trattamento dei dati personali si svolge nel rispetto dei diritti e libertà fondamentali delle persone fisiche. Il trattamento dei dati personali sarà quindi, improntato a principi di correttezza, liceità, legittimità, trasparenza, indispensabilità e non eccedenza rispetto agli scopi per i quali sono raccolti i dati stessi.

TITOLARI AUTONOMI DEL TRATTAMENTO E RESPONSABILE PROTEZIONE DEI DATI

1) Azienda _____ Via _____ n. _____
_____ città _____ (contatto telefonico) – PEC: _____
_____ rappresentata dal Direttore Generale, in qualità di Promotore/Centro
Sperimentatore

Responsabile per la protezione dei dati contatti: tel. _____ e-mail: _____

2) Denominazione, sede, telefono, PEC, rappresentata da, in qualità di Promotore Centro/Sperimentatore

Responsabile per la protezione dei dati contatti: tel. _____ e-mail: _____ PEC: _____

Nel caso in cui il Promotore abbia nominato la CRO per lo svolgimento di alcune attività relative alla sperimentazione e/o studio clinico è necessario indicare i seguenti dati

Il Promotore (denominazione) ha nominato la CRO (denominazione, sede, telefono, PEC, rappresentata da) quale Responsabile esterno del trattamento dati ai sensi dell'art. 28 Reg. UE 2016/679, per le seguenti attività che prevedono un trattamento di dati personali:

Nel caso in cui nella sperimentazione sia coinvolto un Laboratorio Analisi, soggetto terzo rispetto al Promotore/Centro Sperimentatore è necessario indicare quanto segue:

In caso di Laboratorio Analisi Responsabile esterno al trattamento dei dati personali (art. 28 Reg. UE 2016/679)

Il Promotore/Centro Sperimentatore (denominazione) ha nominato il Laboratorio Analisi (denominazione, sede, telefono, PEC, rappresentata da) quale Responsabile esterno del trattamento dati ai sensi dell'art. 28 Reg. UE 2016/679, per le seguenti attività che prevedono un trattamento di dati personali:

_____ In caso di Laboratorio Analisi Titolare Autonomo al trattamento dei dati personali

_____ Nel caso in cui il Laboratorio Analisi riveste il ruolo di Responsabile Esterno al trattamento dati ai sensi dell'art. 28 Reg. UE 2016/679 dovrà essere specificamente nominato. Qualora il Laboratorio Analisi sia nominato dall'Azienda sperimentatore, quest'ultimo deve essere utilizzato il modello allegato (doc. n. 1) – (Attenzione! tale nota deve essere eliminata nella compilazione).

al regolamento europeo in materia di protezione dei dati personali). Nel caso in cui la DPIA venga predisposta direttamente dal Promotore, l'Azienda presso cui verrà condotta la sperimentazione si limiterà a valutarne la completezza ed attendibilità.

E' necessario, inoltre, che vengano fornite specifiche istruzioni al personale che presso l'Azienda effettua trattamenti di dati personali. Si allega, a tal fine, un modello che potrà essere integrato e personalizzato - per specifica sperimentazione/studio clinico - in relazione al trattamento dati ad opera del personale a ciò preposto (doc. n. 3).

Le clausole del contratto per la sperimentazione e/o studio clinico - obbligatoriamente sempre presente per tutte le tipologie - devono essere conformi alle indicazioni sopra fornite e quindi non contraddittorie rispetto al contenuto del modello di informativa e consenso al trattamento dati personali; ciò anche in ordine ai rapporti intercorrenti tra Promotore/Centro sperimentatore e CRO i quali devono specificamente essere definiti nell'ambito del contratto medesimo.

Inoltre relativamente a studi che prevedono l'utilizzo di software e/o dispositivi medici che effettuano un trattamento di dati personali è necessario che venga acquisita l'autorizzazione ad opera dell'ufficio competente in ordine alla compatibilità con i sistemi aziendali e misure di sicurezza in essere.

Il Laboratorio Analisi (denominazione, sede, telefono, PEC, rappresentata da) è Titolare Autonomo del trattamento dei dati con riferimento all'analisi e alla conservazione dei campioni biologici.

NATURA DEI DATI PERSONALI

I dati personali trattati sono dati anagrafici (nome, cognome, data e luogo di nascita, luogo di residenza, codice fiscale) e dati relativi allo stato di salute anche dati genetici se previsto dallo studio/sperimentazione clinica, quindi, i dati rientranti nella particolare categoria di dati di cui all'art. 9, comma 1 (categorie particolari di dati personali).

Tra i dati personali trattati possono essere previsti anche campioni biologici.

FINALITA' DEL TRATTAMENTO

I dati personali vengono trattati per fini di ricerca scientifica in campo medico, biomedico ed epidemiologico, in particolare per finalità di ricerca scientifica e/o statistica, nell'ambito della sperimentazione/studio clinico.

Si informa, altresì, che i Suoi dati e i Suoi campioni biologici possono essere trattati per scopi di ricerca scientifica e statistica analoghi ed ulteriori a quelli originari, purché collegati al consenso originariamente rilasciato per finalità di ricerca scientifica e statistica.

Qualora la ricerca preveda il trattamento di dati genetici occorre precisare:

Nel caso lo studio preveda il trattamento di dati genetici da cui derivino informazioni inattese che possano comportare per Lei un beneficio concreto e diretto in termini di terapia, prevenzione o di consapevolezza delle scelte riproduttive, le stesse le verranno comunicate solo nel caso in cui abbia prestato specifico consenso. Nel caso le informazioni inattese di cui sopra riguardino anche un soggetto terzo appartenente alla Sua linea genetica, le stesse saranno comunicate a quest'ultimo solo nel caso in cui Lei abbia prestato specifico consenso.

DESTINATARI DEI DATI PERSONALI

I suoi dati personali saranno trattati dal personale autorizzato ed appositamente istruito ed in particolare dai:

- Promotore dello studio
- Monitor e Auditor (eventualmente incaricati dal Promotore)
- _____
- Responsabile esterno del trattamento e eventuali società sub – responsabili
- Compagnie Assicuratrici per le ipotesi di responsabilità
- Autorità nazionali e straniere e Comitato Etico, nell'ambito delle rispettive competenze
- Laboratori esterni all'Azienda e afferenti ad altre strutture pubbliche e private ai quali vengono trasmessi i campioni biologici prelevati ai fini della sperimentazione per attività di analisi del campione.

3

I dati potranno essere diffusi solo in forma anonima adottando tecniche di anonimizzazione disponibili allo stato dell'arte.

PERIODO DI CONSERVAZIONE DEI DATI

I dati personali sono conservati per un periodo di sette anni dalla conclusione della sperimentazione clinica. Nel caso sia espresso il consenso per la ricerca il campione può essere conservato fino ad esaurimento dello stesso o al massimo per un periodo di _____ e comunque per il tempo in cui il campione mantiene la sua integrità.

In caso di interruzione del trattamento, i campioni biologici prelevati saranno distrutti.

Nel caso in cui i campioni biologici vengano consegnati a Laboratori/Analisi, soggetti terzi, rispetto al Promotore/Centro sperimentatore è necessaria precisare quanto segue

I suoi campioni biologici verranno trasmessi al Laboratorio Analisi il quale provvede ad analizzarli e a conservarli, in qualità di Titolare autonomo/Responsabile esterno del trattamento. Per l'esercizio dei diritti di cui al Reg. UE 2016/679, relativamente a tale tipologia di trattamento, potrà rivolgersi al Laboratorio medesimo.

TRASFERIMENTO EXTRA UE

I suoi dati non saranno oggetto di comunicazione o di trasferimento in Paese extra UE.

In caso di trasmissione a Paesi extra UE i dati verranno trasferiti nel rispetto delle disposizioni di cui al Regolamento UE ed in particolare nel rispetto delle disposizioni di cui agli art. 44 e ss., perché venga garantito lo stesso livello di protezione previsto all'interno dell'Unione Europea, attraverso una delle seguenti modalità:

- a) I dati personali verranno trasferiti verso un Paese extra UE che garantisce un livello di protezione dei dati adeguato a quello europeo conformemente ad una decisione della Commissione europea adottata ai sensi dell'art. 45 GDPR.
- b) In mancanza di una decisione di adeguatezza ai sensi dell'art. 45 GDPR, il Titolare del trattamento o il responsabile del trattamento può trasferire dati personali verso un paese terzo solo qualora fornisca garanzie adeguate e a condizione che gli interessati dispongano di diritti azionabili e mezzi di ricorso effettivi ai sensi dell'art. 46 par. 3, lett.a). In particolare, il Promotore aderisce alle clausole contrattuali tipo per il trasferimento di dati a carattere personale verso paesi terzi di cui alla Decisione 2010/87/UE della Commissione (come modificata dalla Decisione di Esecuzione (UE) 2016/2297 della Commissione del 16 dicembre 2016) e si impegna al loro rispetto.
- c) In assenza di una decisione di adeguatezza ai sensi dell'articolo 45, paragrafo 3, o di garanzie adeguate ai sensi dell'articolo 46, l'interessato dovrà esplicitamente acconsentire al trasferimento proposto, dopo essere stato informato dei possibili rischi di siffatti trasferimenti, dovuti alla mancanza di una decisione di adeguatezza e di garanzie adeguate, ai sensi dell'art. 49 par. 3. GDPR (si veda la spec/ica opzione prevista nel Consenso al trattamento dati).

3

BASE GIURIDICA DEL TRATTAMENTO

Il trattamento dei suoi dati personali, per le finalità sopra indicate, è facoltativo ma indispensabile per poter effettuare le prestazioni richieste e/o necessarie ai fini dello svolgimento della sperimentazione e/o studio clinico. Il mancato consenso al trattamento dei dati non influenzerà in alcun modo la sua assistenza medica ordinaria.

MODALITÀ DI TRATTAMENTO

I dati sono trattati con strumenti sia cartacei che informatici con modalità idonee a garantire l'integrità, la disponibilità e la riservatezza nel rispetto delle misure di sicurezza prescritte dalla normativa. In particolare, la documentazione cartacea è conservata in luogo chiuso e non accessibile se non ai soggetti espressamente autorizzati. L'accesso agli strumenti informatici è consentito esclusivamente previa autenticazione con password personali riascitate ai soli soggetti autorizzati rispondenti ai criteri di sicurezza. Per le finalità sopra descritte i Suoi dati personali saranno comunicati ai soggetti coinvolti nella sperimentazione in forma pseudonimizzata per garantire la Sua riservatezza. In particolare, il medico che La seguirà in questa sperimentazione/studio clinico La identificherà con un codice che verrà utilizzato in tutte le attività di trattamento e nelle comunicazioni con il Promotore. I dati che La riguardano, raccolti nel corso dello studio, saranno trasmessi al Promotore, registrati, elaborati e conservati unicamente utilizzando tale codice. Sol tanto il medico e i soggetti a ciò autorizzati potranno collegare questo codice al Suo nominativo.

Il personale del Promotore adeguatamente qualificato e individuato nei termini di legge avrà accesso alla documentazione inerente allo studio ed alla Sua documentazione sanitaria originaria per le attività di monitoraggio, volte alla verifica dell'osservanza del Protocollo. In ogni caso il trattamento è effettuato esclusivamente da soggetti tenuti al segreto professionale o al segreto d'ufficio o all'obbligo di segretezza e riservatezza. I suoi dati non sono soggetti ad alcun processo decisionale interamente automatizzato ivi compresa la profilazione.

DIRITTI DELL'INTERESSATO

Lei è titolare dei diritti di cui agli art. 15 – 22 del Regolamento UE 2016/679; l'esercizio degli stessi può essere limitato ai sensi di quanto statuito dall'art. 23, dall'art. 17, comma 3, dall'art. 85, comma 2, dall'art. 89, comma 2, GDPR o, comunque, qualora sia previsto da una specifica disposizione normativa nel rispetto dei diritti e delle libertà fondamentali e quale misura necessaria e proporzionata. In tali casi il Titolare le fornirà specifica informazione dei motivi della limitazione all'esercizio dello specifico diritto fatto valere con la richiesta presentata.

Per le modalità di esercizio di tali diritti può trasmettere specifica istanza con le modalità previste dalla procedura aziendale consultabile nel sito internet istituzionale al seguente link https://www.ospedalirunifini.marche.it/portale/mulex.php?Id_sezione=422

CONSENSO AL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI

(Regolamento UE 2015/679)

Il/La _____ sottoscritto/a Nome _____ il _____ via _____ Cognome _____
nato/a _____ residente a _____ C.F. _____
Tel./Cell. _____

*(barrare solo se applicabile) in qualità di Tutore/Curatore/Amministratore di sostegno di _____
genitori) _____ (in caso di soggetto minore il consenso deve essere prestato da entrambi i*

La presente dichiarazione viene resa, ai sensi e per gli effetti degli art. 46 e 47 D.P.R. 445/2000 e s.m.i., consapevole delle responsabilità penali in caso di dichiarazioni mendaci ai sensi e per gli effetti dell'art. 76 del medesimo D.P.R.

DICHIARA

- Di aver ricevuto e preso visione dell'informativa sul trattamento dei dati personali di cui sopra
- Di essere maggiore di età e di non versare in stato di impossibilità fisica, incapacità di agire o incapacità di intendere o di volere (esclusivamente nel caso in cui non si tratti di minore o di persona incapace)

Da inserire solo quando lo studio clinico prevede lo svolgimento di analisi presso laboratori esterni:

- Di essere a conoscenza che il Promotore (o Centro Sperimentatore) trasmette a Laboratori Analisi, soggetti terzi, campioni biologici per le analisi previste dalla sperimentazione/studio clinico e che tali campioni possono essere conservati presso tali Laboratori Analisi

MANIFESTA IL CONSENSO

- al trattamento dei propri dati personali prodotti e utilizzati dai soggetti indicati nell'informativa al trattamento dei personali, per finalità di ricerca scientifica, in campo medico, biomedico ed epidemiologico e statistica
- alla conservazione dei miei campioni biologici, per il periodo di tempo in cui questi mantengono la loro integrità, per la conduzione di altri studi clinici aventi scopi scientifici e statistici direttamente collegati a quelli dello studio in questione

Da inserire solo quando lo studio clinico prevede il trattamento di dati genetici:

- a ricevere eventuali informazioni inattese che mi riguardano
- a comunicare a soggetti terzi appartenenti alla mia linea genetica eventuali informazioni inattese che li riguardano

Da inserire solo nel caso in cui il trasferimento intervenga sulla base del consenso dell'interessato

- al trattamento dei propri dati personali prodotti e utilizzati dai soggetti indicati nell'informativa per il trasferimento ad un Paese extra UE pur essendo stato informato che tale Paese potrebbe non garantire il medesimo livello di protezione dei Paesi europei e con la consapevolezza, quindi, che i miei diritti e libertà personali potrebbero essere esposte ad un alto rischio di violazione in termini di riservatezza, disponibilità ed integrità.

L'luogo, il _____

FRMA DEL DICHIARANTE _____

DOC. N. 2

Atto di designazione del Responsabile del trattamento dei Dati Personali
(ai sensi dell'art. 28 Regolamento UE 2016/679)

Tra

Ragione Sociale _____
indirizzo _____
Tel. + _____
PEC: _____
Azienda SSR _____
Via _____ n. _____
P. iva e C.F. _____
PEC: _____

RESPONSABILE DEL TRATTAMENTO

TITOLARE DEL TRATTAMENTO

L'Azienda _____ con sede in _____ in persona del Direttore Generale, quale Titolare del trattamento dei dati personali nell'ambito delle attività istituzionali di competenza, considerato che:

- L'Azienda Ospedaliera, come sopra rappresentata, ha valutato che sotto il profilo della strutturazione, dell'organizzazione di mezzi e uomini, delle conoscenze, delle competenze e del Know How la _____ (Ragione Sociale del Responsabile) possiede requisiti di affidabilità, capacità ed esperienza tali da garantire, con la sottoscrizione del presente atto, il pieno rispetto delle vigenti disposizioni in materia di trattamento dei dati personali, ivi compreso il profilo della sicurezza.

ai sensi e agli effetti dell'art. 28 del Regolamento (UE) 2016/679 con il presente atto, parte integrante di predetto rapporto, formalmente

NOMINA:

Responsabile del trattamento nell'ambito _____ (indicare la sperimentazione o studio clinico per cui avviene la nomina) _____ (Ragione Sociale del responsabile - specificare denominazione, sede, partita iva e/o codice fiscale della persona fisica, nonché nome, cognome, data di nascita, codice fiscale della persona fisica che ha il potere di rappresentare la persona giuridica), che accetta.

Il Responsabile dichiara di essere in possesso delle garanzie sufficienti per mettere in atto le misure tecniche ed organizzative adeguate in modo tale da soddisfare i requisiti di cui al Regolamento UE 679/2016 e garantire la tutela dei diritti dell'interessato.

La natura e le finalità del trattamento di dati personali affidati al Responsabile sono descritte nel contratto di cui il presente atto è parte integrante. Resta fermo il divieto, per il Responsabile, di utilizzare i dati personali trattati per conto del Titolare per perseguire finalità differenti rispetto a quelle delineate da quest'ultimo, salvo comunicazione scritta al Titolare, che ne autorizza il diverso fine. Rimane inteso che, qualora il Responsabile determini finalità e mezzi di trattamento differenti e ulteriori rispetto a quelli individuati dal contratto, questi

Atto di Nomina del Responsabile del Trattamento

agirà in veste di Titolare del trattamento di tali dati, con le conseguenze di natura amministrativa e civilistica previste dalla normativa vigente in materia di protezione dei dati personali.

La nomina quale Responsabile avrà validità sino alla data di conclusione del contratto e il Responsabile si impegna a rispettare gli obblighi di riservatezza e segretezza relativamente ai dati personali trattati in esecuzione dello stesso.

ISTRUZIONI PER IL RESPONSABILE

Nell'ambito delle attività di trattamento affidate con la Nomina a Responsabile, vengono sotto riportate le istruzioni a cui deve attenersi il Responsabile nel corso del trattamento dei dati personali per conto del Titolare, in conformità alle normative vigenti sulla protezione dei dati personali.

1. AFFIDABILITÀ E ADEMPIMENTI DEL RESPONSABILE

- trattare i dati personali in modo lecito, corretto e trasparente attenendosi alle prescrizioni di cui al Regolamento UE 679/2016 e alle altre disposizioni (nazionali, regionali e regolamentari) in materia di protezione dei dati personali comprese quelle che disciplinano alcune peculiari categorie di dati; in particolare il Responsabile potrà trattare i dati strettamente necessari e unicamente per le finalità da esso derivanti senza comunicarli ad altri o diffonderli;

- tenere un registro dei trattamenti, distinto dal proprio, con i contenuti di cui all'art. 30, comma 2, del Regolamento UE;

- garantire che le persone autorizzate al trattamento dei dati personali siano state nominate per iscritto, con inserimento nell'atto di nomina di specifica clausola che obblighi la persona autorizzata al rispetto della riservatezza dei dati trattati; il Responsabile sarà, altresì, tenuto a trasmettere le suddette nomine al titolare e a fornire alle persone autorizzate le istruzioni necessarie al corretto trattamento dei dati;

- adottare tutte le misure di sicurezza necessarie al trattamento avuto riguardo alla prestazione che il Responsabile è chiamato a rendere sulla base del contratto sottoscritto; in particolare il Responsabile sarà tenuto a trasmettere al Titolare una descrizione delle misure organizzative e tecniche adottate in relazione al trattamento dei dati oggetto del contratto e comunque a rispettare quelle poste in essere dal Titolare

relativamente al trattamento affidato (ad esempio: la cifratura o pseudonimizzazione dei dati personali; l'applicazione di procedure di backup e disaster recovery; lo svolgimento di audit interni ed esterni in materia di privacy; la formazione del personale; aggiornare periodicamente i programmi volti a prevenire la vulnerabilità di strumenti elettronici e a correggerne difetti; rispetto delle procedure tecniche e operative previste dal Titolare come la procedura di gestione di eventuali data breach).

- rispettare le istruzioni impartite dal Titolare, in particolare le procedure di protezione dei dati, le procedure in caso di trattamenti informatizzati e le procedure IT adottate, ove applicabili al servizio in oggetto. Resta inteso che il Responsabile esterno nominato è l'unico responsabile in caso di trattamento

illecito o non corretto dei dati e in tal senso si impegna a garantire e manlevare il titolare dei danni e/o pregiudizi che possano su questo recare in conseguenza di pretese di terzi e/o dei titolari dei dati. Il Responsabile esterno è responsabile ai sensi dell'art. 2019 del Codice civile anche dei danni arrecati dai propri autorizzati;

- consentire al Titolare periodiche verifiche dell'adempimento degli obblighi discendenti dal sopra citato Regolamento UE e dal presente atto anche tramite ispezioni od audit che il Titolare è autorizzato a compiere anche per mezzo di persona allo scopo espressamente incaricata;

- impegnarsi, laddove applicabile in ragione dell'attività oggetto del rapporto, a dare piena esecuzione al provvedimento "Misure e accorgimenti prescritti ai titolari dei trattamenti effettuati con strumenti elettronici" relativamente alle attribuzioni delle funzioni di amministratore di sistema" del 27 novembre 2008 (G.U. n. 300 del 24 dicembre 2008) come modificato in base al provvedimento del 25 giugno 2009.

In particolare, spetta al Responsabile valutare attentamente le caratteristiche soggettive dei soggetti cui conferire la nomina ad Amministratore di Sistema; procedere ad effettuare la designazione individuale dei soggetti ritenuti idonei al ruolo di Amministratore di Sistema (la nomina deve recare l'elencazione analitica degli ambiti di operatività consentiti in base al profilo di autorizzazione assegnato); mantenere aggiornato e disponibile per il Titolare e per il Garante un documento interno riportante gli estremi identificativi di tutte le persone fisiche nominate Amministratori di Sistema con l'elenco delle funzioni ad essi attribuite; procedere, con cadenza almeno annuale, alla verifica dell'operato degli Amministratori di Sistema in modo da controllare la sua rispondenza alle misure organizzative, tecniche e di sicurezza rispetto ai trattamenti dei dati personali previste dalle norme vigenti; adottare, se non già disponibile, un sistema idoneo alla registrazione degli accessi logici (autenticazione informatica) ai sistemi di elaborazione e agli archivi elettronici da parte degli Amministratori di Sistema (le registrazioni *(access log)* devono avere caratteristiche di completezza, inalterabilità e possibilità di verifica della loro integrità adeguate al raggiungimento dello scopo di verifica per cui sono richieste e devono essere conservate per un anno); consentire al Titolare di effettuare ogni necessaria verifica circa il puntuale rispetto delle istruzioni che precedono in riferimento agli Amministratori di Sistema;

- garantire che nella propria organizzazione ogni accesso informatico ai dati trattati per conto del Titolare richieda l'assegnazione ad ogni persona autorizzata di una specifica utenza individuale che l'abiliti al solo trattamento delle informazioni necessarie al singolo autorizzato per lo svolgimento della propria attività lavorativa, verificando almeno annualmente la permanenza in capo alla persona autorizzata del relativo profilo di autorizzazione al trattamento;

- prevedere nel processo di autenticazione l'inserimento di un codice identificativo della Persona Autorizzata associato a una parola-chiave riservata (password) di adeguata complessità, comunicata alla Persona Autorizzata in modalità riservata e modificata dalla stessa al primo utilizzo e successivamente con cadenza almeno trimestrale.

14. Gestione delle attività istituzionali e scientifiche con le CRO

E. Ottavianelli, C. Polimeni

Introduzione

Il farmacista ospedaliero e territoriale sono responsabili della gestione del farmaco in accordo a procedure aziendali e/o di servizio volte attuate in modo da garantire la conformità ai processi identificati, quali, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, la dispensazione, l'allestimento dei farmaci, la modalità di conservazione, organizzazione degli spazi e della documentazione.

Tuttavia, il farmacista non è soltanto responsabile e referente di attività assistenziali ma è altresì figura centrale per la gestione del farmaco anche nell'ambito delle sperimentazioni cliniche.

Il suo coinvolgimento nell'ambito delle sperimentazioni cliniche necessita un adattamento delle proprie operatività per soddisfare procedure studio specifiche richieste dal promotore della sperimentazione.

La sperimentazione clinica potrebbe diventare un'attività parallela ed altrettanto strutturata in cui il farmacista è coinvolto: nuove regole, nuove competenze, cioè la necessità di conoscere le normative che regolano le sperimentazioni cliniche, nonché alla conoscenza del mercato e degli attori coinvolti, nuovi interlocutori.

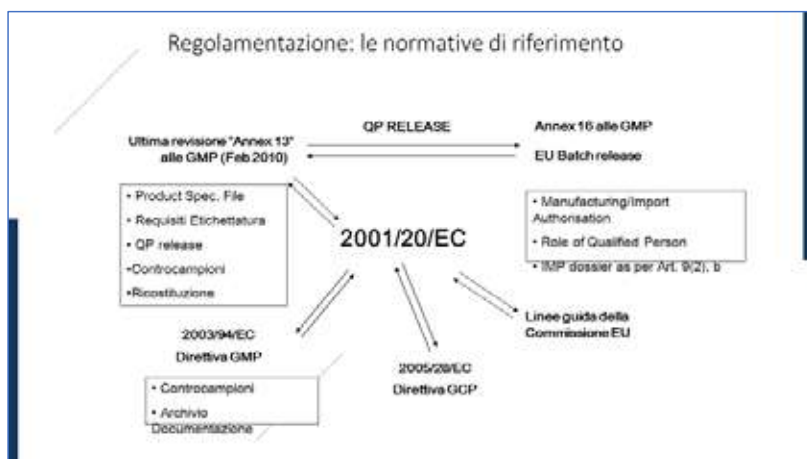


Fig. 1 – Regolamentazione: le normative di riferimento.

Un interlocutore utile in questo ambito è la CRO (*Contract Research Organization*) con la quale instaurare un rapporto costante e produttivo in modo che il farmacista non si senta sopraffatto dalla “attività parallela”.

Le CRO, infatti, sono parte integrante del sistema “ricerca clinica”, ampiamente definite dalla normativa in essere, non in ultimo dalla revisione E6/R2 delle ICH *Good Clinical Practice*, in cui ne ritroviamo non solo la definizione, ma una chiara enfasi del ruolo e delle responsabilità.

Caratterizzazione delle CRO in Italia

Secondo alcune recenti stime il mercato globale delle organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) crescerà ad un tasso annuo molto sostenuto, secondo molti superiore al 10% annuo.

La crescita del mercato è principalmente attribuita all'aumento delle spese di ricerca e sviluppo, delle attività gestite in *outsourcing* e all'aumento del numero di studi clinici. Sarà quindi sempre più necessario sostenere una sinergia tra CRO e centri sperimentali, incluse le farmacie ospedaliere, entrambi parti operative nello sviluppo di nuove opportunità terapeutiche e garanti dell'affidabilità dei dati.

Particolari energie, nel garantire questa sinergia, dovranno essere indirizzate per accogliere le trasformazioni innescate dalla pandemia di Covid-19, cioè rendere il sistema di gestione delle sperimentazioni cliniche in Italia maggiormente efficace ed efficiente. Intense collaborazioni tra le parti interessate e le aziende farmaceutiche e di dispositivi medici stanno guidando questa significativa crescita del mercato.

Le CRO con presenza sul territorio italiano sono ancora rappresentabili da due macro-categorie: le aziende italiane e quelle a capitale estero, ma con sedi in Italia. Secondo le ultime informazioni fornite da AIFA (dicembre 2019), presso l'Osservatorio nazionale per le Sperimentazioni Cliniche (OsSC), risultavano registrate 194 CRO che operavano sul territorio italiano, di cui 106 “italiane” e 88 “estere”.

Le CRO che forniscono servizi consolidati (*start up, project management, monitoraggio, data management, statistica*) sono rappresentate dal:

- 61% da aziende internazionali, tutte con una presenza sul territorio italiano;
 - 39% da aziende italiane, di cui alcune associate con altre aziende all'estero.
- Il 74% ha sede principale in Lombardia (di cui l'82% a Milano) e il 17% nel Lazio.

È da notare che sempre più spesso le “organizzazioni a contratto”, nell'ambito degli studi clinici, comprendono anche aziende molto specializzate

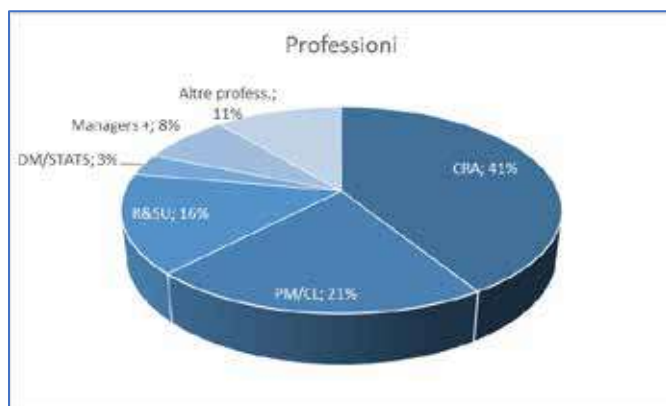
in ambito tecnologico, informatico e dei servizi “di nicchia”, quindi con strutture organizzative anche diverse dallo standard delle CRO più tradizionali.

Risorse umane nelle CRO

Le CRO in Italia alla fine del 2020 impiegavano circa 3.500 dipendenti specializzati nelle funzioni tecniche legate alla conduzione di studi clinici (cioè esclusi i servizi di staff e amministrativi) di cui circa 3.000 impiegati dalle CRO associate ad AICRO (Associazione Italiana CRO).

I *Clinical Research Associate* (CRA) continuano a rappresentare la professione più utilizzata nelle CRO (con una numerosità stimata intorno alle 1.400 unità), seguiti da *Project Manager*, *Clinical Trial Assistance*, *Data Manager* e Statistici.

Non esiste un ruolo interamente dedicato alla gestione del farmaco, esiste senza dubbio una competenza, ma ci si affida a figure specializzate di *Contract Manufacturing Organization* (CMO) per la produzione, la conservazione, il trasporto e la distruzione degli *Investigational Medicinal Product* (IMP), oltre ovviamente alla collaborazione con farmacie ospedaliere e di territorio.



Survey AICRO 2019 – Lo stato delle CRO associate.

I requisiti minimi generali delle CRO in Italia imposti dal D.M. 15 novembre 2011, richiedono un'organizzazione delle CRO ben definita e uno sforzo formativo rilevante sia in caso di nuove risorse che nell'aggiornamento di quelle esistenti. Il responsabile *Quality Assurance* diventa il responsabile di una pianificazione formativa annuale, approvata dalla direzione, che prevede il coin-

volgimento della sua stessa funzione, di società scientifiche o associazioni, master promossi da parti terze.

La gestione del farmaco sperimentale è sempre rappresentata nei piani formativi e sarebbe auspicabile creare percorsi formativi di interazione tra le CRO e le Farmacie Ospedaliere, per poter instaurare uno scambio costante di competenze ed esigenze sul campo.

Impatto della pandemia e prospettive sulle CRO

La pandemia ha prodotto cambiamenti rilevanti nel modo di lavorare delle CRO, più precisamente i cambiamenti maggiori vanno sicuramente nella direzione delle attività da remoto. Tra le categorie di cambiamenti maggiormente citate vi sono infatti un incremento dell'*home working/smart working* occasionale del personale, una trasformazione di accordi contrattuali verso il telelavoro stabile (posizioni *home based*), anche per quei ruoli precedentemente esclusi da queste possibilità, l'introduzione di nuove tecnologie abilitanti il lavoro da remoto e la dematerializzazione documentale (vedi tabella).

Benché questi cambiamenti possano sembrare analoghi a quelli realizzati in altri settori, è importante ricordare la natura di attività pre-pandemia, che prevedevano spostamenti fisici sul territorio e operazioni da farsi "in loco" o fisicamente in ufficio.

A titolo esemplificativo, la visita di monitoraggio *on-site* svolta dal *clinical monitor* (CRA) è stata trasformata in una visita virtuale con conseguente adattamento dei centri sperimentali, incluse le farmacie ospedaliere.

Categorie	frequenza relativa
Incremento dell'Home Working	21%
Incremento di attività di monitoraggio da remoto	18%
Aumento del personale home based	12%
Accesso all'home based per ruoli solitamente office based	12%
Aumento dell'archiviazione elettronica	10%
Introduzione di nuove tecnologie	9%
Presenza di personale in aree geografiche prima non considerate	7%
Diminuzione di percentuale di SDV	7%
Altro	1%
Introduzione di nuovi ruoli (i.e. In-House CRA)	1%

Survey AICRO 2019 – Lo stato delle CRO associate.

Interazione tra CRO e Farmacie ospedaliere/territorio

Le parole chiave da considerare come *driven* di una interazione produttiva tra le due parti sono: CONSAPEVOLEZZA, COMUNICAZIONE, CONDIVISIONE.

Dopo circa 25 anni di conduzione delle sperimentazioni cliniche in ottemperanza alle GCP e alla successiva normativa applicabile, entrambe le parti sono consapevoli dei potenziali problemi relativi alla gestione del farmaco sperimentale sia per esperienza diretta che per divulgazione delle deviazioni riscontrate durante ispezioni alla farmacia ospedaliera/territorio, in occasione di convegni o simposi.

L'ispezione presso la Farmacia ospedaliera è eseguita normalmente durante l'ispezione presso il centro sperimentale. All'ispezione deve essere presente almeno un farmacista, in servizio presso la farmacia ospedaliera, a conoscenza delle modalità di gestione del farmaco sperimentale.

L'ispezione si compone di quattro parti:

1. riunione introduttiva ed acquisizione di informazioni generali
2. esame della documentazione relativa alla sperimentazione oggetto di ispezione
3. visita della farmacia
4. riunione conclusiva con illustrazione generale delle deviazioni.

L'ispezione alla farmacia ha principalmente lo scopo di verificare che:

- i locali, le attrezzature ed il personale siano adeguati alla gestione del farmaco sperimentale;
- le modalità di gestione dei farmaci sperimentali siano condotte in accordo alle GCP, esaminando le relative registrazioni cartacee e/o elettroniche;
- per tale registrazione, siano presenti procedure operative standard e/o documenti operativi.

Le deviazioni riscontrate a seguito di ispezioni sono spesso riconducibili a tre ambiti: strutturali, processo, trasporto evidenziati nella Tabella 1.

Tabella 1

Strutturali	Processo	Trasporto
<ul style="list-style-type: none"> • Frigoriferi senza etichetta identificativa • Frigoriferi senza controllo continuo della temperatura • Mancanza gruppo di continuità collegato a frigoriferi • Mancanza di registrazioni di temperatura nei locali ove è conservato il farmaco da mantenere a temperatura "ambiente" • La collocazione del data-logger per la rilevazione della temperatura non è giustificato da uno studio che dimostri che il posizionamento dello strumento sia rappresentativo (worst case), con un approccio conservativo, per tutte le possibili ubicazioni del farmaco sperimentale. • Mancanza allarmi • Allarmi per fuori range di temperatura solo acustici (problema della reperibilità del personale responsabile nei giorni festivi) • Gestione di manutenzione delle cappe 	<ul style="list-style-type: none"> • Consegna del farmaco sperimentale da parte della Farmacia al personale del centro sperimentale. • Lacune nella catena di custodia del farmaco sperimentale • Il processo di presa i carico del farmaco sperimentale non adeguatamente documentato (SOP e moduli) 	<ul style="list-style-type: none"> • Carenze nelle procedure di trasferimento del farmaco sperimentale dalla Farmacia ospedaliera al sito sperimentale (criticità dipendente dalla distanza) • Trasporto all'interno della struttura ospedaliera fuori controllo e/o non documentato, senza tracciabilità • Trasporto del farmaco sperimentale a temperatura controllata senza appositi contenitori validati • Mancata identificazione del personale interno adibito al trasporto dei medicinali • Assenza di training documentato del personale interno adibito al trasporto dei medicinali

Estratto da Simposio AIFA – Roma, 5/11/2019

Le deviazioni sopra riportate sono direttamente correlate alla responsabilità del farmacista nella sperimentazione clinica in merito alla corretta attuazione e sorveglianza delle seguenti attività, in parte direttamente correlate alla safety del soggetto partecipante alla sperimentazione e all'affidabilità dei risultati della sperimentazione:

- Ricevimento Farmaco Sperimentale (IMP);
- Controllo affidabilità IMP;
- Allestimento, se applicabile;
- Consegna IMP alla divisione in cui è svolta la sperimentazione;
- Contabilità IMP;
- Messa in quarantena;
- Restituzione ;
- Smaltimento;
- Gestione della documentazione;
- Gestione delle attrezzature;
- Archiviazione.

Di fatto, sono attività e responsabilità non distanti dall'attività cosiddetta di routine.

Dunque, cosa cambia? Il contesto!

La sperimentazione clinica determina un contesto operativo differente dalla routine che richiede al farmacista la conformità a modalità operative richieste dal promotore e/o tempi diversi per l'attuazione delle attività. Gli *stakeholder* coinvolti sono necessariamente diversi e comunque assumono ruoli specifici nella gestione di una sperimentazione clinica.



Il farmacista ne deve essere consapevole ed agire di conseguenza. Dovrà essere concordato tra le parti coinvolte un piano di comunicazione interna ed esterna. Il farmacista dovrà essere coinvolto nelle fasi di fattibilità di uno studio, nella valutazione del rischio di una sperimentazione clinica e valutare l'impatto delle procedure studio specifiche rispetto alle risorse interne (umane che strutturali).

Il promotore dovrà pertanto valutare processi, attuati dal CRA, in cui il farmacista diventa un referente essenziale al pari dello sperimentatore principale.

Quale è il comune denominatore, tra personale delle CRO e il personale delle farmacie ospedaliere o di territorio?

La conoscenza innanzitutto di cosa si intenda per farmaco sperimentale (IMP e farmaco di controllo) e quindi la sua gestione in conformità alla GCP e alla normativa applicabile.

IMP potrebbe non necessariamente essere un prodotto in sviluppo non ancora immesso sul mercato, ma un prodotto in commercio sperimentato in contesti o indicazioni differenti da quanto previsto ed approvato.

Can a product with a marketing authorization be an IMP?

Used or assembled (formulated or packaged) in a way different from the authorized form	When used for an unauthorized form	When used to gain further information about authorized form

L'identificazione dei documenti necessari per approfondire la conoscenza del IMP, quali *Investigator Brochure* (IB) o Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

La conoscenza dell'iter autorizzativo alla cui conclusione è possibile ricevere la visita di inizio del CRA e quindi permettere l'uso dell'IMP.

L'applicazione congiunta di requisiti GCP e GMP (*Good Manufacturing Practice*).

Il farmacista quindi diventerà parte attiva nell'interazione con il CRA durante le attività di monitoraggio, siano esse svolte on site che da remoto.

È necessario conoscere gli ambiti che saranno oggetto di verifica e condiderli anticipatamente, a partire dalle fasi di selezione del centro (vedi riquadri), per proseguire durante la conduzione della sperimentazione clinica.


Qualification visit (gestione IMP)
Presso la farmacia e/o il reparto



Trasferimento IP dalla farmacia al reparto:

- Presenza di SOP? Quanto tempo in media impiega il trasferimento?
- Come viene controllata la temperatura? Esiste un modulo interno per documentare il trasferimento?
- Il modulo raccoglie le informazioni necessarie?
 - Quando è avvenuto il trasferimento (data/ora)
 - Chi ha eseguito il trasferimento
 - Quando è stato consegnato l'IP (data/ora)
 - Quali kit/viali di IP sono stati consegnati (lotto #, data di scadenza, # kit/viali)
 - Il prodotto rimane in Farmacia/al reparto poche ore/giorni prima di essere trasferito/somministrato, dove viene conservato?
- Dove vengono conservati i documenti originali del prodotto sperimentale?

Qualification visit (gestione IMP)
Presso la farmacia e/o il reparto



Preparazione dell'IMP (se applicabile)

- Chi? Dove?
- Il centro dispone di moduli e fogli di lavoro interni?
- Le fiale vuote vengono scartate secondo la pratica clinica?

Come viene monitorata e documentata la temperatura dell'area di stoccaggio IP?

- Termometro min./max o un datalogger?
- Con quale frequenza viene registrata la temperatura?
- La temperatura è monitorata h24?
- La temperatura viene registrata manualmente o elettronicamente? Se manualmente, il sito utilizza registri di temperatura specifici per il sito? O il sito accetta di usare i registri di temperatura specifici dello studio?
- Come viene gestite una escursione termica?

Conclusioni

Le sperimentazioni cliniche rappresentano tuttora una sfida per le farmacie ospedaliere/territoriali per molteplici fattori, quali la normativa inerente alle sperimentazioni, le procedure del promotore studio specifiche stringenti, la necessità di dedicare risorse specifiche già coinvolte in attività assistenziali, le necessità formative nell'ambito GxP.

I fattori sopraindicati possono essere considerati soltanto dei vincoli oppure iniziare a trasformarli in opportunità, in obiettivi di miglioramento a livello di sistema aziendale.

Accogliere, elaborare, condividere i requisiti minimi necessari per le modalità operative da applicare in una sperimentazione clinica potrebbe esitare in un sistema di qualità aziendale già strutturato per trasformare una sfida in una routine.

La partecipazione ad una sperimentazione clinica diventa un'opportunità a 360° per l'azienda, di cui la farmacia ne è parte integrante, ovvero:

- un investimento per l'azienda che può creare un percorso virtuoso e promuovere studi indipendenti (*No Profit*);
- un beneficio per i pazienti che possono accedere a cure innovative;
- una relazione di fiducia con i promotori, aziende farmaceutiche e CRO coinvolte, che permette nuove collaborazioni sempre più proficue.

Segue un vademecum di raccomandazioni utili all'interazione con il mondo delle CRO.

Raccomandazioni generali

- Interagire con le CRO non solo in termini di operatività, ma soprattutto in termini strategici, per garantire un percorso comune in vista di una nuova regolamentazione che vede tutti coinvolti in processi ancora da definire.
- Condividere con le CRO gli ambiti comuni di "formazione", identificare le reciproche "esigenze operative" in termini di procedure: è necessario ritagliare uno spazio educativo e di aggiornamento in ambito sperimentazioni cliniche.
- Favorire una maggiore sinergia tra la componente accademica, ospedaliera e industriale al fine di offrire una formazione moderna e adeguata all'impiego immediato in termini di gestione del farmaco sperimentale presso i centri di ricerca.
- Promuovere il farmacista ospedaliero come un "consulente" prezioso in fase di pianificazione dei protocolli e del "risk assessment", fortemente influenzato dalla corretta gestione del farmaco.

- Ottimizzare le interazioni con CRO e promotori al fine di produrre adeguata e tempestiva documentazione relativa al farmaco sperimentale, necessaria alla richiesta di approvazione (a breve sarà necessario l'utilizzo della piattaforma europea CTIIS, con nuova documentazione), attraverso un linguaggio comune.
- Incoraggiare e promuovere la presenza del personale delle Farmacie Ospedaliere alle visite di monitoraggio, in particolare quelle di qualifica ed inizio studio, sensibilizzando in tal senso i PI coinvolti nelle sperimentazioni cliniche.
- Organizzare regolarmente meeting di aggiornamento con gli sperimentatori dei propri centri, per essere aggiornati sui progetti in corso, rilevare criticità, valutare eventuali rischi sui potenziali progetti pianificati, fornire adeguato supporto operativo.
- Agevolare l'avvento di soluzioni tecnologiche e digitali, quali flussi approvativi elettronici, visite virtuali con i CRA, archiviazione elettronica.
- Raccomandazioni specifiche in caso di sperimentazioni *No Profit*.
- Favorire la condivisione di procedure standard *ad hoc* con gruppi collaborativi particolarmente attivi.
- Definire un *communication plan* tra centro clinico promotore *No Profit* e centri collaboratori
- Consigliare il promotore *No Profit* per una ottimizzazione dei costi legati alla gestione dell'IMP: valutare se i finanziamenti a disposizione consentono un outsourcing completo o se valga la pena mantenere alcune attività presso i centri sperimentali.
- Contribuire alla selezione ed *oversight* delle CMO (*Contract Manufacturing Organization*) affidatarie della gestione IMP.

Riferimenti e ringraziamenti

- ICH Good Clinical Practice E6 (R2).
- Regolamento (UE) n. 536/2014.
- D.M. 15 novembre 2011 Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali.
- D. Lgs n. 200 del 6 novembre 2007 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.
- Determina AIFA 19 giugno 2015 Determina inerente ai requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, che eseguono sperimentazioni di Fase I.

- Guidance on the management of clinical trials during the Covid-19 (coronavirus) pandemic.
- Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza Covid-19 (coronavirus disease 19).
- Eudralex vol. IV EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for medicinal products for human use – Annex 13 Investigational Medicinal Products.
- 2° Rapporto AICRO sullo stato delle CRO in Italia.
- Simposio AIFA 2019.
- 9° Rapporto nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia 2020.

Scuola MyCROscope AICRO: in particolare si ringraziano i Dott. Andrea Carbone e Viviana Apicella di Medpace ed i Dott. Andrea Mazzini e Davide Mastroianni di STMPharma PRO per l'autorizzazione all'utilizzo delle slide.

Il Direttivo AICRO per la revisione dell'articolo.

15. Aspetti generali della Logistica delle Sperimentazioni Cliniche, Certificazione dei Percorsi, Software gestionali: esempi Nazionali e realizzazione di standard e riferimenti tecnici

1. La logistica del Campione sperimentale nell'AOU Mater Domini di Catanzaro

M. De Fina, M. Zito, A.E. De Francesco

L'AOU Mater Domini di Catanzaro promuove la ricerca scientifica integrata all'assistenza sanitaria e pertanto la sperimentazione clinica assume una rilevanza fondamentale. Il farmacista ospedaliero ricopre un ruolo centrale nella gestione del farmaco sperimentale e contribuisce al buon esito della sperimentazione stessa, in ottemperanza agli standard di qualità etica e scientifica di *Good Clinical Practice* (GCP). Dal 2016 ad oggi, il numero dei *trial* clinici è andato via via aumentando. Sono stati avviati, infatti, circa 130 *trial* clinici che afferiscono a differenti aree terapeutiche e a diverse fasi (Fig. 1).

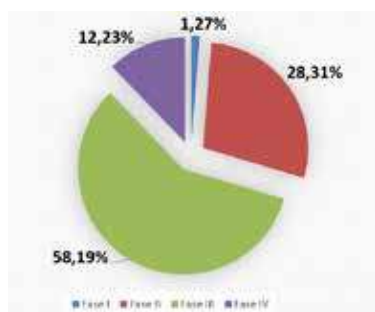


Fig. 1 – Suddivisione dei *trial* clinici avviati per Fase di sperimentazione.

Ai sensi del D.M. del 18 marzo 1998 (Allegato 1, art. 4, comma 4, 6) e del D.M. del 21 dicembre 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*». Nel D.M. del 15 luglio 1997 sono state recepite le “Linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica (GCP) per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche

dei medicinali". Tali linee guida, disciplinando tutti gli aspetti legati alle sperimentazioni cliniche dei medicinali, contengono anche dei riferimenti precisi alla corretta gestione dei medicinali in sperimentazione.

Secondo il D.M. del 15 luglio 1997, e ssmi, il farmacista deve conservare la documentazione relativa alle consegne ed 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 prodotto non utilizzato. Queste registrazioni devono comprendere le date, le quantità, i numeri di lotto o di serie, le date di scadenza ed i numeri di codice unici assegnati al prodotto in esame ed ai soggetti dello studio.

L'UOC di Farmacia dell'AOU Mater Domini di Catanzaro, in ottemperanza a tale normativa, ha strutturato una procedura organizzativa per gestire la logistica del campione sperimentale dal momento della ricezione e accettazione fino alla dispensazione dei kit sperimentali.

A tale scopo, infatti, nell'UOC di Farmacia viene creato e conservato un archivio specifico (*Pharmacy File*), sia in formato cartaceo che digitale, contenente la documentazione relativa ad ogni studio clinico, regolarmente approvato dal Comitato Etico, nonché avviato e condotto presso l'AOU Mater Domini di Catanzaro. Il *Pharmacy File* contiene, tra l'altro, il protocollo chiaro e dettagliato dello studio, il registro di movimentazione dei campioni, la lista di randomizzazione e tutta la documentazione che descrive il medicinale e la sua preparazione.

Contestualmente alla ricezione dei campioni viene effettuata una verifica della congruità quali-quantitativa tra quanto consegnato e quanto riportato sul Documento di Trasporto (DDT), nonché della corretta modalità di conservazione e dello stato dei kit sperimentali pervenuti (es. mantenimento della catena del freddo, integrità, corretta etichettatura, etc).

L'avvenuta ricezione e accettazione del kit sperimentale viene annotata sul "Modulo di ricezione e accettazione" (Fig. 2), ove il farmacista responsabile indicherà tutti gli elementi utili all'identificazione della consegna.

La comunicazione della corretta presa in carico dei kit sperimentali allo sponsor avviene contestualmente all'avvenuta ricezione da parte del farmacista responsabile individuato.

In particolare, la verifica del corretto mantenimento della catena del freddo viene effettuata attraverso il sistema di monitoraggio digitale (*TempTale Device*); il tracciato della temperatura registrata, una volta analizzato verrà stampato e debitamente archiviato nel *Pharmacy File* dedicato (Fig. 3). In caso di non conformità e/o non utilizzabilità dei campioni, ad esempio per motivi di inidonea temperatura di conservazione, gli stessi verranno restituiti allo sponsor.

Lo stoccaggio dei campioni avviene in locali debitamente custoditi a tem-

N° Protocollo Studio clinico	Data e orario di arrivo in Farmacia Ospedaliera	Firma del farmacista ricevente	Estremi bolla d'accompagnamento	Data e orario consegna allo Sperimentatore	Firma dello Sperimentatore delegato o (qualifica)	Farmaci sperimentali consegnati
n° _____	data ____/____/____ h _____	Ricevuto da _____ Firma _____	n° _____ del ____/____/____	data ____/____/____ h _____	Ricevuto da _____ Qualifica _____ Firma _____	N° _____ lotto: _____ scad ____/____/____ N° _____ lotto: _____ scad ____/____/____ N° _____ lotto: _____ scad ____/____/____
Modalità di conservazione del farmaco		<input type="checkbox"/> Temperatura inf. 25 °C <input type="checkbox"/> Temperatura compresa tra 2-8 °C				
Unità Operativa:						
Responsabile della Sperimentazione:						

Fig. 2 – Modulo di ricezione/accettazione e dispensazione complessiva del kit sperimentale.



Fig. 3 – Il ruolo del Sistema di monitoraggio digitale della temperatura: dalla preparazione della spedizione all'avvenuta consegna.

peratura idonea in accordo con quanto indicato dallo sponsor o dal Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), distinti dagli altri farmaci e/o dispositivi, separati per protocollo e per sperimentatore.

Nel caso di campioni da conservare a temperatura controllata (2-8°C) essi verranno riposti in frigoriferi dedicati muniti di software di registrazione continua (es. SpyLog) che consentono il monitoraggio continuo della temperatura nonché un sistema di allarme acustico e visivo che avvertono di una eventuale variazione indesiderata della temperatura.

La distribuzione dei kit sperimentali allo sperimentatore (*Principal Investigator* – PI) o suo delegato, può avvenire seguendo due modalità:

- per quantità complessiva: la consegna dei campioni si effettua in un'unica soluzione e pertanto sarà compilata la sezione 2 del "Modulo di accettazione e ricezione" (Fig. 1);
- personalizzata: la consegna dei campioni si effettua volta per volta, a seconda dei pazienti da trattare (Fig. 4).

La copia con firme in originale del modulo di dispensazione sarà conservata nel *Pharmacy File* dedicato al relativo studio clinico, nonché opportunamente registrata nel registro digitale dedicato.

Dispensation form

Protocol/Trial: _____

Sponsor/Opdsite code: _____ PI: _____

Formulation: _____

DISPENSAZIONE

AOI MATER DOMINI CATANZARO UOCC FARMACIA
Direttore: Dr. ssa AGATA DE FRANCESCO

Numero Paziente	Packaging number of manufacturer batch number	Treatment number	Dispensato da:			Ricevuto e Controllato da:		
			Data (DD/MM/YY)	Gcs	Firma	Data (DD/MM/YY)	Firma	note

Fig. 4 – Modulo di dispensazione personalizzata.

La scelta della modalità di consegna è frutto di accordo tra il farmacista responsabile e il PI. In mancanza di diverse indicazioni, si attua la procedura per quantità complessiva, e lo stesso PI sarà responsabile, a tutti gli effetti, della corretta conservazione e gestione dei campioni.

Il controllo della scadenza dei campioni gestiti deve essere eseguito dal farmacista, nel caso di consegna personalizzata, o dallo sperimentatore se la consegna è avvenuta in un'unica soluzione.

Nel caso di ritiro per carenze del prodotto, recupero dopo il termine dello studio, ritiro del prodotto scaduto, etc lo sponsor provvederà ad avviare l'iter previsto, come previsto dal D.M. 15 luglio 1997, e a produrre la documentazione di tale recupero.

Il farmacista responsabile, in possesso dei campioni restituiti dallo sperimentatore e/o direttamente gestiti, potrà contattare lo sponsor affinché venga effettuato il ritiro delle confezioni. La copia con firme in originale del modulo di restituzione deve essere conservata nel *Pharmacy File* dedicato al relativo studio clinico, insieme al documento di consegna allo sponsor.

I dati originali ed i documenti essenziali di una sperimentazione clinica ven-

gono registrati, archiviati e conservati, in modo da poter essere facilmente messi a disposizione dalle Autorità competenti, qualora queste li richiedano. Anche qualora lo sponsor interrompa lo sviluppo clinico di un prodotto in sperimentazione, secondo le GCP, recepite con il D.M. 15 luglio 1997 e quindi con il D.Lgs n. 211 del 24 giugno 2003, la documentazione verrà comunque conservata.

2. IRCCS Fondazione Giovanni Pascale di Napoli - Struttura Complessa SC Farmacia - Laboratorio Umaca

P. Maiolino, G. De Feo

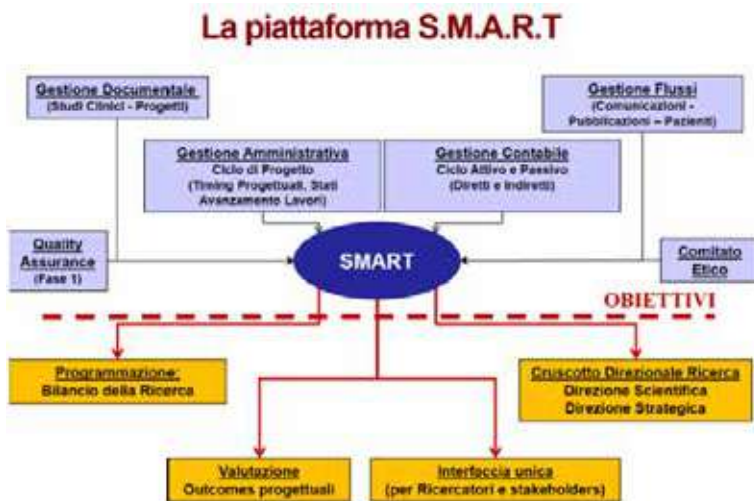
L'Istituto di Ricovero e Cura a carattere Scientifico Fondazione Giovanni Pascale (di seguito IRCCS), ha sede in Napoli nella zona collinare della città. L'IRCCS è uno dei più importanti Istituti di Ricerca sul cancro in Italia.

È organizzato in Dipartimenti d'Organo dove è possibile sviluppare la ricerca traslazionale.

L'IRCCS ha nel corso degli anni promosso l'attività di ricerca sia *Profit* e nel corso del 2017 ha inviato all'AIFA l'autocertificazione per la promozione e conduzione degli studi di fase 1, così come previsto dalla Determina AIFA 809/2015.

Nella Tabella 1 e nelle Figure 1 e 2 è riportato l'andamento e la tipologia di studi che negli anni sono stati condotti presso l'IRCCS. (fonte Monitoraggio Studi Clinici 11° Rapporto maggio 2021).

L'IRCCS si è dotato di una piattaforma informatica (SMART) all'interno della quale vengono raccolte le informazioni e la documentazione relativa a tutti gli studi condotti presso l'IRCCS e che ha permesso di mettere in collegamento il Comitato Etico, la Direzione Scientifica e gli sperimentatori tutti con la possibilità di effettuare il monitoraggio degli stessi. La Segreteria del Comitato Etico afferisce alla Direzione Scientifica dell'IRCCS.



Anno	Sperimentazioni cliniche N° 762		Studi osservazionali N° 366		Totale
	No - profit	Profit	No - profit	Profit	
2007	4	9	3	2	18
2008	8	16	3	5	32
2009	10	24	4	6	44
2010	17	24	13	2	56
2011	16	28	9	4	55
2012	14	25	18	8	65
2013	15	38	14	8	75
2014	14	46	20	5	95
2015	20	43	30	8	101
2016	31	48	25	8	112
2017	20	41	17	2	80
2018	22	54	39	3	118
2019	21	69	39	5	134
2020	68	20	6	60	143
Totale	280	483	249	116	1.128

Tabella 1 – Studi clinici attivati anno per anno.

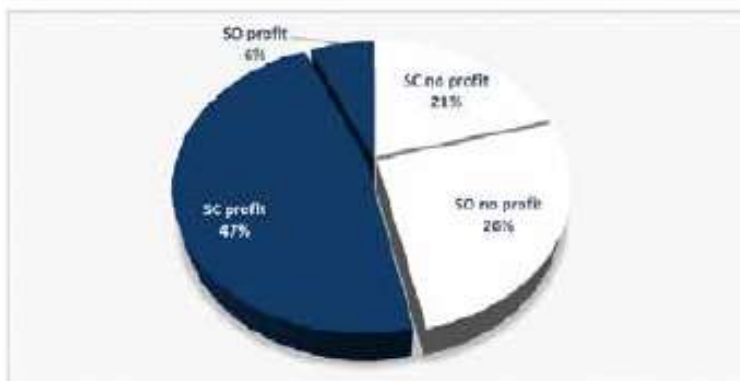


Fig. 1 – Studi clinici attivati per tipologia di studio e promotore (2007-2020).

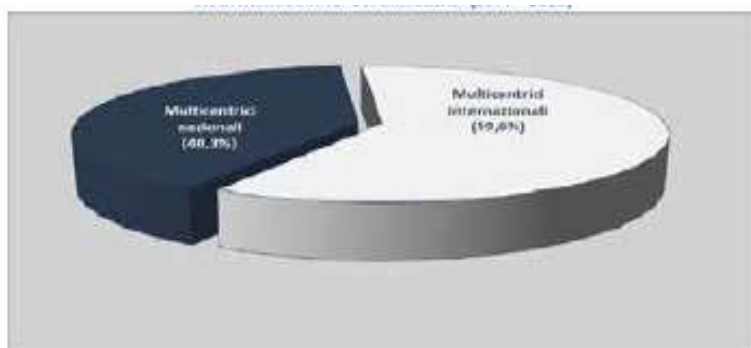


Fig. 2 – Studi monocentrici e multicentrici (2007-2020).

La SC Farmacia in tutte le sue attività è stata partecipe al processo di accertamento OECl sia nel 2017 che nel 2021 e ha rinnovato la certificazione ISO 9001 UKAS MANAGEMENT SYSTEM 001 nel mese di novembre 2021.

La SC Farmacia partecipa a tutte le fasi di gestione del farmaco delle sperimentazioni cliniche attive presso IRCCS fin dalla pre-selection del centro.

Per gli studi sponsorizzati dalle Aziende Farmaceutiche la Farmacia deve ricevere, non i farmaci IMP e AxMP, ma tutti i dispositivi necessari all'allestimento nonché i dispositivi necessari alla somministrazione. Tutti gli aspetti relativi al farmaco sperimentale ed ai farmaci ausiliari sono definiti e dettagliati all'interno del regolamento delle sperimentazioni cliniche dell'IRCCS e vengono riportate in un modulo specifico che viene allegato al contratto quale parte integrante e sostanziale dello stesso.

La Farmacia è dotata di specifiche Procedure Operative Generali (POG) per la gestione del farmaco sperimentale.

Codice	Descrizione	Versione	Download
POG11	Gestione Farmaco Sperimentale	Rev. 1 del 02.05.2017	

All'atto della SIV condotta in Farmacia viene sottoscritto un accordo tra le parti al fine rendere chiari e definiti i tempi e modi di consegna del farmaco/dispositivi che la documentazione da rendere disponibile in sede di monitoraggio.

I farmaci sperimentali sono ricevuti e stoccati presso i locali della SC Farmacia in armadi dedicati e frigoriferi allarmati da remoto, con il controllo delle temperature in continuo.

I farmaci sperimentali sono conservati in Farmacia in armadi separati e chiusi a chiave oppure in appositi frigoriferi dedicati ai farmaci sperimentali. Su ogni armadio, scaffale e/o frigorifero è indicato lo studio e il nome dello sperimentatore. Tutti gli armadi, scaffali e frigoriferi sono dotati di sistemi di rilevazione della temperatura in continuo. I frigoriferi ed i congelatori (-20°C e -80°C) sono allarmati da remoto e sono periodicamente mantenuti e calibrati.

Tutta la documentazione dello studio (*pharmacy file*) è archiviata presso la Farmacia. Per gli studi di fase I sono utilizzati armadi ignifughi e a tenuta.

I farmacisti possono effettuare anche l'assegnazione del farmaco essendo sempre registrati sulle piattaforme dedicate (IWRS) dove effettuano la registrazione delle bolle di ricezione dei farmaci forniti per lo studio.

I farmaci sperimentali ad uso orale sono consegnati allo sperimentatore a seguito dell'assegnazione. La farmacia non consegna il farmaco sperimentale al paziente, poiché è lo sperimentatore che consegna il farmaco e effettua la verifica dell'aderenza alla terapia sperimentale.

I farmaci sperimentali sono trasportati dalla Farmacia al laboratorio Umaca con l'utilizzo di borse che consentono di tracciare la temperatura per tutto il trasporto che viene rilevata ed archiviata attraverso un programma informatico.



Protocollo Trasporto Farmaci Antiblastici a Temperatura Controllata

I farmaci ad uso sperimentale iniettivi, compreso anche i farmaci per usi compassionevoli/EAP, sono tutti allestiti presso il laboratorio Umaca.

Ogni volta che un nuovo studio ha inizio, il farmacista condivide in un momento di formazione, con gli infermieri preparatori, la sinossi del protocollo e le modalità di allestimento del farmaco. A conclusione della formazione viene firmato un modulo di partecipazione alla formazione. Essendo centro di Fase I il personale del laboratorio Umaca è incluso nello staff della Fase I dell'IRCCS partecipando a corsi di formazione continui ed ad *audit* di qualità.

Le prescrizioni dei farmaci sperimentali sono trasmesse dal medico al laboratorio Umaca con il sistema prescrittivo informatico (eCare-Santec classificato D.M. CND V9099, accesso personalizzato, dotato di firma digitale). I protocolli sono proposti dallo sperimentatore con l'indicazione dello studio clinico, del farmaco e dello schema posologico. Il farmacista fornisce le indicazioni sulle modalità di allestimento, compatibilità, stabilità e successivamente lo schema è reso utilizzabile sul sistema informatico. Sul sistema prescrittivo informatico sono gestiti tutti gli studi sia in aperto che in cieco.

3. La logistica del Campione sperimentale nell'UOC Farmacia Clinica Produzione e Ricerca, IRCCS-AOU di Bologna - Policlinico S. Orsola

M. Meneghello, F. Tombari, G. Piazza, S. Meneghetti, A. Stancari

L'attività di ricerca è parte integrante del mandato e della *mission* dell'Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna, riconosciuta recentemente Istituto di Ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS) a rilevanza nazionale con decreto del 19.9.2020 nelle discipline della «assistenza e ricerca nei trapianti e nel paziente critico» e della «gestione medica e chirurgica integrata delle patologie oncologiche», con un ulteriore rafforzamento della propria leadership nel campo della ricerca clinica e traslazionale, in ambito biomedico nonché nell'organizzazione e gestione dei servizi sanitari, unitamente a prestazioni di ricovero e cura ad alta specialità.

Nel corso degli ultimi anni l'attività di ricerca clinica, con particolare riferimento alle sperimentazioni cliniche dei medicinali, ha registrato un progressivo incremento che ha portato il nostro Policlinico ai primi posti per numero assoluto di sperimentazioni nel territorio nazionale ed anche per numero di sperimentazioni *No Profit* (Tabella 1).

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna

Osservatorio Aziendale sulle Sperimentazioni Cliniche
Anno(i) di richiesta valutazione al Comitato Etico: 2018,2019,2020,2021
Parte 1 - DATI GENERALI - Tutte le tipologie di Studi Clinici

Tab. 1 - Sperimentazioni valutate - per tipo promotore - per area osp-univ - per anno

Anno	Sponsorizzato		Spontaneo		Totale	
	N° SC	%	N° SC	%	N° SC	%
2018	116	31,18%	254	68,82%	372	100,0%
2019	153	32,21%	322	67,79%	475	100,0%
2020	125	22,78%	434	77,22%	562	100,0%
2021	142	24,27%	443	75,73%	585	100,0%
Totale	539	27,03%	1.455	72,97%	1.994	100,0%

Tabella 1 – Dati generali AOUBO Studi Clinici anni 2018-2021 valutati dal CE.

L'Unità di Farmacia Clinica collabora da anni con le diverse strutture aziendali (Comitato Etico, Segreteria Tecnico-Scientifica del Comitato Etico, Unità Cliniche e recentemente con l'Unità Ricerca innovazione, ecc.) nella gestione di funzioni e attività a supporto delle sperimentazioni cliniche *Profit*, *No Profit* e usi compassionevoli approvati dal Comitato Etico dell'Area vasta di riferimento.

In particolare il farmacista è coinvolto nell'ambito del Settore *Investigational Drug Service* (IDS) e dei Laboratori di Produzione del Centro Compounding nella gestione delle attività previste dalle GCP e di altre specifiche attività farmaceutiche a garanzia degli aspetti logistici (modalità di ordine, control-

lo ricezione e conferme, corretta conservazione e tracciabilità dei campioni sperimentali, distribuzione e gestione documentazione, ecc.) e tecnico-scientifici quali: la partecipazione alla stesura/redazione del protocollo di studio e di documenti anche ai fini dell'allestimento, partecipazione alle visite di inizio studio e di monitoraggio, *audit* e ispezioni AIFA, attività di Farmacovigilanza in Eudravigilance per studi *No Profit*, ecc.).

Gli aspetti di gestione delle sperimentazioni cliniche sono molteplici e richiedono competenze multidisciplinari che prevedono il coinvolgimento oltre alla farmacia di diversi settori dell'Azienda. Per l'avvio di qualsiasi sperimentazione clinica, sia essa spontanea che sponsorizzata, deve essere garantita la presenza presso il centro di:

1. Strutture e apparecchiature idonee alla conduzione dello studio
2. Procedure di gestione interna per la conduzione di studi clinici
3. Personale qualificato ed addestrato
4. Software dedicati per il tracciamento degli studi, materiale sperimentale ed eventuale allestimento presso il centro

1) Strutture e apparecchiature

Per la corretta conduzione di sperimentazioni farmacologiche sono necessari locali a temperatura controllata e attrezzature, quali frigoriferi o freezer, idonei e dedicati alla conservazione del solo materiale sperimentale. Tale idoneità viene garantita da apposite certificazioni presenti per ogni apparecchiatura e per ogni locale di stoccaggio che devono essere conservate in farmacia ed esibite in caso visite di selezione del centro, visite di inizio studio, *audit* o ispezioni.

Le certificazioni vengono ottenute tramite test che verificano il corretto funzionamento delle attrezzature. Tali calibrazioni/revisioni periodiche vengono eseguite dal Servizio di Ingegneria Clinica che ne ha la responsabilità e ne definisce la frequenza (Fig. 1).



Fig. 1 – Elenco di certificati e relativi documenti.

Tali certificazioni permettono di dimostrare che il farmaco sperimentale venga conservato correttamente per tutto il tempo di permanenza all'interno dei locali della farmacia.

Tra i locali oggetto di certificazione ci sono anche i laboratori qualora il farmaco venga allestito o preparato dalla farmacia.

Il farmacista è chiamato a garantire la corretta conservazione del farmaco anche durante le fasi di trasporto fino alla consegna presso il centro sperimentale. Pertanto è necessario avvalersi di personale adeguatamente formato.

Nella nostra realtà le consegne del materiale sperimentale all'interno del Policlinico, sia esso farmaco che terapie antitumorali endovenose estemporanee, vengono effettuate mediante l'impiego di box dedicati e tramite mezzi di trasporto elettrici. Viene garantita una consegna entro 15 minuti dall'uscita dei locali della farmacia. Queste tempistiche sono verificate periodicamente come previsto dalle nostre procedure di qualità interne.

2) Procedure operative interne per la conduzione di studi clinici

Fondamentali per una corretta gestione del materiale sperimentale è la presenza di SOP (*Procedure Operative Standard*) a cui tutto il personale farmacista e non deve fare riferimento. Tali SOP possono essere aziendali o istruzioni operative specifiche per unità/reparto. Per dare supporto alla stesura della SOP è fondamentale la collaborazione con il gruppo aziendale della qualità (Fig. 2).



Fig. 2 – Elenco di certificati e relativi documenti.

3) Personale qualificato

Il personale farmacista/non farmacista coinvolto nella gestione del materiale sperimentale deve essere identificato da un organigramma e da un mansionario che ne definisce compiti e responsabilità.

Il personale farmacista deve essere adeguatamente formato attraverso corsi dedicati che attestino la conoscenza delle SOP aziendali e delle GCP (*Good Clinical Practice*). Queste rappresentano uno **standard internazionale** di etica e di qualità necessario alla progettazione, alla conduzione e alla registrazione degli studi clinici condotti sull'uomo (Fig. 3).



Fig. 3 – CV e GCP.

Tra le attività che il farmacista deve svolgere per la conduzione degli studi clinici ci sono:

- a. La comunicazione di avvenuta ricezione del farmaco (invio della *packing list* mediante mail o fax o tramite sistema IWRS);
- b. La notifica di quarantena nel caso si siano verificate per problematiche inerenti la conservazione della spedizione dallo sponsor dal centro;
- c. La restituzione del materiale sperimentale per fine studio o per scadenza dello stesso;
- d. L'eventuale ri-etichettatura del farmaco sperimentale (a seguito di un *ri-test date*);
- e. L'approvvigionamento dei PeIMP quando non sono forniti direttamente dallo sponsor.

Il farmacista deve quindi avere una visione globale di tutto il percorso del farmaco sperimentale, dal suo arrivo in farmacia al suo smaltimento.

4) Software dedicati

Molto importante per una conduzione ottimale degli studi clinici è la presenza presso la farmacia di software dedicati che aiutino nell'identificazione dello studio, nella tracciabilità e nella corretta gestione delle informazioni.

L'esistenza di un database contenente tutte le informazioni relative allo studio clinico e alla sua approvazione da parte del Comitato Etico (*Principal Investigator*, Unità Operativa coinvolta, data di approvazione del CE, protocollo, *Pharmacy Manual*, *Investigation Brochure*) permette di svolgere le diverse attività studio-specifiche (Fig. 4).

Fig. 4 – Schermata ricerca data base IDS.

Quando ci si trova a transitare per la prima volta un farmaco sperimentale è imprescindibile la verifica dell'approvazione dello studio da parte del Comitato Etico e la presenza presso la farmacia di documenti quali il *Pharmacy Manual* e *Investigation Brochure*. Alcune informazioni utili alla conduzione dello studio e alla corretta gestione del materiale sperimentale possono inoltre essere raccolte durante le visite di selezione del centro e di inizio studio (PRE-SIV e/o SIV). Durante questi incontri può essere consigliabile utilizzare un template per facilitare la raccolta di informazioni studio-specifiche.

Durante tali incontri preliminari, in base alla sperimentazione, può essere utile anche sapere quale sarà il sistema di conferma di ricezione della merce (mail o conferme tramite IWRS) e quali sono le procedure da seguire per notificare la presenza di materiale arrivato danneggiato o fuori temperatura.

Una volta identificato lo studio e verificate la presenza delle approvazioni dal parte del CE, è compito del farmacista registrare su un apposito database il materiale sperimentale pervenuto. Il nostro database di gestione dei transiti riporta: codice del Comitato Etico, Codice studio promotore, Titolo studio,

Data di approvazione, *Principal Investigator*, Sponsor, Descrizione del o dei farmaci sperimentali, Note per la consegna (Fig. 5).

Nel database si compilano i campi quali data di ricezione, descrizione quali e quantitativa, forma farmaceutica modalità di conservazione, lotto e scadenza e data di consegna (Fig. 6).

Si genera poi una ricevuta di consegna che consente di attestare che la singola spedizione è stata consegnata presso il centro sperimentatore (Fig. 7).

Fig. 5 – Schermata ricerca data base transito farmaci sperimentali.

Fig. 6 – Schermata data base transito farmaci sperimentali, campi ricezione materiale sperimentale.

Ricevuta arrivo farmaco sperimentale

Azienda ospedaliera di Bologna Pellegrino e Carlo Magno s.r.l. Farmacia Servizio

IDS
Intelligenza inig Service

Reparto: [REDACTED]

Sperimentatore Dott. [REDACTED] Note per la consegna: Paz. 25 Piani Terra [REDACTED]

Ditta: SPONTANEO Shipment: 02318710_Pr [REDACTED]

Codice CE: [REDACTED]

Codice promotore: NA

Descrizione prodotto	Quantità unità	N. colture/cont.	Forma farmaceutica	T di conservazione °C	Data scadenza	Lotto	Data arrivo
[REDACTED]	10	6	FL.	2-8	31/05/2023	5001	17/01/2021

Firma del farmacista: _____

Data Consegna: _____

Timbro (o cognome leggibile) e firma: _____

Mercoledì 12 marzo 2021

Pagina 1 di 1

Fig. 7 – Bolla di consegna materiale sperimentale.

L'attività legata al numero di transiti che hanno coinvolto la Farmacia Servizio I.D.S. nel periodo 2018-2021 è rappresentata nella Tabella 2 ed evidenzia un incremento progressivo del n. di sperimentazioni gestite.

ANNO	Numero totale transiti
2018	2561
2019	2572
2020	2643
2021	3420

Tabella 12 Numero totale transiti /anno di materiale sperimentale.

Una parte dei farmaci sperimentali che giungono alla Farmacia non transita direttamente ai reparti, ma viene indirizzata al Centro Compounding per l'allestimento secondo il D.L. n. 200/2007 di terapie sperimentali personalizzate per uso parenterale in laboratori dedicati, a contaminazione controllata, certificati.

Per la gestione dell'attività viene utilizzato un software con modulo dedicato alle sperimentazioni cliniche per l'inserimento e validazione dei protocolli di studio, gestione informatizzata di prescrizione, allestimento con trac-

ciabilità e serializzazione dei prodotti e contabilità generale del farmaco e per paziente.

L'allestimento di terapie sperimentali per via parenterale in particolare in ambito onco-ematologico ha registrato un notevole incremento nel corso degli ultimi anni e rappresenta un'attività complessa, non automatizzabile che richiede competenze altamente specializzate, anche per la gestione dei nuovi farmaci sperimentali (Fig. 8).

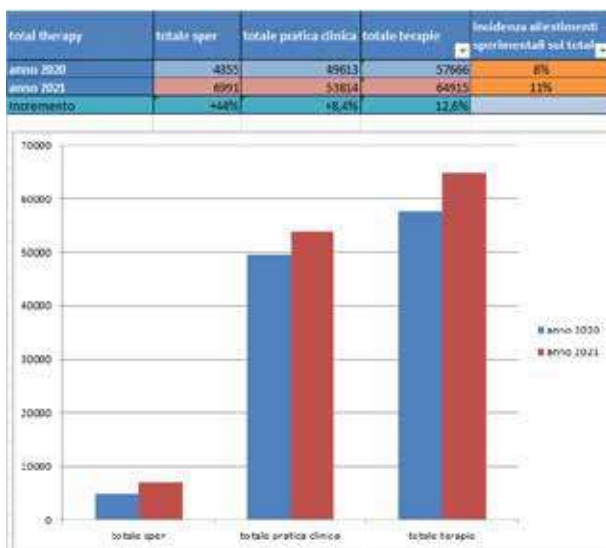


Fig. 8 – Dati di produzione Laboratori Antiblastici del Centro Compounding.

In questo contesto il ruolo del farmacista è emergente ed eterogeneo per le sue competenze tecniche ed organizzative, che possono fare la differenza nel fornire un supporto di alto profilo all'ampia gamma di problematiche degli studi, in particolare anche per quelli di Fase 1.

In conclusione, la gestione delle sperimentazioni cliniche prevede delle competenze specifiche e l'interazione con diversi settori interni all'azienda ospedaliera che vanno dalla ingegneria clinica, alla qualità e alla logistica ma anche interazioni costanti con gli Sponsor e gli sperimentatori. Se tutti i vari aspetti vengono gestiti correttamente si garantiscono gli standard necessari alla corretta conduzione dello studio clinico. Questo non solo garantisce la salvaguardia della salute del paziente che partecipa alla sperimentazione, ma anche la correttezza e la riproducibilità dei dati raccolti.

4. Gestione informatizzata del farmaco sperimentale: l'esperienza della SC Farmacia dell'IRCCS IRST di Meldola (Forlì) a garanzia di tracciabilità e sicurezza

C. Masini, L. Gasperoni

L'unità di SC Farmacia dell'IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" IRST, certificata ISO 9001, è responsabile della gestione del farmaco degli studi clinici *Profit* e *No Profit* condotti presso le sedi di competenza dell'Istituto che si compongono di tre Day Hospital (Meldola, Forlì e Cesena) e un reparto di degenza da 36 posti letto. L'IRCCS IRST conduce numerose sperimentazioni cliniche di qualsiasi fase, compresi studi di fase 1 a basso rischio, riguardanti svariati *setting* di cura di tumori solidi ed ematologici. All'interno del laboratorio di farmacia vengono allestite tutte le terapie sperimentali destinate al paziente, nello specifico oltre alla gestione in toto delle terapie orali, si procede alla gestione e all'allestimento di farmaci chemioterapici, immunoterapici, non oncologici, microrganismi geneticamente modificati (MOGM) e terapie ancillari. All'interno dell'Istituto è presente una radiofarmacia, facente parte dell'SC Farmacia, in cui vengono sintetizzati anche radiofarmaci sperimentali.

L'unità di SC Farmacia dell'IRCCS IRST ha sviluppato e affinato le proprie procedure nel corso del tempo per la gestione del farmaco sperimentale per far fronte alla crescita degli standard qualitativi auspicati dalla normativa nazionale ed internazionale e all'ascesa in termini di complessità e numero di studi gestiti. Per contestualizzare, la realtà IRST nel corso del 2021 ha registrato il trattamento di oltre 650 soggetti all'interno di 170 differenti *trial* clinici (*Profit* e *No Profit*) con farmaco, con l'allestimento da parte della farmacia di oltre 6.700 terapie sperimentali. La responsabilità sull'affidabilità e la gestione del farmaco sperimentale è delegata dallo sperimentatore al farmacista e l'unità di SC Farmacia si compone di tre Farmacisti di Ricerca Clinica (FRC) dedicati a tale attività e quattro tecnici di laboratorio di supporto nelle operazioni logistiche.

I farmaci sperimentali orali ed iniettabili vengono stoccati separatamente da quelli commerciali in spazi identificati, chiusi all'interno del laboratorio di farmacia e separati per caratteristiche in armadi per conservazione a 20-25°C, frigoriferi per conservazione a 2-8°C e congelatori per conservazione compresa tra -15 e -25°C o compresa tra -60 e -90°C. Ogni armadio/frigorifero/congelatore dedicato allo stoccaggio di farmaco sperimentale riporta per ogni ripiano sulla propria facciata un'etichetta che identifica i farmaci presenti, il protocollo di appartenenza e la sede tumorale primaria dei pazienti a cui lo studio è destinato.

Ogni FRC è responsabile, per i *trial* di propria competenza, della supervisione del processo di gestione del farmaco sperimentale e della corretta conservazione e tracciabilità dei dati. FRC è coinvolto dalle fasi iniziali di selezione e apertura della sperimentazione presso il centro, è responsabile della codifica dei farmaci sperimentali a livello informatico, collabora con il clinico nella costruzione degli schemi di terapia sperimentale ed istruisce e supporta farmacisti e tecnici di laboratorio nelle attività di gestione logistica e allestimento del farmaco all'interno del *trial* clinico.

La scelta strategica nell'implementazione delle procedure che regolano le attività quotidiane della farmacia è stata supportata dallo sviluppo parallelo di un software (Cartella Clinica Elettronica IRST – CCE IRST) con l'obiettivo di assicurare il rispetto dei principi di GCP e offrire livelli di sicurezza e semplificazione tali da permettere la conduzione di un numero di studi così elevato. Il risultato di questo processo si è tradotto in un livello di informatizzazione utile a registrare e tracciare gran parte delle attività legate alla gestione del farmaco sperimentale e nello sviluppo di un modulo di contabilità informatizzato, alimentato attraverso le operazioni quotidiane in maniera automatica, che riporta tutte le informazioni legate al farmaco sperimentale in maniera esaustiva. Il modulo di contabilità si basa sul processo di serializzazione dei farmaci sperimentali. La serializzazione si pone l'obiettivo di blindare la fase di prelievo della terapia sperimentale dalla sede di stoccaggio eliminando possibili errori di confondimento dettati dalla gestione contemporanea di un elevato numero di farmaci sperimentali, consentendone una completa tracciabilità. Inoltre è fondamentale per alimentare automaticamente i *form* di contabilità in maniera esaustiva.

Ripercorriamo in maniera sintetica le fasi principali di gestione informatizzata del farmaco sperimentale, dalle fasi iniziali fino alla consegna al paziente, al reso o allo smaltimento, applicate da tutti gli operatori coinvolti, con un focus sui numeri inerenti all'attività nel corso del 2021 all'interno dell'unità di SC Farmacia.

Codifiche farmaci e schemi di terapia

All'apertura del centro per un nuovo protocollo sperimentale, la CCE IRST permette la codifica del farmaco sperimentale attraverso la compilazione di tabelle predefinite, operazione eseguita dal FRC e controllata da un secondo farmacista. Queste tabelle servono a riassumere le caratteristiche del prodotto sperimentale e a denominarlo, con riferimento al protocollo di cui fa parte. Inoltre FRC collabora con il clinico sperimentatore nella codifica sulla CCE IRST degli schemi di terapia del protocollo su cui si basano le prescrizioni informatizzate. Nel corso del 2021 sono stati avviati 98 nuovi protocolli, con la conseguente codifica di 413 tabelle farmaco e 386 schemi di terapia.

Codifica del protocollo sperimentale

La CCE IRST presenta la possibilità di selezionare la maschera di un singolo protocollo di studio per visualizzare tutte le informazioni utili del protocollo stesso. In questa maschera è possibile associare al protocollo le tabelle dei farmaci sperimentali di studio precedentemente codificate e gli schemi di terapia. La maschera funge quindi da collante tra protocollo, farmaci e prescrizione ed una volta collegati tutti questi elementi si può procedere con le operazioni di routine come ricezione, serializzazione dei farmaci sperimentali, validazione e assegnazione della terapia.

Ricezione

Entro 24/48 ore dalla ricezione, una volta registrato l'arrivo del farmaco sperimentale, il documento di trasporto viene registrato nella CCE IRST, trasferendo le informazioni relative a: numero di documento, quantità, lotto, scadenza, data di arrivo, protocollo sperimentale cui è destinato il farmaco ed eventuale numero identificativo di kit dello sponsor per ogni farmaco ricevuto. Nel corso del 2021 sono state registrate 2.474 operazioni di carico di farmaco sperimentale.

Serializzazione

La CCE IRST produce seriali univoci per ogni unità ricevuta, collegati solo ed esclusivamente ad uno specifico protocollo in quanto richiamano alla connessione farmaco-prescrizione-maschera. Il seriale riporta informazioni quali denominazione farmaco, lotto, scadenza, eventuale numero identificativo di kit dello sponsor e codice a barre per la lettura con lettore ottico. Le etichette serializzate vengono stampate e applicate sulle singole confezioni di farmaco avendo cura di non coprire quelle già presenti sulla confezione. L'operazione di serializzazione è alla base del modulo di contabilità informatizzata su cui si basa la gestione del farmaco sperimentale in IRST. Essendo questa un'attività ad alto rischio, è previsto il doppio controllo datato e firmato da parte di un diverso operatore per la verifica della corretta serializzazione. Se la sperimentazione clinica prevede l'utilizzo di farmaci non forniti dal promotore, ma a rimborso, questi vengono addebitati sul gestionale di magazzino al centro di costo dello studio sperimentale per garantire la tracciabilità degli spostamenti del farmaco da un punto di vista logistico e amministrativo ed etichettati secondo GCP. Solo a questo punto vengono effettuate le operazioni di registrazione e serializzazione nella CCE IRST come descritto in precedenza. Nel corso del 2021 sono stati serializzati 16.405 kit di farmaco sperimentale.

Validazione prescrizione

La fase successiva è collegata alla prescrizione della terapia sperimentale tramite l'applicativo informatico da parte del medico. Il farmacista valida la prescrizione informatizzata sulla CCE IRST e preleva il farmaco necessario alla preparazione della terapia. Nel caso in cui la terapia preveda l'assegnazione di numeri di codice unici assegnati al/i prodotto/i per i soggetti in studio, l'assegnazione del farmaco sperimentale tramite IWRS viene effettuata dal farmacista.

Prelievo e scarico del farmaco sperimentale

La CCE IRST richiede lo scarico da magazzino di un quantitativo di farmaco sperimentale tale da garantire la preparazione della terapia validata. Il farmaco prelevato viene quindi scaricato attraverso la lettura del codice di serializzazione tramite penna ottica, inserendo se presente il codice identificativo di kit dello sponsor. Sarà scaricabile solo ed esclusivamente farmaco appartenente al protocollo, infatti, in caso di prelievo errato, la connessione farmaco-prescrizione-maschera verrebbe a mancare e lo scarico sarebbe impedito da un *alert*. La fase di validazione della prescrizione e scarico della terapia prevede al termine delle operazioni un doppio controllo da parte di un secondo farmacista, dandone evidenza documentale, indispensabile soprattutto quando è presente il codice identificativo di kit dello sponsor.

Tracciamento del reso di farmaco orale sperimentale

Il conteggio del farmaco orale reso dal paziente viene effettuato sotto cappa aspirante e viene registrato sulla CCE IRST dall'operatore di farmacia, con riferimento al numero di compresse rese per singolo kit precedentemente serializzato e assegnato. Il farmaco restituito viene stoccato in spazi dedicati e reso disponibile per la verifica del monitor prima del ritiro/autorizzazione allo smaltimento. L'avvenuta verifica, in fase di monitoraggio, della corrispondenza dei dati di reso riportati in contabilità viene tracciata in CCE IRST rendendo il dato imm modificabile. Nel corso del 2021 sono state contabilizzate 3.509 confezioni di farmaco orale sperimentale rese dal paziente.

Smaltimento/restituzione di farmaci sperimentali

Il farmacista ha la possibilità di registrare a livello informatico anche le operazioni di smaltimento/restituzione allo sponsor del farmaco sperimentale, riportando la data in cui ha effettuato tale operazione. Nel corso del 2021 sono stati organizzati 133 smaltimenti di farmaco sperimentale e predisposte 235 restituzioni di farmaco allo sponsor.

Contabilità

Sfruttando il codice di serializzazione univoco, vengono registrate le singole movimentazioni e la stessa CCE IRST genera un *form* farmaco-specifico (*Drug Accountability Form*) e uno paziente-specifico (*Patient Accountability Form*). Il sistema informatizzato registra l'operatore che esegue la singola movimentazione. Questo viene identificato con un codice interno, di cui è disponibile la trans-codifica presso il laboratorio di farmacia.

Il **Drug Accountability Form** generato dalla CCE IRST contiene le seguenti informazioni:

- Ricevimento farmaco con data di arrivo della spedizione, numero della spedizione, quantità di unità ricevute, lotto, scadenza e, se presente, numero di kit di studio
- Assegnazione farmaco al paziente con codice del paziente, data di assegnazione, quantità di farmaco assegnato
- Reso farmaco dal paziente (solo per farmaco orale) con data e quantità delle singole unità rese (es. numero compresse)
- Reso allo sponsor/Distruzione farmaco presso il centro con relativa data.

Il **Patient Accountability Form** generato dalla CCE IRST contiene le seguenti informazioni:

- Assegnazione farmaco al paziente con codice del paziente, data di assegnazione, quantità di farmaco assegnato
- Somministrazione farmaco al paziente con data di somministrazione, lotto e scadenza del farmaco somministrato
- Reso farmaco dal paziente (solo per farmaco orale) con data e quantità delle singole unità rese (es. numero compresse)
- Reso allo sponsor/Distruzione farmaco presso il centro con relativa data.

La CCE IRST è stata sviluppata offrendo contemporaneamente la capacità di salvaguardare le procedure protocollo specifiche e di soddisfare i principi di GCP dell'ICH: un adeguato supporto informatico e la sua crescente implementazione rappresentano uno standard imprescindibile per una mole di attività legata alla gestione del farmaco sperimentale con numeri così elevati, a garanzia del tracciamento di ogni informazione per consentire un accurato resoconto, interpretazione e verifica.

5. La gestione dei prodotti sperimentali presso la Farmacia della Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS di Roma

E. Laudati, A. Piras, M. Pani

La Farmacia dei prodotti sperimentali (FPS) presso la Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS (FPG) di Roma, è un sistema centralizzato e dedicato alla esclusiva gestione dei *Investigational Medicinal Product* e non, utilizzati all'interno di studi clinici.

La FPS è un servizio altamente specializzato che oltre ad assolvere i compiti tradizionali della gestione dei prodotti sperimentali, dispone di specifici laboratori per l'allestimento personalizzato in sicurezza dei medicinali che compongono le terapie sperimentali.

Le difficoltà che si presentano nelle sperimentazioni, emergono proprio nella gestione degli studi stessi e sono maggiormente legate alla preliminare conoscenza del farmaco, e nel seguire specifiche modalità di conservazione, manipolazione, restituzione, etc.

Tra le principali attività svolte, i farmacisti sono garanti della corretta conservazione dei prodotti sperimentali, separati dagli altri farmaci/dispositivi medici/nutraceutici o assimilabili e suddivisi per protocollo, fino al momento della consegna allo Sperimentatore.

Contestualmente, sono state predisposte specifiche aree con continuo monitoraggio di temperatura e con accesso limitato al personale dedicato. Inoltre, per eventuali necessità di riallocazione delle risorse e materiali di sperimentazione, sono state individuate determinate allocazioni e apparecchiature a temperatura controllata di backup in prossimità alle aree di riferimento.

I prodotti sperimentali sono di norma richiesti presso la FPS direttamente dal medico sperimentatore o suo delegato, a fronte della presentazione di apposita modulistica che si distingue in caso di ritiro prodotto allestito o non allestito. I farmacisti procedono con la valutazione della correttezza e completezza della documentazione in ogni sua parte, senza le quali non è possibile procedere alla consegna o eventuale preparazione.

La FPS, ad oggi, non presenta un sistema informativo di supporto nella gestione del magazzino e delle preparazioni sperimentali. Al fine di aumentare il livello di sicurezza, le richieste di allestimento dei prodotti sperimentali vengono ricontrollate e firmate da un secondo farmacista. Successivamente, la preparazione di IMP e/o NIMP viene effettuata dal personale infermieristico, delegato dello studio, riportando nell'apposito "Foglio di lavorazione" i dettagli della preparazione effettuata, la firma e l'orario di inizio/fine preparazio-

ne. A fine allestimento il farmacista controlla le terapie in uscita e da evidenza di tale controllo firmando il modulo sopra indicato; solo a valle del controllo le terapie possono essere consegnate ai centri.

I Laboratori predisposti all'allestimento in condizioni aseptiche dei prodotti sperimentali, presentano due aree separate, di cui una destinata alla manipolazione di chemioterapici antitumorali e una per le preparazioni galeniche.

L'allestimento e il controllo di qualità delle terapie vengono eseguiti per tutti i dipartimenti e presidi della Azienda Sanitaria e eventualmente anche per Unità Operative di centri esterni coinvolti negli stessi studi.

Dal momento della consegna lo Sperimentatore è responsabile della corretta gestione dei prodotti sperimentali (trasporto, conservazione presso il centro, somministrazione, contabilità per paziente e per studio a meno di specifici accordi con il Promotore/CRO, riconciliazione finale).

Negli ultimi anni, l'aumentata attività di ricerca del policlinico ha portato ad una riorganizzazione dei percorsi, del personale, dei locali della FPS.

Nell'anno 2021, i *trial* clinici attivi che hanno coinvolto il servizio della farmacia sono circa 534, di cui 8 sono gli studi con analisi di utilizzo di dispositivi medici. Di questi il 30% sono riguardanti la Ginecologia oncologica, 15% Ematologia, 13% Oncologia medica, 9% Chirurgia, 7% malattie infettive, 7% gastroenterologia, 6% Neurologia, e il restante dai centri di dermatologia, Pediatria, etc.

Gli studi di ricerca indipendente rappresentano circa il 12% del numero complessivo dei protocolli presso il Policlinico. La ricerca *No Profit* richiede grande attenzione nell'operatività della Farmacia nei processi prealutativi, e in seguito ad approvazione ulteriori processi come la ri-etichettatura, fornitura di farmaco, eventuale randomizzazione per studi in cieco, e la trasparenza sulle modalità operative di collaborazione dei soggetti coinvolti.

La Determina AIFA 809/2015 stabilisce i requisiti minimi necessari per il funzionamento delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni cliniche di fase I sottolineando l'importanza del *Clinical Trial Quality Team* (CTQT).

Il disegno, il coordinamento e l'analisi di un *clinical trial* si svolge tramite il coinvolgimento di un team multidisciplinare rappresentato da *Principal Investigator*, coordinatori della ricerca (CRC), farmacisti, *Clinical Research Associate* (CRA) ed altri sperimentatori.

In questa fase molte informazioni (es. tossicità) non sono ancora disponibili, per queste ragioni la stessa formazione e informazione del personale è altrettanto delicata (lo sponsor della sperimentazione clinica, per evitare possibili incompatibilità, può chiedere di lavorare – sia in allestimento sia in somministrazione – con materiali specifici, che magari non si è abituati a utilizzare nella pratica clinica).

Presso il FPG sono in svolgimento 8 studi di Fase I, di cui nell'80 % dei protocolli è richiesto l'allestimento di farmaco sperimentale. I reparti coinvolti sono il dipartimento di Pediatria, Pneumologia, Oncologia Medica, Ginecologia Oncologica ed Ematologia.

Nel caso di prodotti sperimentali per studi clinici di fase I, la consegna è effettuata su base paziente-specifica, previa presentazione di apposita documentazione di assegnazione accuratamente verificata dalla farmacia.

In collaborazione con altri operatori dell'Unità Clinica di fase I, i farmacisti delegati dallo Sperimentatore Principale dello studio, provvedono a mantenere la contabilità del prodotto sperimentale e ad effettuare la riconciliazione completa dello stesso a fine studio.

Inoltre, la FPS garantisce la disponibilità dell'antidoto specifico relativo al prodotto in studio, come da indicazioni fornite dal Promotore e concordate con il Medico Farmacologo di Fase I.

La Farmacia dei prodotti sperimentali è costituita da un team di quattro farmacisti ospedalieri, 3 infermieri preparatori, due figure amministrative e due del personale logistica.

In media, giornalmente vengono erogate 58 terapie, di cui circa 27 sono trattamenti sperimentali che richiedono allestimento di farmaco e 31 sono prodotti sperimentali non allestiti.

Questi numeri hanno mostrato di avere un trend di crescita di anno in anno, portando a suo seguito un riassetto gestionale, informatico e logistico della farmacia che è ancora in corso d'opera.

Il servizio della Farmacia dei Prodotti Sperimentali presenta un continuo aggiornamento direttamente collegato alla elevata richiesta di inizio di nuovi studi volti a una maggiore disponibilità per i pazienti di alternative terapeutiche, di accesso ai farmaci innovativi e ad una assistenza sicura ed efficace.

6. La Gestione delle Sperimentazioni Cliniche presso il Policlinico Ospedale San Martino di Genova

S. Beltramini, F. Trovato;

Introduzione

L'ospedale Policlinico San Martino ha sede a Genova afferisce alla tipologia organizzativa degli Istituti di Ricovero e cura a carattere scientifico IRCCS - con riconoscimento nelle discipline di Oncologia e delle Neuroscienze.

Proprio su queste due specialità vertono la maggior parte degli studi clinici attivi presso la struttura. Tuttavia essendo sede di molte scuole di specialità e polo universitario, sono presenti numerosi studi attivi sia *Profit* che spontanei (*No Profit*) su molte altre specializzazioni (reumatologia, dermatologia, immunologia, gastroenterologia etc...)

1. Coinvolgimento farmacia nel Percorso autorizzativo

Ogni Sperimentazione clinica deve essere preventivamente approvata dal Comitato Etico Regionale Liguria, che ha la responsabilità di tutelare i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti che partecipano ad una sperimentazione clinica.

Per gli studi clinici in cui è coinvolta la Farmacia Ospedaliera è necessario, per poter sottomettere lo studio, la validazione del Direttore della Farmacia.

In questa fase la Farmacia esamina in primis la fattibilità dello studio e in caso affermativo conferma il proprio coinvolgimento in uno o più delle seguenti attività:

- ricevimento ed invio dei farmaci direttamente al P.I.;
- allestimento secondo NBP dei farmaci;
- conservazione dei farmaci alla temperatura richiesta e monitoraggio SpyLog;
- eventuale gestione con sistema IWRS dell'IP/placebo e assegnazione dell'ID/fiala;
- gestione della documentazione relativa alla presa in carico del farmaco, tenuta della contabilità generale e per soggetto;
- gestione della prescrizione medica con il Sistema Informatico Tera80;
- collaborazione con lo Sponsor ed il Centro Sperimentatore per tutta la durata dello studio e supporto alle visite di monitoraggio.

2. Visita di inizio Studio

Nella riunione SIV i farmacisti approfondiscono con i responsabili dello studio i seguenti aspetti relativi alla sperimentazione:

1. Informazioni preliminari sul farmaco (forma farmaceutica, modalità di allestimento, speciali informazioni, stabilità, compatibilità con dispositivi medici).
2. Tipologia di studio (tipo di fase, randomizzazione e altre informazioni).
3. Gestione farmaco (conferma arrivo e assegnazione).
4. Presentazione del *form* interno di *Drug Accountability* gestito con il programma informatico Tera80.
5. Indicazioni per lo smaltimento.
6. Riferimenti (mail e telefono) dei clinical monitor ed eventualmente dei *Data Manager*.
7. Informazioni sul contratto.
8. *Pharmacy File* (documentazione fornita dalla Sponsor) contenente sinossi protocollo.
9. Parere unico del Comitato Etico.
10. Delibera approvazione aziendale.
11. Contratto (all'interno della delibera).
12. Eventuale rimborsabilità farmaco e modalità di fornitura.

3. Scelta del Laboratorio di Produzione in funzione della tipologia di Farmaco

Il settore specialità medicinali della Farmacia riceve tutti i farmaci e dispositivi medici delle sperimentazioni cliniche.

Al momento dell'arrivo si generano tre differenti flussi:

- Le sperimentazioni che coinvolgono farmaci con presente o futuro ATC L01 (sia orali che iniettivi) e quelle che prevedono l'utilizzo di farmaci biologici vengono inviate al Laboratorio farmaci emato-oncologici e biologici.
- Le sperimentazioni che prevedono un allestimento galenico non facente parte di quanto sopra vengono inviate e gestite dal laboratorio di Galenica Clinica.
- Tutte le altre tipologie di farmaco vengono inviate direttamente al P.I.

4. Gestione informatizzata del processo

Le sperimentazioni più numerose presso il Policlinico riguardano gli studi di Emato-Oncologia e Neurologia.

Queste vengono tutte gestite dal Laboratorio Farmaci emato-oncologici e biologici attraverso una procedura completamente informatizzata sul programma prescrittivo che prevede i seguenti passaggi:

1. Inserimento di tutti i principi attivi presenti nella sperimentazione
2. Creazione del foglio di lavoro contenente tutte le informazioni necessarie alla preparazione del farmaco o del placebo.
3. Creazione del protocollo informatico necessario per poter far inserire la prescrizione informatizzata al clinico.

4. Creazione della cartella informatica per ogni sperimentazione che genera un codice che verrà riportato sui faldoni dello studio.
5. Creazione del magazzino informatico dei farmaci sperimentali, attraverso il carico per lotto e numero di kit di ogni singola fiala o compressa presente nel laboratorio e lo scarico puntuale ad ogni somministrazione o distruzione. Per ogni carico si genera una etichetta con uno specifico ID.
6. Anonimizzazione dei pazienti inseriti nelle singole sperimentazioni.
7. Gestione IWRS dove richiesto

L'insieme dei punti 4 e 5 da origine al report di *Drug Accountability* per ciascun farmaco sperimentale fruibile dalle aziende sponsor ed in linea con i nuovi regolamenti.

Il magazzino informatico permette sia di monitorare le giacenze dei farmaci sia di controllare le scadenze.

Si genera infatti un'apposita sezione chiamata "cronologie scadenze" in cui è possibile visualizzare attraverso una legenda colore i farmaci scaduti e i farmaci in scadenza mensilmente. Per quelli in scadenza a trenta giorni il farmacista provvede a coordinarsi con il monitor o data manager per organizzare il ritiro da parte dello sponsor.

5. Monitoraggio temperatura di conservazione

Le sperimentazioni richiedono una specifica attività di monitoraggio e registrazione della temperatura.

Per il controllo e monitoraggio della temperatura dei farmaci conservati in frigorifero è stato predisposto un collegamento delle apparecchiature frigorifere con allarme centralizzato monitorato 24h/24h, un allarme locale sonoro e la registrazione della temperatura attraverso Termometri digitali, attraverso i quali è possibile lo scarico della temperatura rilevata creando un file pdf con grafico oppure con tabella dati registrazione.

Per il controllo e monitoraggio della temperatura dei farmaci conservati a temperatura ambiente è stato predisposto un impianto di condizionamento e una registrazione giornaliera della temperatura in apposito modulo.

I dati raccolti delle temperature vengono mensilmente inviate via mail a tutti i monitor che hanno degli studi aperti presso il nostro centro.

6. Documentazione

Per ogni prescrizione viene stampata una copia della scheda di somministrazione in cui vengono attaccate le etichette adesive dei singoli farmaci sperimentali utilizzati.

Nel caso di protocolli che prevedano l'utilizzo di kits, viene allegata la conferma ricevuta dal sistema elettronico di assegnazione o la mail della *Data Manager*.

Tali documenti vengono archiviati nel *binder* della sperimentazione (identificato da un codice numerico generato dal programma) per essere fruibili durante i monitoraggi.

Le informazioni relative all'allestimento vengono inserite sul foglio di lavoro per tecnico, tale documento è sempre destinato all'archiviazione interna del Laboratorio Antitumorali, e non viene archiviato nel *binder* della sperimentazione.

7. Smaltimento Flacons Integri

Sperimentazioni Profit

Lo smaltimento dei flaconi di farmaco sperimentale non utilizzato o in scadenza è a carico dello Sponsor.

Il farmacista si coordina con il monitor per segnalare, in corso di sperimentazione, la presenza di flaconi in scadenza per attivare il riassortimento e lo smaltimento degli stessi che sarà a carico dello sponsor.

A conclusione della sperimentazione il farmacista si coordina con il monitor per attivare lo smaltimento di eventuali flaconi residui non utilizzati.

Sperimentazioni No Profit

Lo smaltimento di eventuali flaconi di farmaco scaduto utilizzato nella sperimentazione viene effettuato secondo le LG aziendali.

7. La farmacia ospedaliera dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano, percorso e gestione del Farmaco Sperimentale

C. Jemos, E. Omodeo Salè

La farmacia ospedaliera dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano, è direttamente coinvolta nella gestione dei farmaci e dei dispositivi in sperimentazione clinica a tutti i livelli di gestione.

Lo IEO ha al momento attivi più di 300 studi con farmaci, di tutte le fasi sperimentali, gestisce studi con MOGM e terapie avanzate, possiede una "struttura di fase uno" accreditata da AIFA e un *Molecular Tumor Board* (MTB) interno.

La farmacia partecipa alla compilazione delle notifiche di impianto e di impiego per gli studi con MOGM, è parte della struttura di fase uno e ha due membri ufficialmente coinvolti nel MTB e nel *Clinical Trial Quality Team*. Inoltre è responsabile del processo di farmacovigilanza per la sperimentazione clinica con l'elaborazione degli DSUR e per la segnalazione dei SUSAR tramite EUDRAVIGILANCE CT.

La farmacia gestisce anche diversi studi multicentrici nell'ambito delle attività previste dagli artt. 8 e 15 del decreto n. 200/2007, sia per quanto concerne etichettature, che semplici attività di preparazione, che dal punto di vista logistico attraverso corrieri certificati per il trasporto di farmaco sperimentale.

Da un punto di vista operativo la farmacia viene coinvolta già nella parte di *feasibility* dello studio e nel percorso di qualifica del centro, segue sia l'iter di valutazione del CE come membro del comitato etico che quello che porta alla delibera amministrativa, essendo una delle *Decisional Unit* chiamate alla valutazione del protocollo tramite il gestionale 4D®. Presso lo IEO vengono attualmente attivati più di 130 nuovi *trial* ogni anno.

Dopo aver ottenuto tutte le approvazioni necessarie per l'attivazione dello studio, la farmacia viene coinvolta nella *Site Inization Visit* (SIV). Questo momento è molto importante e le informazioni raccolte vengono trascritte in un *form* codificato interno col nome verbale di SIV.

Tale *form* viene successivamente alla SIV confrontato con protocollo e *Pharmacy Manual* in modo da predisporre gli strumenti e le procedure necessarie allo svolgimento del *trial* stesso.

In particolare le fasi principali sono:

- la costruzione dell'anagrafica del *trial* all'interno del gestionale APOTECA MANAGER® (nella versione con estensione per la gestione dei *trial*);

- la costruzione dell'anagrafica dei farmaci all'interno del gestionale APO-TECA MANAGER® (anagrafica comprensiva delle informazioni necessarie per i calcoli di preparazione);
- il caricamento nel *Repository* del software dei documenti dello studio in formato elettronico (protocollo; *Pharmacy Manual*; verbale di SIV).

Altri documenti sono invece archiviati in formato cartaceo nel faldone di studio della farmacia (autorizzazione CE, delibera, altri documenti studio specifici).

I documenti di carattere amministrativo sono disponibili sul gestionale 4D® (Convenzione firmata, scheda costi, accordi studio specifici con la farmacia).

Gli schemi di terapia sono oggi in formato cartaceo, poiché il software di prescrizione informatica in uso non permette la gestione completa del prodotto sperimentale, ma sono in fase di trasferimento sul nuovo gestionale di prescrizione elettronica, che sostituirà l'attuale nel corso del prossimo anno.

Tutti i farmaci ed i dispositivi medici impiegati in sperimentazione arrivano in farmacia come previsto dalla norma italiana, successivamente il personale di farmacia effettua la verifica del materiale, scarica i dati della temperatura di trasporto e li posiziona nella locazione definita all'interno di armadi, frigoriferi e refrigeratori dedicati.

La farmacia dispone di 9 armadi, di un congelatore a -80°C , un congelatore a -20°C , di due frigoriferi a doppia anta e di una camera fredda interamente dedicati a farmaci sperimentali. Tutte le aree e le apparecchiature sono dotate di *data logger* controllati dal software SIRIUS®, oltre al sistema di controllo e registrazione del software esiste anche un sistema di allarme remotizzato indipendente dal data logger che determina un pronto intervento della manutenzione interna coordinata con il farmacista reperibile.

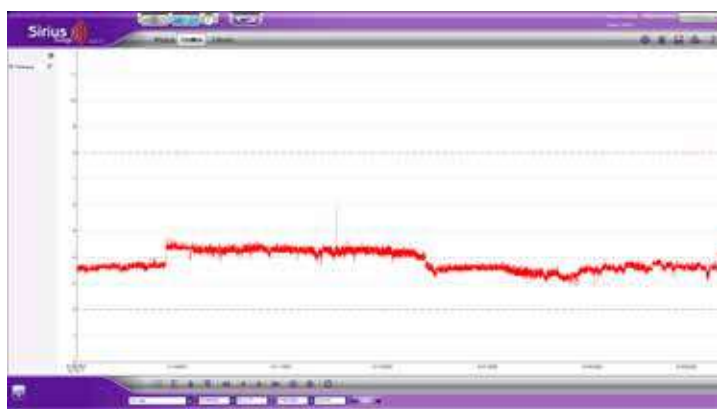


Fig. 1 – Esempio di tracciato SIRIUS®.

Le temperature di stoccaggio sono condivise mensilmente tramite una *mailing list* contenente i maggiori sponsor e CRO di sperimentazione clinica in oncologia.

I farmaci arrivati alla Divisione di Farmacia vengono caricati nella sezione magazzino farmaci sperimentali del sistema APOTECA MANAGER®. Il sistema permette la tracciabilità del singolo flacone o fiala e permette l'inserimento del *serial number* (anche chiamato CID o *box identification number*).



Fig. 2 – Esempio di visuale di farmaci in stock in APOTECA MANAGER®.

Le conferme in IXRS per gli studi che richiedano un utente *unblinded*, vengono effettuate dalla farmacia, mentre le altre sono gestite dal *Data Manager/Study Coordinator*.

I *resupply* non automatici sono gestiti direttamente dalla farmacia.

La dispensazione del farmaco orale avviene per singolo paziente in base alla prescrizione medica e alla compilazione di un *form* specifico per la richiesta del farmaco sperimentale.

La dispensazione viene registrata al momento della consegna tramite il software APOTECA MANAGER® che permette la stampa del report di dispensazione che viene poi archiviato nel *pharmacy binder* dello studio.

L'infermiere di ricerca effettua un doppio controllo con il farmacista ad ogni dispensazione.

Il farmaco reso viene contabilizzato dall'infermiere di ricerca che lo registra nella propria documentazione (la farmacia non gestisce il farmaco reso dai pazienti), il farmaco reso viene poi conservato in un deposito dedicato separato dal magazzino della farmacia ospedaliera.

Le prescrizioni di farmaci che richiedono invece una preparazione vengono ricevute dalla farmacia, controllate dal farmacista e registrate nel sistema APOTECA MANAGER®, le operazioni concernenti le assegnazioni sono divi-

se in funzione del fatto che lo studio richiede o meno una figura in cieco. Tutte le attività che richiedono una figura *unblinded* vengono effettuate dalla farmacia, mentre le altre attività in aperto sono condotte dagli *Study Coordinator* dello studio.

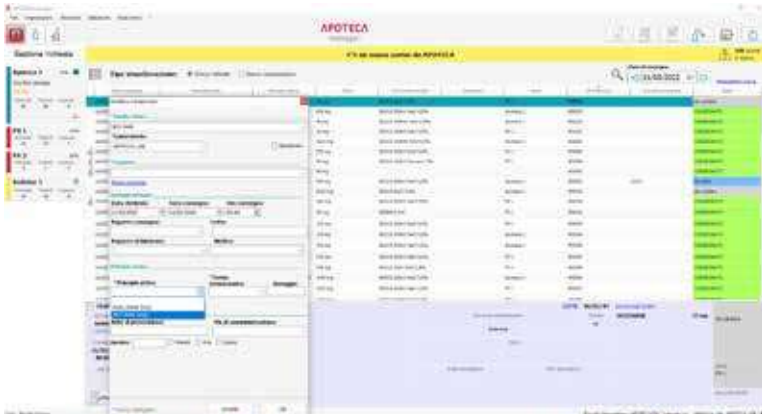


Fig. 3 – Esempio di maschera di prescrizione in APOTECA MANAGER®.

La preparazione avviene all'interno dell'UFA e tutte le operazioni sono registrate nel software APOTECA MANAGER®, inoltre tutte le preparazioni che lo consentono vengono gestite con il PS, ovvero un sistema di assistenza alla preparazione che comprende un monitor contenente le informazioni di preparazione, una bilancia per il controllo gravimetrico, una videocamera che permette la cattura di video e di immagini che sono poi conservate per eventuale revisione.

Attraverso il sistema APOTECA MANAGER® vengono inoltre stampati i fogli di lavoro dei preparati che sono poi allegati ai fogli di assegnazione e alle etichette dei farmaci impiegati per la preparazione.

Le terapie erogate sono sull'ordine delle 10000/anno, di cui circa il 65% sono preparazioni EV, sulla piattaforma APOTECA MANAGER® sono registrati al momento 324 studi attivi con farmaci.

Le eventuali CRF elettroniche legate al farmaco sono gestite dalla farmacia negli studi con personale *unblinded* e solo in base ad accordi specifici per gli altri studi.

Tutte le attività di carico, dispensazione e preparazione sono quindi registrate informaticamente sul software APOTECA MANAGER®, che permette poi la stampa delle *inventory* riportanti tutti i dati necessari alla tracciabilità richiesta dagli sponsor. I *form* di *inventory* sono quindi stampati, firmati ed



Fig. 4 – Immagini derivanti da PS di una preparazione sperimentale (le immagini ed i video catturati dal sistema sono archiviati automaticamente sul server aziendale).

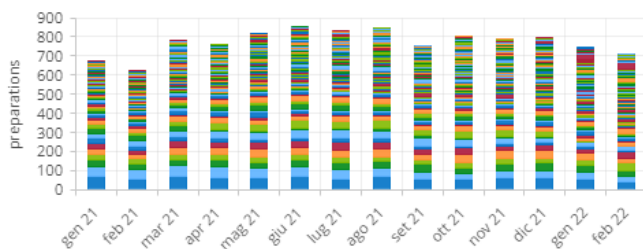


Fig. 5 – Numero di preparazioni sperimentali per mese (ogni colore rappresenta le preparazioni raggruppate per singolo *trial*).

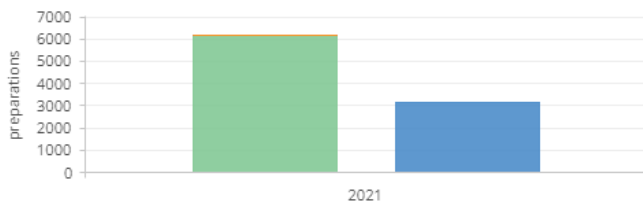


Fig. 6 – numero di preparazioni sperimentali nel 2021 divise tra endovenose (IV) e non endovenose (non IV).

archiviati nel *pharmacy binder* in modo da poter essere verificati durante i monitoraggi in farmacia. La farmacia non compila *form* studio specifici degli sponsor ma si affida al proprio sistema qualità costruito appositamente per la gestione degli studi, evitando quindi inutili trascrizioni.

Le Monitoring Visit, come gli Audit in farmacia vengono concordati direttamente tra Sponsor/CRO e Farmacia, secondo un'agenda basati su slot codificati, attualmente gli slot disponibili non sono sufficienti a coprire le richieste degli sponsor.

8. Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona, SOD Farmacia Clinica, Gestione delle sperimentazioni cliniche di farmaci e dispositivi medici

S. Leoni, A. Pompilio

L'Azienda

L'Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Ancona nasce dalla fusione di tre Aziende Ospedaliere Umberto I - G.M. Lancisi e G. Salesi e dall'integrazione delle stesse con l'Università Politecnica delle Marche. L'Azienda Ospedaliero-Universitaria si articola in due Presidi Ospedalieri: Torrette (Umberto I e G.M. Lancisi) e Salesi (G. Salesi, Presidio ad alta specializzazione). L'Azienda rappresenta un polo polispecialistico, con specialità sia mediche che chirurgiche, dotato di 934 posti letto. L'Azienda adotta come modello di gestione operativa delle attività assistenziali, il Dipartimento ad Attività Integrata (DAI), che adotta una gestione unitaria delle risorse economiche, umane e strumentali assegnate e garantisce l'integrazione con la didattica e la ricerca universitaria. I Dipartimenti si compongono di strutture organizzative denominate Strutture Organizzative Dipartimentali (SOD) aventi la funzione di aggregazione delle competenze professionali omogenee attinenti ad una specifica funzione. L'Azienda è certificata UNI EN ISO 9001-2015 per la progettazione ed erogazione di Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali (PDTA) a garanzia della qualità dell'assistenza sanitaria fornita ai pazienti con specifico riferimento all'attività di degenza ed ambulatoriale oltre ai processi relativi ai servizi trasversali ai PDTA.

La SOD Farmacia

La Farmacia Ospedaliera fa parte del Dipartimento dei Servizi ed è organizzata su due sedi: Presidio Ospedaliero di Torrette e Presidio Ospedaliero G. Salesi. La Farmacia Ospedaliera, fin dalle origini dell'Ospedale, supporta la terapia dei pazienti ricoverati o assistiti fornendo farmaci, dispositivi medici, dietetici, materiale sanitario specialistico e coadiuvando il medico nell'utilizzo appropriato degli stessi. Lo staff è composto da 14 Farmacisti Dirigenti + 1 Direttore e da 10 Tecnici Sanitari di Laboratorio Biomedico, TSLB.

La Farmacia Ospedaliera è certificata ISO 9001/2008 dal 2014 per le seguenti attività: approvvigionamento, valutazione, conservazione e distribuzione di farmaci, dietetici e dispositivi medici; allestimento di farmaci galenici, antiblastici, preparati per nutrizione artificiale e controllo di qualità delle preparazioni; informazione e documentazione su farmaci, dietetici e dispositivi

medici; farmacovigilanza, dispositivo-vigilanza ed attività ispettiva e farmacia clinica e uso appropriato dei farmaci. La SOD Farmacia è strutturata in quattro Strutture Operative Semplici (SOS): Farmacia Clinica, Farmaci, Dispositivi Medici e Farmacia Pediatrica (c/o Presidio Salesi). Le SOS Farmaci e Dispositivi Medici si occupano della distribuzione di farmaci, dispositivi medici e dietetici ai vari reparti e all'utenza esterna, le SOS Farmacia Clinica e Farmacia Pediatrica, invece si occupano della produzione e della distribuzione di preparati immuno-chemioterapici (laboratorio U.Ma.CA), nutrizioni parentali totali (Laboratorio NPT e galenici iniettabili) e preparati galenici magistrali, officinali e sperimentali sterili e non ai vari reparti e all'utenza esterna, logistica e distribuzione farmaci ai reparti pediatrici.

La SOD Farmacia in entrambe le sedi, in funzione delle attività sopramenzionate, svolge anche un servizio di documentazione e informazione farmaco-tossicologica, l'attività di sorveglianza e ispezione degli armadi farmaceutici, il controllo di qualità dei farmaci (Laboratorio Regionale Controllo di Qualità, LRCQ) e l'attività di farmacovigilanza. Al servizio di Farmacia sono inoltre demandate anche le attività di segreteria per quanto attiene l'aggiornamento e la revisione del Prontuario Terapeutico Ospedaliero (PTO), le attività assegnate dal Regolamento per la Sperimentazione Clinica, le attività del Comitato per le Infezioni Ospedaliere, l'attività didattica e di formazione sia per personale interno che esterno e l'attività di controllo della spesa. La SOD Farmacia si caratterizza per un'elevata informatizzazione ed automazione dei processi, sono presenti: un software che consente la digitalizzazione dei processi d'acquisto e la gestione informatizzata del magazzino prodotti (AREAS®, Engineering), un armadio e un frigorifero (Kardex®, Grifols) rotanti automatici gestiti tramite software (Mercurio®, Grifols) che consentono lo stoccaggio ordinato e a temperatura controllata e la precisa identificazione e selezione del prodotto con la produzione automatica di movimentazioni di magazzino (integrazione con AREAS), un sistema di monitoraggio wireless delle condizioni di umidità e temperatura centralizzatore allarmato (MySirius®, JRI), un sistema di riempimento automatico per l'allestimento di sacche per nutrizione parenterale totale (Siframix®, FreseniusKabi) gestito da specifico software (AbaMix®, FreseniusKabi), un software per la gestione informatizzata delle preparazioni galeniche (Magistra®, Galeno) e una piattaforma automatizzata per l'allestimento delle terapie infusionali sterili composta da un sistema robotico per l'allestimento di farmaci immuno-chemioterapici (APOTECAchemo®, Loccioni HumanCare), un sistema robotico per l'allestimento di farmaci non tossici (APOTECAunit®, Loccioni HumanCare), un sistema robotico per l'allestimento delle terapie pediatriche (APOTECAped®, Loccioni HumanCare), un sistema semiautomatico

di supporto all'allestimento manuale delle terapie (APOTECAs®, Loccioni HumanCare), un software per la gestione dell'intero processo di allestimento (APOTECAManager®, Loccioni HumanCare), un modulo software per la gestione dei farmaci/DM sperimentali (APOTECATrial®, Loccioni HumanCare) e un tool di analisi statistica e reporting (APOTECAM@a®, Loccioni HumanCare).

La gestione delle Sperimentazioni Cliniche

Il farmacista dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Ancona è coinvolto in tutte le fasi della sperimentazione clinica. Nella fase autorizzativa il farmacista è presente come componente del Comitato Etico e come componente della segreteria tecnico scientifica del Comitato Etico. Nel Comitato Etico Regionale (CERM) sono presenti due Farmacisti Dirigenti della nostra Azienda Ospedaliera di cui uno come componente esperto di dispositivi medici.

Il direttore della SOD Farmacia, secondo specifica modulistica predisposta dal CE, definisce nei dettagli la partecipazione della Farmacia, in ogni singola sperimentazione clinica, all'interno della domanda di autorizzazione aziendale (distinguendo se trattasi di attività di coinvolgimento in attività di logistica o anche di attività di allestimento). Per quanto riguarda la fase di avvio e la successiva fase di conduzione della sperimentazione, ogni farmacista Dirigente della SOD Farmacia è referente e responsabile della gestione dei farmaci/DM sperimentali afferenti ad una o più SOD raggruppate per ambiti di competenza. L'attività del farmacista che si occupa della gestione dei farmaci/DM sperimentali viene supportata e coadiuvata dalla figura del "Farmacista Monitor delle sperimentazioni cliniche", farmacista titolare di borsa di studio stipulata da parte dell'Azienda Ospedaliera utilizzando parte dei proventi della SOD Farmacia ottenuti proprio dalle sperimentazioni cliniche.

All'interno della SOD Farmacia, presso la sede Torrette è stata individuato un settore dedicato alla gestione dei farmaci/DM sperimentali denominata Un.A.Sper (Unità allocativa Sperimentazioni cliniche), mentre presso al sede Salesi, pur non disponendo di locale dedicato, sono stati identificati armadi specifici. Il settore Un.A.Sper è composto da un'area ufficio e un'area magazzino. Nella prima ci sono postazioni computer, dove vengono svolte attività amministrativo-gestionali, e scaffalature dove viene conservata tutta la documentazione; nella seconda, invece, vengono svolte attività logistiche e pertanto ci sono armadi, cassettiere e frigoriferi per lo stoccaggio dei farmaci/DM. L'accesso a queste aree è consentito solo al personale autorizzato. Tutte le cassettiere e i vassoi del frigorifero sono segnalati con opportuna etichettatura d'identificazione dello studio clinico in modo da evitare qualsiasi confon-

dimento. Inoltre è stato creato un codice colore per identificare l'area medica di appartenenza dello studio clinico. Nell'area magazzino è stata predisposta una zona adibita allo stazionamento dei pacchi in arrivo, una zona adibita allo stazionamento dei pacchi in partenza (resi), un armadio dedicato alla conservazione dei farmaci/DM in quarantena e uno per i farmaci/DM scaduti. Analogamente, sono stati individuati vassoi dedicati alla conservazione dei farmaci/DM in quarantena e uno per i farmaci/DM scaduti all'interno del frigorifero. Il mantenimento delle condizioni di conservazione, ambiente e refrigerato, è garantito attraverso un sistema di monitoraggio wireless in continuo (24/24h, 7/7 giorni) centralizzato e allarmato. Questo sistema dispone di un'applicazione desktop che consente l'estrazione di report dettagliati sulle specifiche esigenze dell'utilizzatore. La completa tracciabilità e rintracciabilità di ogni attività avente per oggetto il farmaco/DM destinato alla sperimentazione clinica viene garantita attraverso l'adozione di un modulo software denominato APOTECAtrial. Quest'ultimo, integrato all'interno del software APOTECAManager, a fronte di un'iniziale *data entry* è in grado di produrre documenti di supporto e reportistica associati ad ogni singola attività avente per oggetto il farmaco/DM sperimentale. L'accesso al software avviene tramite user e password e tutte le azioni svolte sono rinvenibili attraverso la funzione di *Audit Trail*.

Le varie attività, i ruoli e le responsabilità sono descritte e ben definite all'interno di una procedura operativa standard, la SOP gestione delle sperimentazioni cliniche di farmaci e dispositivi medici. Quest'ultima viene periodicamente revisionata ed aggiornata sulla base dei continui sviluppi metodologici e implementazioni tecnologiche.

Nella fase che precede l'avvio della sperimentazione (*Pre-Study Visit* – PSV e *Site Selection visit* – SSV) fino al momento nel quale viene aperto il centro (*Site Initiation Visit* – SIV) vengono raccolte e condivise bilateralmente (tra Sponsor/CRA e centro sperimentale) tutte le informazioni inerenti la gestione dei prodotti in sperimentazione (personale coinvolto, attrezzature, logistica, stoccaggio, allestimento, ecc). Queste informazioni vengono usate per la creazione, in APOTECAtrial, prima dell'anagrafica Studio (EudractNumber, Codice Studio, numero del centro, Sponsor ecc) e poi dell'anagrafica Principio Attivo (nome prodotto, nome principio attivo, forma farmaceutica, dosaggio, condizioni di conservazione e stabilità, note allestimento, ecc). Le informazioni inserite vengono usate dal software nella costruzione dell'etichetta e del foglio di lavoro che corredano la preparazione galenica. Successivamente, in occasione dell'arrivo del prodotto sperimentale, si procede con il carico e la conseguente creazione del magazzino elettronico (numero e data spedizione, unità e *kit number*, lotto e scadenza, ecc). Il magazzino elettronico

co è strutturato come un foglio Excel, permette una visualizzazione puntuale molto dinamica e flessibile grazie alla presenza di numerosi filtri (stato disponibile/usato/smaltito/in quarantena, prodotto e dosaggio, forma farmaceutica, lotto e scadenza, ecc) senza la necessità costante di visualizzazione fisica. Eventuali difformità quali-quantitative ed escursioni di temperatura riguardanti le spedizioni di farmaco/DM vengono gestite interfacciandosi con i CRA/Sponsor, nel mentre i prodotti sperimentali vengono posti in quarantena fisicamente e all'interno dell'applicativo APOTECAtrial. La documentazione inerente l'arrivo del farmaco viene archiviata e conservata nel faldone studio-specifico.

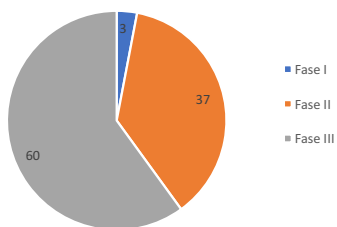
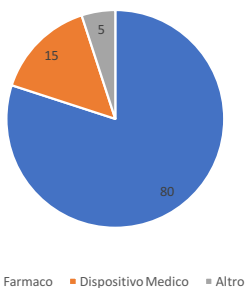
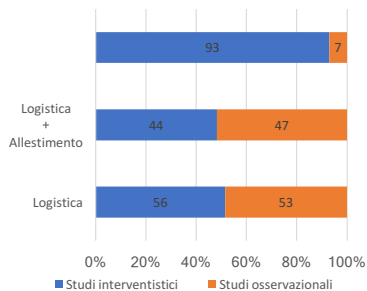
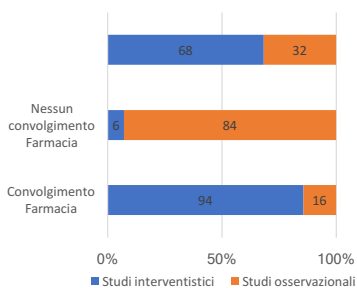
I protocolli sperimentali (solo per quel che riguarda i farmaci infusionali) vengono inseriti dal clinico all'interno del software prescrittivo HUMAN e successivamente validati dal farmacista. Il paziente arruolato nello studio clinico viene associato al protocollo sperimentale all'interno di HUMAN e pertanto il ciclo terapeutico diviene prescrivibile e inviabile al software che gestisce l'allestimento galenico sterile della farmacia, APOTECAManager. La chiave di comunicazione tra i due software è rappresentata dall'EudractNumber, codice univoco dello studio clinico. Per l'inclusione del paziente all'interno dello studio clinico è necessario inserire il Codice Paziente assegnato dallo studio stesso, si crea automaticamente quindi l'anagrafica pazienti e il codice viene usato nei vari documenti di reportistica per l'anonimizzazione delle informazioni. La prescrizione della terapia sperimentale viene visualizzata dal farmacista nel software APOTECAManager distinta dalle terapie convenzionali mediante la visualizzazione di un simbolo identificativo, un piccolo microscopio. La validazione della terapia sperimentale avviene ad opera del farmacista che grazie all'applicativo APOTECAtrial tramite il quale è possibile visualizzare direttamente i kit di farmaco disponibili nel magazzino elettronico di quello specifico studio. Il farmacista, una volta selezionati i kit di farmaco assegnati e stabilito il volume di diluente trasferisce elettronicamente queste informazioni al dispositivo semiautomatico di supporto all'operatore nell'allestimento manuale, APOTECAs. Il tecnico sanitario di laboratorio biomedico, TLBS, seguendo le indicazioni riportate sullo schermo di APOTECAs, allestisce la preparazione. Il sistema genera un'etichetta riportante, ben evidenziata, la dicitura "farmaco sperimentale" da apporre alla sacca prima dell'allestimento e un foglio di lavoro da archiviare ad allestimento ultimato, riportante la stessa dicitura, in cui sono raccolte tutte le informazioni riguardanti l'allestimento (tra cui data e ora del tempo di preparazione). Il trasferimento delle terapie dalla farmacia al reparto avviene, successivamente al confezionamento in busta foto-protettiva e collocazione all'interno di appositi contenitori, attraverso l'affidamento del preparato al personale facente parte dello staff di studio. La temperatura

durante il trasferimento non viene monitorata in quanto i reparti coinvolti si trovano all'interno della stessa struttura e i contenitori ermetici sono stati opportunamente validati per il mantenimento delle condizioni di conservazione nelle due ipotesi di conservazione, ambiente e refrigerata. A differenza dei farmaci infusionali, i farmaci sperimentali che non necessitano di allestimento (capsule, compresse, siringhe prerimpie, ecc), vengono prescritti su modulo cartaceo, prelevati dal vassoio/cassetto studio specifico, confezionati e consegnati al personale facente parte dello staff di studio. Tutta la documentazione inerente la prescrizione, l'allestimento e la dispensazione del farmaco viene archiviata e conservata nel faldone studio-specifico. La riconciliazione della terapia infusionale avviene contestualmente alla preparazione mentre la riconciliazione della terapia orale avviene tramite l'inserimento nell'applicativo APOTECAtrial delle unità rese dal paziente comunicate dal personale medico. Eventuali escursioni di temperatura durante lo stoccaggio, in Farmacia vengono gestite interfacciandosi con i CRA/Sponsor, nel mentre i prodotti sperimentali vengono posti in quarantena fisicamente e all'interno dell'applicativo APOTECAtrial. Durante la conduzione o al termine delle sperimentazioni, in ogni caso prima della scadenza, i prodotti sperimentali vengono resi allo Sponsor. L'inserimento di qualsiasi attività avente per oggetto il farmaco/DM sperimentale all'interno di APOTECAtrial fa in modo che sia possibile produrre automaticamente report di contabilità, generale e per paziente, puntuali e coerenti con la situazione reale. Report che vengono generati e condivisi con i CRA/Sponsor in ogni occasione di confronto, visite di monitoraggio in presenza e da remoto, visita di chiusura del centro, ecc.

Attività

Nella *mission* aziendale è fortemente presente l'attività di ricerca. In azienda vengono gestite un numero considerevole di sperimentazioni di qualsiasi natura, *Profit e No Profit*, osservazionali e interventistici, aventi oggetto farmaci o dispositivi medici. Vengono gestiti studi di tutte le fasi cliniche della sperimentazione, compresa la Fase I. In particolare, le SOD al momento certificate per la Fase I, sono la Clinica di Oncologia, la Clinica di Ematologia e la Medicina D'Urgenza. Come previsto dalla normativa, la gestione di questo tipo di sperimentazioni deve avvenire nel rispetto di requisiti più stringenti e pertanto sono state redatte e validate una serie di SOP dedicate. Attualmente vengono gestiti attivamente un totale di 340 studi clinici, 232 di tipo interventistico (68%) e 108 di tipo osservazionale (32%). La SOD Farmacia risulta coinvolta nel 69% degli studi gestiti, coinvolgimento che sale al 94% se si considerano solo gli studi interventistici e che in circa il 50% dei casi consiste nella gestione logistica unita all'allestimento del farmaco sperimentale.

Gli studi clinici riguardano principalmente farmaci (80%) e sono della metà di Fase III (60%).



9. La logistica del Campione sperimentale nell'Azienda Ospedaliera (AO) S. Croce e Carle Cuneo

E. Grande, C. Fruttero

L'Azienda Ospedaliera (AO) S. Croce e Carle Cuneo è un ente a rilevanza nazionale ad alta specializzazione. L'Azienda Ospedaliera eroga prestazioni di diagnosi, cura e riabilitazione in regime di ricovero e in forma ambulatoriale, sia a carico del Servizio Sanitario Nazionale che in regime di libera professione e svolge le proprie attività istituzionali sanitarie dirette al pubblico in due presidi:

- Presidio Ospedale S. Croce;
- Presidio Ospedale Carle

per un totale di 700 posti letto (in era pre-COVID19) ed è centro HUB per il territorio della Provincia di Cuneo (circa 700.000 abitanti).

Le Unità Operative e i Servizi di diagnosi e cura in cui è articolata l'Azienda rappresentano tutte le principali specialità mediche e chirurgiche. Nell'Azienda, operano più di 2.300 dipendenti tra medici, infermieri, operatori sanitari, personale tecnico/professionale e addetti al settore amministrativo. I due presidi dislocati nella città garantiscono assistenza, ricovero e prestazioni in regime di urgenza e di emergenza 24 ore su 24 attraverso il servizio di Pronto Soccorso/DEA (di II livello).

Nel corso del 2017 l'AO ha ripreso il percorso di Certificazione di Qualità secondo lo standard UNI EN ISO 9001:2015: sono certificate le SC di Ematologia, Medicina Nucleare e Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, SC di Anatomia e Istologia Patologica e Farmacia Ospedaliera (FO).

Anche la Farmacia Ospedaliera svolge la propria attività nei due presidi:

- Ospedale S. Croce – Farmacia del Blocco Operatorio in cui viene gestita la logistica dei Dispositivi Medici e delle Protesi, viene effettuato lo stock management per le Sale del Blocco Operatorio, e ha sede un punto di Distribuzione Diretta;
- Ospedale Carle – Farmacia Ospedaliera in cui viene effettuata la logistica dei Medicinali, in cui hanno sede i Laboratori di Galenica Clinica Sterile e di Galenica Tradizionale, e un secondo punto di Distribuzione Diretta.

La Gestione delle Sperimentazioni Cliniche è un'importante attività prevalentemente incentrata sull'onco-ematologia e cardiologia che si affianca a quella standard.

La FO partecipa attivamente all'attività di ricerca dell'azienda: gestisce la logistica di tutti i campioni sperimentali come previsto dalla normativa. L'attività riguarda, oltre allo stoccaggio di tali campioni, la consegna al paziente e l'allestimento delle terapie sperimentali onco-ematologiche e non, che richie-

dono, da protocollo, un allestimento in condizioni di sterilità in FO. Inoltre, per la parte di competenza del farmacista, viene effettuata anche l'attività di registrazione dei dati (*data entry*) e di monitoraggio delle sperimentazioni. Le sperimentazioni non vengono gestite da un farmacista dedicato all'attività di ricerca clinica ma da due farmacisti addetti ai Laboratori di Galenica Clinica Sterile e Tradizionale, oltre al personale infermieristico/tecnico di laboratorio per la parte di allestimento. Inoltre il farmacista partecipa all'attività del Nucleo di Ricerca Clinica aziendale che valuta, in collaborazione con la Direzione Sanitaria di Presidio, la fattibilità, la sostenibilità e la rilevanza di tutte le sperimentazioni cliniche (interventistiche ed osservazionali) che se ritenute rilevanti e fattibili per l'Azienda vengono sottoposte al Comitato Etico per l'emissione del parere.

Logistica dei medicinali sperimentali

Tutti i medicinali sperimentali vengono ricevuti nella FO dell'Ospedale Carle e viene conservata in FO la quasi totalità dei medicinali sperimentali, in particolare:

- tutti i medicinali sperimentali che devono essere allestiti nel laboratorio di galenica sterile (siano essi onco-ematologici oppure no);
- tutti i medicinali sperimentali in formulazione orale per pazienti onco-ematologici;
- tutti i medicinali che necessitano di monitoraggio della temperatura di conservazione per le strutture che non sono dotate di apparecchiature per effettuarlo.

La logistica dei medicinali sperimentali è supportata da una procedura che descrive tutte le varie fasi e dall'utilizzo di tre software (SW) che permettono la tracciabilità completa del percorso del medicinale sperimentale come previsto dalle *Good Clinical Practice*.

1. SW per il monitoraggio della temperatura di stoccaggio e di trasporto - MySirius

Si tratta di un sistema di monitoraggio wireless della Temperatura e di altri parametri come umidità e pressione, in continuo, collegato h24 7/7 all'allarme centrale. In caso di deviazione dalla temperatura di stoccaggio viene allertato il farmacista reperibile. Fanno parte del sistema anche delle sonde mobili che permettono il monitoraggio delle temperature di trasporto dei medicinali sperimentali quando richiesto.

2. SW per la gestione amministrativa e allestimento dei medicinali sperimentali

Vengono utilizzati due SW integrati fra loro NFS, DEDALUS® (SW di logistica aziendale) e HUMAN, BiMind® (SW per la prescrizione, allestimento e somministrazione delle terapie onco-ematologiche). Human è una piattaforma multidisciplinare per la gestione del ciclo del farmaco chemioterapico e si compone dei dispositivi medici *Human Therapy* (utilizzato per la parte di prescrizione/refertazione) e *Human Pharmacy* usato per l'allestimento. Entrambi sono registrati come dispositivi medici, conformi ai requisiti essenziali applicabili nell'Allegato I della Direttiva europea 93/42/CEE concernente i dispositivi medici emendata dalla Direttiva 2007/47/CE recepita dal D.Lgs. n. 37 del 25 gennaio 2010. La BiMind possiede Certificazioni ISO 9001:2015 e ISO 13485:2016 ed è conforme agli Standard JACIE (Joint Accreditation Committee ISCT-Europe & EBMT).

Sono previste due modalità di gestione differente:

1. Se il medicinale non è allestito dalla farmacia viene caricato su magazzino FAR e viene effettuata solo movimentazione di carico e consegna con scarico a reparto solo su NFS.
2. Se il medicinale è allestito/dispensato viene caricato su magazzino ATB e si attiva l'interfaccia con Human.

Sul SW di logistica NFS, DEDALUS® avvengo le seguenti fasi:

- creazione di un'anagrafica con regole di codifica prestabilite e validate di tutti i medicinali sperimentali associati a codice AIC "di fantasia"; ogni articolo è appoggiato su conto economico che non crea consumo ma che ne permette la gestione;
- carico/scarico con movimenti dedicati in modo da tracciare il lotto, la scadenza, il numero identificativo della spedizione e numero identificativo (Medication number) dove previsto.

Su Human il percorso del medicinale sperimentale attraversa le seguenti fasi:

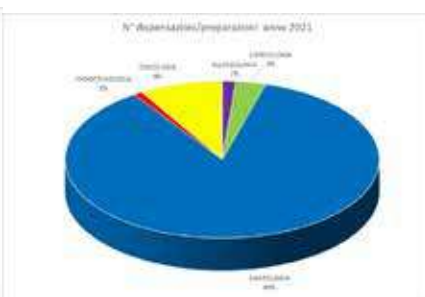
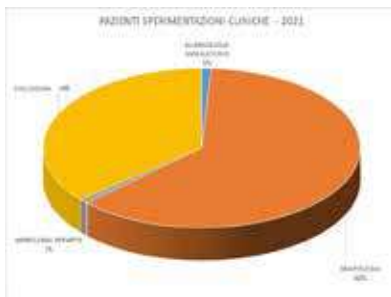
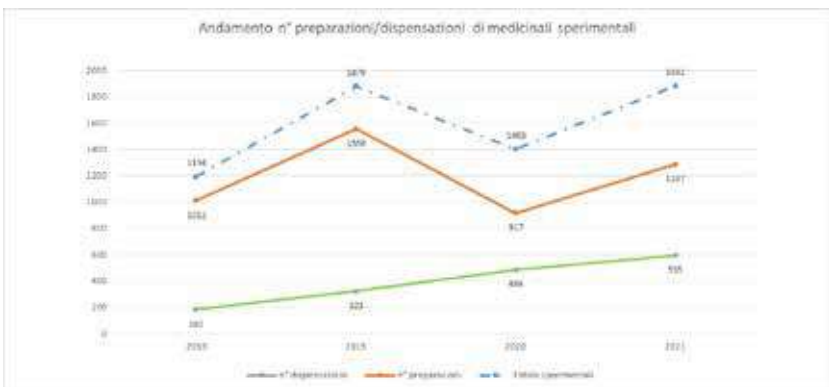
- importazione giacenze/lotti e scadenze da NFS dei medicinali sperimentali;
- importazione anagrafica delle confezioni farmaco da NFS/DEDALUS a HUMAN tramite l'AIC del medicinale sperimentale e successiva implementazione con dettaglio modalità di allestimento;
- costruzione e validazione dei protocolli sperimentali con il clinico ai fini della generazione della prescrizione informatizzata;
- validazione della prescrizione informatizzata da parte del farmacista;
- generazione di un foglio di lavoro per l'operatore che allestisce contenente tutte le informazioni necessarie;
- *picking* del medicinale sperimentale da parte del farmacista che abbina anche il medicinale tramite lettura del codice a barre con penna ottica; duran-

te la fase di abbinamento è possibile inserire anche il numero identificativo del medicinale sperimentale;

- stampa etichetta con codice a barre della singola preparazione che permette poi la tracciabilità della somministrazione (operatore, paziente, orario di somministrazione);
- scarico delle confezioni utilizzate dal magazzino ed attribuzione del medicinale sperimentale al singolo paziente e centro prescrittore.

Questo sistema consente la tracciabilità completa del percorso del medicinale sperimentale e permette pertanto di avere la contabilità automatizzata con possibilità di export dei dati da entrambi i SW; questo determina l'enorme vantaggio di non dover compilare i *form* cartacei studio specifici e di ottenere sia la *Drug Accountability* che la *Subject Accountability* in tempo reale.

Il numero di preparazioni di medicinali sperimentali allestite nella FO nel 2021 rappresenta il 3,6% del totale del numero di allestimenti e l'8% delle dispensazioni delle terapie orali onco-ematologiche. Si tratta di un'attività importante ed in continua crescita, nel grafico sottostante è possibile vedere la rappresentazione grafica dell'attività.



10. La Gestione della Sperimentazione Clinica nell'A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino

E. Buffa, F. Cattel

L'A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino è tra i poli sanitari più grandi a livello nazionale ed europeo, conta circa 9.500 dipendenti e garantisce diagnosi e assistenza sanitaria di terzo livello in molteplici percorsi di cura, privilegiando approcci multidisciplinari che assicurano cure appropriate altamente qualificate per rispondere al meglio alle esigenze dei pazienti.

La Farmacia ospedaliera inserita in questo contesto possiede un organico di 25 farmacisti strutturati e 85 figure professionali di altro profilo (infermieri, impiegati amministrativi, magazzinieri, operatori tecnici, operatori socio-sanitari).

L'impegno professionale del farmacista è rivolto alla gestione dei beni (farmaci, dispositivi medici, diagnostici) secondo criteri di efficacia e di sicurezza garantendo il governo economico, il governo delle innovazioni, a cui si aggiunge il governo del rischio.

Il mantenimento della *Clinical Governance* si svolge attraverso attività di tipo clinico assistenziale (allestimento centralizzato per farmaci oncologici e/o ad alto costo, preparazione di galenici magistrali e *Orphan Drugs*), attraverso attività di sostegno all'appropriatezza e monitoraggio (farmacista di dipartimento, sperimentazione clinica, farmacovigilanza, informazione agli operatori sanitari) e attività di carattere tecnico-gestionale (gestione logistica dei magazzini ed attività amministrativa).

La Farmacia è aperta dal lunedì al venerdì dalle ore 8 alle ore 18; il sabato, la domenica ed i festivi dalle ore 8 alle ore 13 per la distribuzione delle urgenze. Nei casi di emergenza è attivo il servizio di pronta disponibilità notturna e festiva. La distribuzione diretta (farmacia clinica delle dimissioni) è aperta dal lunedì al venerdì dalle ore 9 alle ore 17.

I laboratori e gli uffici possono contare su una superficie di circa 2.200 mq, il magazzino si estende su una superficie di circa 4.200 mq.

La Struttura Complessa è articolata in 4 strutture semplici che si occupano rispettivamente di gestione logistica dei farmaci, distribuzione diretta (continuità ospedale territorio), galenica clinica e gestione logistica dei dispositivi medici.

L'area di galenica clinica comprende 5 laboratori dedicati rispettivamente all'allestimento di reattivi, galenici magistrali (per usi interni, esterni, sterili), sacche per nutrizione parenterale, preparazioni oncologiche sterili pediatriche e per adulti.

I laboratori di preparazione dei farmaci antitumorali si occupano anche dell'allestimento dei medicinali sperimentali e sono dotati di 7 cappe a flusso laminare verticale in altrettanti locali a pressione negativa (5 nel presidio Molinette per le terapie oncologiche per adulti, 2 nel presidio Oirm Sant'Anna per le terapie pediatriche).

Nel 2021 sono state autorizzate dal Comitato Etico 102 studi osservazionali (11 *Profit* e 91 *No Profit*), 23 studi farmacologici (16 *Profit* e 7 *No Profit*) e 18 studi con dispositivi medici o di altra tipologia.

Il farmacista partecipa alle visite di selezione del centro ed alle SIV, è membro del CTQT e si occupa delle segnalazioni di farmacovigilanza, nel contesto del CEI valuta gli aspetti di competenza per l'autorizzazione dello studio sul portale aziendale, in fase di ricezione effettua il controllo quali-quantitativo sull'imp, si occupa dell'acquisto e degli eventuali rimborsi di prodotti anticipati per gli studi clinici, monitora le condizioni di stoccaggio dei farmaci e gestisce le quarantene.

Si occupa inoltre dell'allestimento dei farmaci ad uso parenterale, della formazione degli infermieri preparatori e partecipa attivamente alle visite di monitoraggio.

Nel caso di sperimentazioni cliniche di Fase I (3 unità di fase I attive in Azienda Ospedaliera) si occupa anche della gestione della randomizzazione e della contabilità dei medicinali come da Determina AIFA n. 809/2015, nell'ambito di un sistema di qualità costantemente monitorato dal QA aziendale e dall'*Auditor* in accordo alle GCP.

Tutte le attività sono opportunamente procedurate e tracciate attraverso apposita modulistica che è a disposizione per le verifiche di monitoraggio. La corretta conservazione dei farmaci è controllata attraverso sonde che effettuano rilevazioni h24 7/7, controllate dal servizio di sorveglianza e a disposizione del farmacista.

Il farmaco sperimentale per uso parenterale è gestito informaticamente attraverso il software Suite Log80. Gli schemi di terapia sono inseriti nel SW a cura del farmacista, validati dal medico e dal farmacista e prescritti al bisogno. Tutti i farmaci sperimentali sono serializzati ed etichettati in modo da garantire la tracciabilità dall'arrivo all'attribuzione al paziente e da permettere il controllo della cronologia delle scadenze e la gestione delle scorte. Sinossi e protocollo dello studio sono sempre a disposizione sia in forma cartacea sia su supporto informatico.

Nel 2021 il laboratorio citotossici del presidio Molinette ha preparato circa 60.000 allestimenti di farmaci ad uso parenterale (antitumorali, farmaci biologici, antivirali) di cui 2.500 circa sperimentali per il Dipartimento di Onco-E-matologia, circa 150 preparazioni ad uso oftalmico, 250 infusori di analgesici

per la terapia antalgica, circa 1.000 preparazioni per i pazienti affetti da Sars-Cov2 (antivirali, anticorpi monoclonali) e si è occupato della gestione e della preparazione dei vaccini anti-Covid.

Nel 2021 il laboratorio citotossici del presidio Oirm Sant'Anna ha preparato circa 10.700 allestimenti di farmaci ad uso parenterale (antiblastici, farmaci biologici, antivirali) di cui 600 circa sperimentali. Sono state inoltre preparate 1.600 sacche di nutrizione parenterale ad uso pediatrico.

Attualmente è in corso un piano di ristrutturazione ed unificazione dei tre laboratori nell'ottica della razionalizzazione delle risorse ed implementazione delle attività (terapie ad alta complessità, sperimentazioni cliniche di Fase I). Tale progetto prevede anche l'automazione degli allestimenti e l'introduzione di un sistema basato su tecnologie RFID per il tracciamento delle preparazioni sperimentali ed il rilevamento delle temperature dei farmaci durante il trasporto, in appositi contenitori certificati e a temperatura controllata, fino agli utilizzatori.

Nel 2021 il Laboratorio citotossici di preparazione oncologica per pazienti adulti è andato incontro al processo di certificazione soddisfacendo completamente i requisiti della norma ISO9001:2015 ed ottenendo la certificazione Accredia.

11. S.C. FARMACIA e U.Ma.C.A. dell'IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" di Bari

P. Nardulli, M. Laforgia

L'IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" di Bari si colloca al centro di una grande rete assistenziale, la Rete Oncologica Pugliese, che offre ai cittadini malati di cancro la possibilità di ricevere cure secondo i più alti standard assistenziali, sia in termini di sicurezza che di facilità di accesso alle cure innovative. L'Istituto consta di 5 Unità Operative di Oncologia (5 ambulatori e 3 degenze), una di Ematologia (ambulatorio e degenza), 7 di Chirurgia Oncologica (generale, urologica, senologica, ginecologica, plastica, toracica, otorino-laringoiatrica), 5 Sale Operatorie e un reparto di Terapia Intensiva Post-Operatoria (T.I.P.O.).

La S.C. Farmacia e U.Ma.C.A. dell'Istituto è considerata HUB in tema di allestimento dei chemioterapici antitumorali, anche grazie ad una intensa attività di collaborazioni regionali e nazionali che la vedono coinvolta in una serie ampia di progetti di ricerca traslazionale e di formazione professionale. Il gruppo di lavoro è costituito dal Direttore di Farmacia e 4 Farmacisti Dirigenti, 3 Farmacisti contrattisti di ricerca, 9 unità di personale infermieristico, più il personale amministrativo e di logistica di magazzino. La struttura è sede di formazione della Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera e dello Short Master di Farmacia Oncologica della Facoltà di Farmacia dell'Università degli Studi di Bari, collabora inoltre con altre sedi universitarie nell'ambito di master di argomento oncologico, quale l'Università degli Studi di Catania e di Camerino.

Ha collaborato con la ITELpharma di Ruvo di Puglia, azienda leader nella produzione di radio farmaci e di convalide di robot e bracci meccanici per la manipolazione dei farmaci pericolosi, nonché con la ditta di Ingegneria elettromedicale Masmec di Modugno, con la quale ha condiviso il progetto FESR "NexMedia" concretizzato con la realizzazione di un prototipo di braccio meccanico da collocare in ambito ospedaliero per l'allestimento delle preparazioni antitumorali. Attualmente, la proficua collaborazione con BIOFOR DRUG, spin-off della Facoltà di Farmacia dell'Università degli Studi di Bari, ha consentito di valutare le stabilità chimico-fisica delle preparazioni allestite in U.Ma.C.A. indipendentemente dai dati riportati dal produttore nelle schede tecniche dei farmaci, a conferma del ruolo del Farmacista Ospedaliero quale Ricercatore del settore farmaceutico.

La S.C. Farmacia e U.Ma.C.A. è costituita da due unità fisicamente distinte, di cui l'U.Ma.C.A. è per scelta strategica allocata nelle aree di più intensa

somministrazione delle preparazioni chemioterapiche, nei pressi della piastra ambulatoriale, al fine di dare supporto informativo e tecnico anche agli infermieri somministratori, oltre che per pratica scelta logistica

I locali U.Ma.C.A. constano di un Laboratorio di circa 30 mq, dotato di tre cappe a flusso laminare verticale di ultima generazione, adiacente ad una stanza filtro e un locale di decontaminazione e comunicante con gli altri locali mediante un pass-box attraverso il quale vengono consegnate le terapie allestite.

La Farmacia è, invece, allocata in ambienti di più facile accesso per le consegne dei prodotti anche di grande volume e consta di un magazzino farmaceutico e di 2 magazzini per dispositivi medici, presidi medico-chirurgici e grossi volumi infusionali.

Il servizio U.Ma.C.A. per l'allestimento delle terapie oncologiche parenterali è attivo nella fascia oraria 08.00-20.00, mentre la Farmacia è aperta al pubblico nella fascia oraria 09.00-13.00, dal lunedì al venerdì e nel weekend su chiamata in reperibilità sia per il personale farmacista che infermieristico.

Le attività prescrittive dei medici dell'istituto giungono alla S.C. Farmacia e U.Ma.C.A. in modalità informatizzata, infatti già da Gennaio 2008, quando un progetto pilota di collaborazione con un Consorzio di Bioingegneria Informatica ha portato alla implementazione di un software per la prescrizione informatizzata delle chemioterapie.

Nel primo decennio degli anni 2000, il software UMACA è stato il primo esempio di gestionale dell'Italia centro-meridionale interamente pensato e realizzato da medici oncologi e farmacisti ospedalieri sulla base delle loro esigenze prescrittive, cliniche e di tracciabilità. Varie *releases* del software sono state implementate con *upgrades* periodici coerenti con l'evoluzione delle esigenze cliniche, delle raccomandazioni ministeriali e della realtà assistenziale contingente. Nel 2021 è iniziato un percorso di informatizzazione anche dell'allestimento delle terapie oncologiche parenterali che sfocerà nell'imminente adozione del sistema CATO che, mediante analisi gravimetrica e verifica dei farmaci tramite codice a barre, garantirà una gestione preventiva efficace dei rischi associati ad errori di manipolazione dei citotossici. Il software CATO darà ulteriore forza alla certificazione dell'U.Ma.C.A. e del suo Sistema di Gestione della Qualità che, nel novembre 2021, ha raggiunto la terza Certificazione consecutiva ai sensi della Normativa Europea ISO9001:2015, che sancisce il grande impegno profuso e la continuità nella volontà e nella capacità di assicurare altissimi standard di qualità da parte di tutto il personale coinvolto nell'allestimento delle terapie oncologiche. La certificazione ha titolo "*Progettazione e sviluppo di preparati galenici. Allestimento di preparati galenici a base di farmaci antiblastici e biologici ad attività antitumorali*"

ed è stata ottenuta la prima volta nell'Ottobre 2015, costituendo il primo caso nazionale di certificazione di un Laboratorio U.Ma.C.A. indipendente dal suo ente di appartenenza. Il Sistema di Gestione Qualità consta di 14 Procedure Operative che tracciano ogni singolo momento dell'attività giornaliera ordinaria, dalla gestione del personale alla gestione della documentazione, dalla modalità di approvvigionamento (ordini, prestiti) alle operazioni di tracciabilità dei lotti in uso e dell'attività del singolo operatore, mediante *check list* giornalieri dettagliate seppur di rapida compilazione.

Anche in Farmacia le prescrizioni giungono in modalità informatizzata, con un'organizzazione settimanale di consegna per i vari reparti richiedenti, visualizzazione dei cassettei farmaceutici e delle giacenze di reparto, attività di dispensazione giornaliera del primo ciclo di terapia alle dimissioni sulla piattaforma informatizzata regionale Edotto, dispensazione degli IMPs oncologici a somministrazione orale nell'ambito dei protocolli sperimentali.

La progettualità degli "armadi intelligenti" di Farmacia e di Reparto è in fase di valutazione tecnica.

Le preparazioni a base di farmaci antitumorali ad uso diverso da quello orale vengono tutte allestite presso l'U.Ma.C.A. Nel triennio 2019-2021, il numero medio di preparazioni annue ha raggiunto le 75.000 unità dei tre standard di prodotto allestiti, ovvero sacche, siringhe e sistemi elastomerici a flusso fisso, di cui un 5% è rappresentato dai farmaci oggetto di sperimentazione clinica di fase II e III.

Annualmente il Comitato Etico dell'Istituto valuta circa 110-115 *trial* clinici. Ad esempio, nel 2019 sono state valutate 109 sperimentazioni, di cui 58 studi osservazionali e 51 interventistici, con una percentuale di approvazione del 93.5%. L'86% degli studi erano multicentrici, il 75% *No-Profit*. Nel 2020 e nel 2021, l'andamento è rimasto sovrapponibile e attualmente tra U.Ma.C.A. (preparazioni parenterali) e Farmacia (farmaci ad uso orale) risultano attivi circa 65 studi interventistici con farmaco, che coinvolgono soprattutto le Unità Operative di Oncologia Medica, Oncologia per la Patologia Toracica ed Ematologia. Tali dati vengono rielaborati dalla Segreteria Scientifica del Comitato Etico, seguita personalmente dal Direttore di Farmacia con l'aiuto di 2 Farmaciste Contrattiste per tutte le attività documentali.

La gestione dei Farmaci Sperimentali nell'ambito delle Sperimentazioni Cliniche è regolata da due Procedure Operative distinte tra Farmacia e U. Ma. C.A., poiché l'arrivo del farmaco per questioni logistiche avviene sempre in Farmacia.

In Farmacia viene conservato solo il farmaco ad uso orale insieme a tutta la documentazione giunta con la spedizione che viene archiviata nel *Pharmacy Binder* dopo verifica e conferma telematica del ricevimento, secondo le mo-

dalità previste dal singolo protocollo (piattaforma dedicata, mail, fax). La verifica consiste nella valutazione del *packaging* e della *packing list*, nonché del mantenimento della corretta temperatura di conservazione durante il transito; in genere, quest'ultima comporta il download dei dati puntuali di temperatura da un *USB Temperature Device* con stampa finale dei report (diagramma e tabella dati), che vengono allegati alla documentazione della *packing list*. La conferma di ricezione è contestuale alla contabilizzazione del farmaco negli *accountability logs* forniti dallo Sponsor o, qualora non presenti, in moduli appositamente predisposti dal farmacista.

Se il farmaco sperimentale deve essere allestito presso il Laboratorio U. Ma.C.A., il farmacista della Farmacia verifica rapidamente *packaging* e *packing list* ed invia immediatamente il farmaco in U.Ma.C.A., senza interrompere la registrazione della temperatura in continuo sul *Device*. Giunto in U.Ma.C.A., il farmaco viene verificato, conservato e contabilizzato, previo controllo delle condizioni di temperatura durante il transito, ed infine confermato per via telematica.

Sia in Farmacia che in U.Ma.C.A, in funzione delle modalità di conservazione, il farmaco viene poi allocato in un frigorifero o in un armadio a temperatura controllata, entrambi esclusivamente dedicati ai farmaci sperimentali. È presente anche un altro frigo, individuato come back up in caso di dubbi o malfunzionamento delle apparecchiature principali.

Tutti i frigoriferi, inclusi quelli dedicati agli IMPs, sono monitorati in continuo sia per mezzo di un meccanismo interno (display della scala termometrica, smart card che registra i valori puntuali di temperatura, allarme visivo, allarme sonoro) sia esterno, attraverso il software centralizzato SPYLOG che, attraverso la rilevazione della temperatura indicata dalle sonde posizionate all'interno di tutti i frigoriferi, consente la visualizzazione contemporanea dello stato di tutti i frigoriferi. Tutte le apparecchiature, in particolare cappe, frigoriferi e sistema SPYLOG sono soggette a manutenzione programmata annuale in *outsourcing*.

La prescrizione informatizzata del farmaco sperimentale presuppone l'inserimento nel software del principio attivo ad opera del farmacista, con il riferimento dello studio clinico, del numero di unità posologiche nel caso di terapie orali, ovvero della modalità di ricostituzione e diluizione, la concentrazione della soluzione madre e di quella destinata alla somministrazione, la stabilità chimico-fisica e le modalità di conservazione del preparato finale, nel caso di terapie ad uso parenterale.

La manipolazione dei farmaci antitumorali ad uso parenterale presso l'U. Ma.C.A. avviene attraverso l'utilizzo consapevole di sistemi a circuito chiuso CSTD a garanzia della sterilità del preparato e della sicurezza degli opera-

tori professionalmente esposti (infermieri in primis). L'utilizzo consapevole comporta per ogni operatore nuovo assegnato all'U.Ma.C.A. un periodo di training di circa due mesi nelle attività di supporto alla preparazione, alla conoscenza dei farmaci e dei principi attivi, alle operazioni di scarico e riconciliazione delle fiale utilizzate; allo scadere dei due mesi, l'operatore viene accompagnato e seguito da un infermiere tutor sotto cappa e viene iniziato al lavoro di allestimento in sicurezza, regolamentato da apposita procedura redatta in un'ottica di standardizzazione dei diversi passaggi operativi, dei dispositivi medici e di protezione individuale, delle diluizioni, della conservazione dei residui e persino dei volumi delle siringhe da utilizzare per singolo farmaco.

Coerentemente alla necessità di garantire la qualità del prodotto a tutti i pazienti che afferiscono ai servizi dell'Istituto, l'U.Ma.C.A. ha iniziato nel 2018 un percorso certificato da ente terzo di monitoraggio ambientale partecellare e microbiologico del Laboratorio, di sorveglianza sanitaria aggiuntiva rispetto a quella già prevista a livello istituzionale e di validazione del processo di allestimento dei preparati (mediante test MEDIAFILL) per tutti gli operatori manipolatori. Gli esiti di tali controlli sono sempre stati conformi e, nonostante l'infrastruttura ospedaliera sia datata ormai 12 anni, l'U.Ma.C.A. dell'IRCCS continua a mantenere alti i suoi livelli di qualità, con il laboratorio in classe C *in operational* e B *at rest*, in ottemperanza alle Norme di Buona Preparazione dei Medicinali e alle Good Manufacturing Practises.

Mentre la dispensazione delle terapie orali avviene in Farmacia, la dispensazione del preparato allestito presso l'U.Ma.C.A. viene tracciata attraverso un modulo di consegna terapia, certificato ISO9001:2015, sul quale viene apposta un'etichetta adesiva nominativa del singolo paziente nel singolo reparto.

Tutti i farmacisti sono impegnati negli incontri periodici con le CRO che seguono gli studi sperimentali, partecipano alle SIV e alle visite di monitoraggio, oltre ad essere parte attiva nei Team Multidisciplinari istituzionali, distinti per patologia e che, spesso, indirizzano pazienti specifici in specifici *trials* clinici.

Il Direttore di Farmacia fa anche parte del *Molecular Tumor Board* regionale, gruppo multidisciplinare che, coerentemente con le nuove tendenze prescrittive in riferimento alle singole mutazioni e ai farmaci agnostici, discute le possibilità terapeutiche nell'ottica della medicina di precisione.

La figura del Farmacista Ospedaliero Ricercatore è una grossa conquista del mondo sanitario e ha consentito di superare la concezione del farmacista "dispensatore" e di elevare la professione ad alti livelli di collaborazione con i sanitari medici, diventando parte attiva delle scelte terapeutiche.

12. L'ARNAS Garibaldi di Catania (Presidio "Garibaldi-Nesima" e Presidio "Garibaldi-Centro") e la Sperimentazione Clinica

G.E. Fassari

L'ARNAS Garibaldi di Catania, nelle sue due articolazioni rappresentate dal Presidio "Garibaldi-Nesima" e dal Presidio "Garibaldi-Centro", ha come *mission* aziendale principale *la diagnosi e la cura delle patologie tumorali; in un contesto di completa integrazione multidisciplinare dei percorsi diagnostico-terapeutici delle patologie oncologiche ed onco-ematologiche dell'adulto, esprime la capacità di garantire la preparazione e la somministrazione di circa 30.000 allestimenti chemioterapici l'anno per il trattamento di diverse migliaia di pazienti, ponendosi in tal senso come punto di riferimento nell'intero del panorama regionale.*

La piena presa in carico del paziente oncologico viene garantita grazie alla insistenza di un Dipartimento Oncologico cui afferiscono le Unità operative di: Chirurgia ad indirizzo Oncologico, Chirurgia Toracica, Breast Unit (Chirurgia Senologica), Oncologia Medica, Ematologia, Hospiceoncologico.

La piena integrazione funzionale delle attività delle suddette Unità operative, realizzata attraverso Percorsi Diagnostico-terapeutici (PDTA) condivisi e standardizzati, si traduce da sempre in una presa in carico dell'utenza oncologica afferente all'ARNAS Garibaldi che si sviluppa sia in senso orizzontale (garantendo la multidisciplinarietà dell'approccio di diagnosi e cura della patologia oncologica), sia in senso verticale (garantendo una assistenza in grado di plasmarsi sulle diverse fasi della storia naturale della patologia oncologica).

Una efficiente gestione centralizzata delle terapie oncologiche ha avuto come presupposto la creazione di un team multidisciplinare che, attraverso la condivisione delle tematiche e delle criticità, ha consentito l'attuazione delle migliori condizioni di produzione delle terapie oncologiche e di gestione dei trattamenti secondo i principi della appropriatezza clinico-prescrittiva e la tutela della sicurezza dei pazienti e degli operatori. L'azione sinergica tra i professionisti coinvolti nel processo terapeutico, in particolare tra l'oncologo, l'ematologo ed il farmacista, ha rappresentato l'humus da cui, nel corso del 2013, si è sviluppato il modello di governo clinico integrato "UFA-ONCO-EMA" che, in linea con i requisiti identificati nella Raccomandazioni ministeriale n. 14 e con le disposizioni del D.A. 2092 del 10 ottobre 2012 "Centralizzazione dei farmaci antitumorali", ha contribuito a consolidare definitivamente l'integrazione funzionale tra l'Unità di Farmaci Antitumorali, l'Oncologia medica e l'Ematologia.

Tale programma, che disciplina l'implementazione del percorso oncologico con integrazione delle competenze tra farmacista-oncologo-ematologo, è stato certificato nel luglio 2013 da un Ente Certificatore Nazionale e adottato dall'Assessorato della Salute Regione Siciliana, come modello di governo clinico di riferimento regionale, da adottarsi presso tutte le unità oncologiche insistenti sul territorio regionale.

La gestione delle Sperimentazioni Cliniche

L'ARNAS Garibaldi di Catania ha istituito nel 2014 un organismo interdisciplinare identificato come *Clinical Trial Center* (CTC) con l'intento di migliorare la propria efficienza nella gestione delle attività connesse alla ricerca clinica applicata e di garantire i migliori livelli di qualità nella conduzione degli studi clinici controllati. I *Clinical Trial Center*, infatti, rappresentano un modello di governo dei percorsi gestionali e clinici sottesi alle sperimentazioni cliniche controllate ed hanno come obiettivi lo sviluppo e l'implementazione di percorsi assistenziali dedicati alla selezione ed all'arruolamento dei pazienti, il monitoraggio della qualità e della sicurezza dei percorsi, la certificazione degli stessi, la crescita professionale e l'aggiornamento del personale medico e paramedico coinvolto nelle attività di ricerca clinica applicata, la promozione della cultura della ricerca clinica, l'acquisizione di personale altamente specializzato funzionale alla ottimizzazione dei percorsi (data-manager, addetti alla qualità, infermieri di ricerca).

Il CTC dell'ARNAS Garibaldi di Catania ha raggiunto nel 2015 una prima certificazione di processo secondo norma ISO 9001:2008 e nel novembre del 2016 ha ottenuto, primo in Italia, la certificazione ISO 9001:2015 dei percorsi correlati agli studi di fase I in ambito oncologico.

Mission

- Ottimizzare la gestione della ricerca clinica svolta in Azienda, garantendo competitività ed innovazione e migliorando l'affidabilità e l'efficienza delle sperimentazioni cliniche.
- Fornire formazione specifica sulle *Good Clinical Practice* nello studio di nuovo farmaci e dispositivi, definendo criteri interfunzionali e multidisciplinari e procedure operative standard (preliminari all'avvio dello studio, durante lo sviluppo dei *trial* ed al termine degli stessi).

Incrementare l'interazione tra i vari *stakeholders* (Comitato Etico, Amministrazione ospedaliera, Promotore, *Clinical Trial Center*) uniformando e tracciando l'iter per l'avvio di nuove attività di ricerca.

Le richieste di autorizzazione alla conduzione di uno studio clinico vengono indirizzate alla Direzione dell'ARNAS Garibaldi, esaminate e approvate dal

Comitato Etico. Al fine di consentire la corretta e celere gestione dell'iter procedurale il Principal Investigator produce la documentazione relativa al parere del Comitato Etico, all'assunzione di responsabilità, alla durata dello studio e al personale coinvolto e delegato. Il farmacista, che per vocazione naturale e formazione professionale deve essere componente fondamentale delle unità operative dedicate alla ricerca in ambito farmaceutico, è pienamente integrato ai clinici, ai data manager ed agli infermieri di ricerca, partecipa al coordinamento delle attività amministrative connesse all'attivazione di studi clinici controllati "Profit" e "No Profit", coadiuva i ricercatori nella raccolta dati clinici, partecipa alla elaborazione di database per la collezione dei dati stessi, nella elaborazione e preparazione di materiale scientifico a scopo didattico e/o divulgativo, supporta le attività di formazione del personale medico, infermieristico e favorisce la crescita professionale dei colleghi coinvolti.

Dopo aver ottenuto l'approvazione del Comitato Etico e la delibera amministrativa è pianificata una SIV preliminare nell'U.O. coinvolta nello studio e presso la Farmacia. Durante l'incontro vengono definite le responsabilità tra le parti.

Presso la Farmacia è istituito un archivio, dove viene custodito il *Pharmacy File* per ciascuno studio clinico, contenente tutta la documentazione relativa alla movimentazione del farmaco sperimentale: DDT che accompagnano le forniture dei farmaci sperimentali e di eventuali presidi, laddove previsti, con la registrazione della data e dell'ora di arrivo e la firma del farmacista responsabile; modulistica fornita dallo Sponsor e, qualora non prevista, modulistica interna di carico e scarico dei farmaci sperimentali con l'indicazione di lotto, scadenza, *kit number*; documentazione attestante la distruzione del farmaco sperimentale; documentazione inerente la prescrizione, allestimento e dispensazione del farmaco sperimentale; altra documentazione prevista dallo Sponsor. All'arrivo del farmaco sperimentale in Farmacia il farmacista effettua un controllo quali-quantitativo dei farmaci e presidi ricevuti in conformità a quanto descritto sui documenti di trasporto, così come il mantenimento della catena del freddo, tramite gli appositi dispositivi di rilevazione digitale forniti dallo Sponsor, tra 2- 8°C. Nel caso in cui il DDT non risulti completo il farmaco sarà posto in quarantena, fino ad integrazione da parte dello Sponsor di tutta la documentazione richiesta.

Laddove è previsto un sistema informatico (IWRS) di registrazione della spedizione del farmaco, il Farmacista provvede alla registrazione dell'arrivo del farmaco sperimentale mediante apposita password personalizzata, fornita dallo Sponsor dello studio.

I medicinali destinati alla sperimentazione clinica sono stoccati presso i locali della Farmacia in appositi armadi e frigoriferi, separati dagli altri farmaci,

rispettivamente a temperatura inferiore a 25 °C e tra 2-8°C. L'accesso a tali farmaci è consentito solo al personale autorizzato della Farmacia. La Farmacia verifica quotidianamente la temperatura di conservazione dei farmaci tramite appositi dispositivi di rilevazione digitale MySirius. Ogni frigorifero è dotato di sistema di registrazione delle temperature ed è soggetto a calibrazione annuale da parte di Ente accreditato. A richiesta o periodicamente verrà stampato un grafico delle temperature con l'indicazione del valore minimo e massimo registrato. I frigoriferi sono allarmati ed in caso di escursione termica viene contattato il farmacista reperibile che provvederà a spostare i farmaci in un frigo di backup.

Il farmaco sperimentale infusionale, una volta ricevuto e controllato, viene registrato su un apposito database informatico.

In ottemperanza al D.A. n. 586 del 12 aprile 2018 "*Requisiti e standard per le Unità Farmaci Antiblastici (UFA) della regione Sicilia*" e in conformità alla Raccomandazione n. 14 del Ministero della Salute, al fine di prevenire gli errori in corso di terapia con farmaci antineoplastici, l'UFA dell'ARNAS Garibaldi di Catania si è dotata di un software per la gestione informatica delle prescrizioni, HUMAN, integrato con i reparti. Infatti la prescrizione informatizzata permette di ridurre gli errori di scrittura, trascrizione, interpretazione e calcolo manuale, risultando fondamentale ai fini di un'adeguata interazione tra le UU.OO. cliniche (responsabili dei processi di prescrizione e somministrazione) e l'Unità Farmaci Antitumorali-UFA (presso la quale avvengono la validazione delle prescrizioni e l'allestimento dei preparati antitumorali e dei farmaci sperimentali).

Tale software è in grado di favorire l'appropriatezza terapeutica e organizzativa, massimizzare la gestione del rischio occupazionale, ridurre il rischio di errore terapeutico e promuovere la qualità delle preparazioni, garantendo in ultima analisi la tracciabilità completa di tutto il processo terapeutico.

Il sistema informatico centralizzato è in grado di governare in maniera elettronica tutte le fasi di gestione dei protocolli sperimentali; questi vengono elaborati e approvati dal clinico ed inseriti e validati sulla piattaforma HUMAN dal farmacista, dopo un'accurata analisi di tutte le informazioni contenute nel protocollo di studio.

Il software, inoltre, prevede la presenza di un archivio contenente tutti i farmaci in uso, anche sperimentali, attraverso il quale è possibile visualizzare la giacenza e la scadenza dei lotti registrati.

In caso di primo arrivo del farmaco sperimentale è necessario effettuare le seguenti operazioni con l'ausilio dell'applicativo informatico:

- creazione del principio attivo del farmaco sperimentale;
- creazione del farmaco associato al principio attivo precedentemente inserito;

- confezionamento del farmaco con attribuzione di un'AIC di 9 caratteri, identificativa del farmaco sperimentale e dello studio di riferimento (es. SPE0000075);
- descrizione della confezione con indicazione del nome del farmaco sperimentale e dello studio clinico;
- indicazione di tutte le istruzioni relative alla ricostituzione e diluizione del farmaco da somministrare per via parenterale;
- avvertenze ed eventuali precauzioni d'uso;
- rietichettatura del farmaco sperimentale;
- carico del lotto e della scadenza del farmaco sperimentale.

Attraverso l'impiego della prescrizione elettronica, le UU.OO. cliniche inviano all'UFA la richiesta di allestimento del farmaco sperimentale, derivante da protocolli sperimentali precedentemente condivisi e inseriti all'interno del software di prescrizione. Se lo studio clinico prevede la randomizzazione per l'assegnazione di kit di farmaco, il data manager dedicato allo studio clinico specifica il *kit number* sulla prescrizione cartacea pervenuta tramite fax, visualizzabile anche al farmacista sulla piattaforma dedicata alla randomizzazione.

Una volta che il farmacista ha rilevato la conferma del medico può procedere alla convalida della prescrizione, cioè alla verifica della correttezza e congruità della prescrizione.

Dopo la convalida del farmacista il medico non potrà più modificare la prescrizione, a meno che il farmacista stesso non provvede a riportare la prescrizione allo stato "*da confermare*", mantenendo la tracciabilità delle motivazioni che hanno condotto alla modifica.

Dopo l'allestimento della terapia il software genera un foglio di lavoro contenente le istruzioni per il personale addetto alla preparazione e due etichette: la prima è apposta sulla sacca infusionale e riporta nome, cognome, data di nascita del paziente e informazioni relative al dosaggio, volume di farmaco e di diluente, stabilità e temperatura di conservazione del farmaco sperimentale; la seconda è apposta sul sacchetto contenente il farmaco e riporta le generalità del paziente e i farmaci allestiti e contenuti nel sacchetto dedicato al singolo paziente. Il trasporto dei farmaci sperimentali è realizzato mediante contenitori che garantiscono un elevato standard di sicurezza durante il trasferimento dei farmaci dall'UFA ai locali di somministrazione.

La consegna delle terapie sperimentali al reparto prevede l'elaborazione da parte del software di una bolla contenente il riepilogo di tutti i farmaci allestiti con le iniziali dei pazienti; la data e l'ora di consegna; le UU.OO. a cui le terapie sono destinate; la firma dell'addetto UFA alla consegna; la firma di chi ritira e di chi riceve le terapie.

La fase di somministrazione rappresenta il completamento delle fasi di pre-

scrizione e preparazione. La perfetta integrazione di queste attività è assicurata da una scheda di somministrazione che riepiloga la sequenza, i tempi e le modalità di somministrazione del protocollo sperimentale.

L'iter dei farmaci sperimentali orali è analogo ai farmaci sperimentali infusionali. Il paziente, recandosi direttamente in farmacia per ritirare la terapia, riceve dal farmacista clinico informazioni dettagliate sulle modalità ed i tempi di assunzione, nonché materiale informativo ed un diario clinico da compilare giornalmente per il monitoraggio degli eventuali effetti collaterali indotti dal trattamento.

Il paziente alla visita successiva riporterà al *data manager* le confezioni di farmaco e verrà effettuato il conteggio delle eventuali compresse residue.

Anche per i farmaci orali sono utilizzate schede di prescrizione condivise dall'intera equipe (medico, farmacista, infermiere) recanti:

- dati anagrafici del paziente (nome, cognome, data e luogo di nascita, residenza);
- recapiti telefonici del paziente e dell'eventuale *caregiver*;
- peso, altezza e superficie corporea;
- comorbidità;
- elenco completo dei farmaci assunti dal paziente;
- posologia del farmaco sperimentale e numero di kit da dispensare, con l'indicazione delle dosi da assumere per ogni singola somministrazione, delle modalità di assunzione in relazione ai pasti e dell'orario di somministrazione.

La *mission* dell'ARNAS Garibaldi di Catania è garantire che la gestione della terapia antitumorale – prestazione sanitaria di alta complessità – avvenga attraverso un processo definito e controllato nei comportamenti, con tracciabilità delle attività svolte e delle relative responsabilità, nel rispetto della sicurezza dei pazienti e degli operatori.

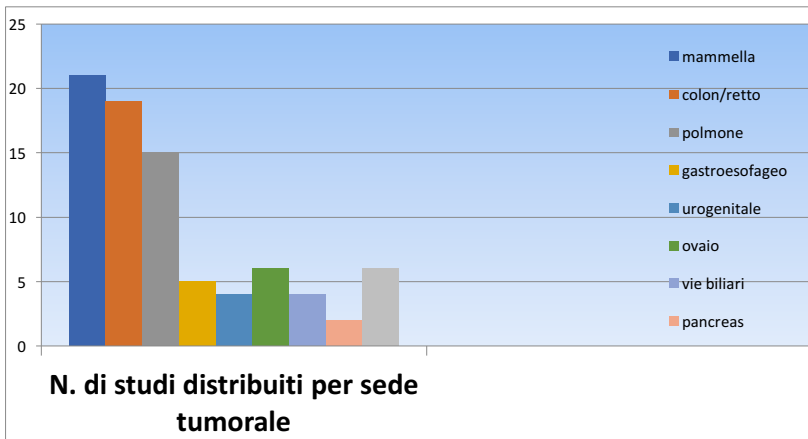
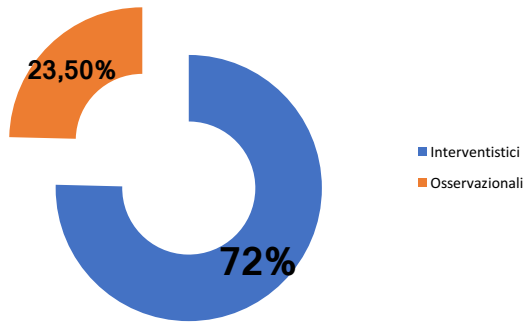
L'integrazione sinergica delle varie figure professionali unitamente all'efficiente organizzazione realizzata, hanno consentito di raggiungere gli obiettivi prefissati:

- Riduzione dell'errore terapeutico;
- Aumento dei livelli di sicurezza per i lavoratori professionalmente esposti;
- Aumento dei livelli di sicurezza del paziente;
- Aumento dei livelli di appropriatezza delle cure erogate e miglioramento della sostenibilità del sistema mediante l'ottimizzazione delle risorse ed il contenimento della spesa farmaceutica, come dimostrato dal mantenimento del budget mensile assegnato (1.500.000 euro) per l'approvvigionamento dei farmaci antitumorali, pur continuando a garantire ai pazienti l'accesso alle migliori e più innovative terapie antitumorali;

N. studi clinici oncologici 2015-2021



Tipologia di studi clinici 2015-2021



- Adozione di un Software gestionale in grado di soddisfare i requisiti di qualità, rintracciabilità monitoraggio, gestione del rischio e creazione del flusso economico T per le oltre 20.000 preparazioni oncologiche effettuate durante l'arco di un anno con una media giornaliera di 110 formulazioni richieste;
- Attuazione di strategie per l'ottimizzazione dell'uso delle risorse utilizzo massivo dei biosimilari, utilizzo dei residui, organizzazione di drug day, utilizzo ove previsto dalla normativa di farmaci per uso compassionevole e del Fondo del 5%, utilizzo di farmaci in CNN forniti dalle aziende farmaceutiche a presso simbolico fino ad ottenimento del CIG regionale) utilizzo di farmaci sperimentali.
- Per il 2019 a parità di volumi di attività, risorse economiche e strutturali siamo riuscita a risparmiare circa 850.000 euro rispetto allo stesso periodo del 2018 (405.000 euro ricavi ottenuti dall'utilizzo di soli due biosimilari, trastuzumab e rituximab, e 450.000 euro risparmi ottenuti dai farmaci sperimentali dei *trial* clinici in corso)
- Coordinamento di un Progetto di Farmacovigilanza attiva multiregionale, che vede l'ARNAS Garibaldi azienda capofila, finanziabile con i fondi 2012-2013-2014, già approvato dal Dipartimento di Pianificazione Strategica dell'Assessorato Regionale alla Sanità e da parte dell'AIFA.

13. La logistica della Sperimentazione Clinica nell'Istituto Oncologico del Mediterraneo - Viagrande Catania

M.P. Vitale

L'Istituto Oncologico del Mediterraneo è un Istituto di alta specialità: uno dei tre dipartimenti di III livello esistenti in Sicilia ed ha inoltre ricevuto parere favorevole da parte della giunta regionale Siciliana per il riconoscimento di Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS). Nell'anno 2019 l'Istituto, quale centro di ricerca oncologica, ha avuto il riconoscimento di essere stato compreso come *Full member* nell'*Organisation of European Cancer Institutes* (OECI), organismo che riunisce e mette in rete i più qualificati Istituti Oncologici Europei.

È un centro, completo di tutte le specialità per curare i tumori, in cui i professionisti si integrano e lavorano insieme in modo interdisciplinare e multidisciplinare per definire il percorso clinico migliore per ogni singolo paziente. Lo IOM Promuove e governa la ricerca oncologica quale strumento di conoscenza e motore di eccellenza, innovazione e progresso sia per quanto riguarda gli aspetti diagnostico, assistenziali e terapeutici sia per il miglioramento dei percorsi organizzativi, nelle aree più avanzate della ricerca clinica e della cura delle patologie neoplastiche a più elevata incidenza ed a più alto impatto sociale. Crediamo che le sinergie, il network e la massa critica siano fondamentali per raggiungere livelli di eccellenza e produrre risultati importanti nell'ambito della ricerca traslazionale. Il Polo Oncologico di Viagrande, nella sua interezza, mette insieme medici e ricercatori con l'obiettivo finale di avvicinare al paziente i risultati della ricerca *from bench to bedside*. Per tale ragione ha realizzato un centro di ricerca dotato delle più avanzate tecnologie, e lo ha progettato come un Campus aperto all'insediamento di altre realtà di ricerca, pubbliche e private, per moltiplicarne le potenzialità. È dotato di laboratori di biologia molecolare e di biologia cellulare, di una piattaforma genomica NGS, di uno stabulario e laboratori per la ricerca preclinica su roditori, di una unità di citofluorimetria e *cell sorting* e di un servizio per l'imaging in vitro ed in vivo. L'Istituto è in possesso della certificazione di qualità UNI/ISO 9001/2018 per i processi clinici erogati in tutte le branche e i Servizi.

La struttura si avvale dall'anno 2009 della *Pharmacovigilance Unit* coordinata dalla Dott.ssa Maria Paola Vitale i cui obiettivi possono essere riassunti di seguito:

Mission

- Supporting and promoting reports by meetings of suspected drug adverse reaction (ADR);
- Educating to the production of ADR reporting (medical doctors, nurses);
- Registering and updating ADR reports in the National network of Pharmacovigilance (RNF: rete nazionale di farmacovigilanza);
- continuous monitoring of drug safety;
- reporting ADR in research studies;
- knowledge of determined factors and clinical significance of drug interactions;
- knowledge of the dangers associated to the use or abuse of therapeutic drugs.

Clinical Activity

- education and information of patients to the use of medicines (in clinical trials);
- registration of ADR forms in the National Network of Pharmacovigilance (RNF);
- assessment and communication of the risks and benefits of drugs approved;
- Hospital reports, guidelines, and procedures discussed on the weekly Hospital meeting;
- rational and safe use of medicines.

Il nostro *Clinical Trial Center* (CTC) è stato istituito nell'anno 2009, è una struttura di tipo integrato nella quale ruotano diverse figure professionali, il processo di gestione è dotato di SOP (procedure operative interne), e coordinato dalla supervisione della Direzione Scientifica nella persona del Prof. G. Stassi (Università degli studi di Palermo).



Ciascun componente del CTC ha ben chiara quale sia la *mission* e i percorsi da intraprendere nella gestione delle sperimentazioni cliniche, lo staff clinico si avvale delle seguenti figure:

- un Principal Investigator (direttori U.O.C. di Oncologia ed Oncoematologia e direttori delle U.O.C. di Chirurgia Senologica ed Oncologica);
- coadiuvato nella gestione dei pazienti da 2 Sub-investigatgator;
- un Data Manager;
- un infermiere di ricerca;
- Servizi interni che comprendono: la Radiologia, il Laboratorio Analisi, l'Anatomia Patologica, la Cardiologia, la Risonanza Magnetica Nucleare e il Servizio di Farmacia.

Tutti i componenti dello staff di Ricerca clinica sono in possesso attualmente degli opportuni attestati di training GCP.

Ambienti

L'Istituto dispone di un ufficio di gestione dedicato alle sperimentazioni cliniche, dove lavora la Data manager e dove si trova l'archivio contenente tutti i faldoni relativi ai diversi *Trial* clinici, è un ambiente chiuso ed esclusivo. Il servizio di Farmacia è dotato di armadio e frigo dedicati ai farmaci sperimentali (IMP) che vengono custoditi sotto la supervisione del Responsabile del Servizio di Farmacia.

Tutte le attività relative alla gestione delle sperimentazioni cliniche sono supportate da applicativo informatico e da cartella clinica informatizzata.

La nostra struttura si occupa di sperimentazioni cliniche dall'anno 2009, considerato che è una struttura relativamente giovane nata nell'anno 2005. Negli anni abbiamo aderito a numerosi *Trial* clinici multicentrici sia di tipo *osservazionale* (retrospettivo e prospettico) sia di tipo *interventistico* (fase II, fase III e fase IV), con un buon riscontro anche nell'ambito delle pubblicazioni scientifiche derivanti dalle analisi dei dati. Nella tabella successiva vengono riportati gli studi sperimentali ai quali abbiamo aderito negli ultimi anni, tutte le sperimentazioni cliniche sono svolte secondo GCP.

Unità farmaci antiblastici (UFA)

Fa parte del Servizio di Farmacia dell'Istituto Oncologico del Mediterraneo l'Unità Farmaci Antiblastici (UFA), dotata di tutte le caratteristiche tecniche e i requisiti necessari a soddisfare le linee guida vigenti.

L'attività di allestimento delle preparazioni galeniche sterili con farmaci antiblastici è sotto la diretta responsabilità del Direttore del Servizio di Farmacia nel cui staff di lavoro fanno parte integrante 2 infermieri professionali che operano in camera bianca. Il farmacista responsabile, coordina la seduta giornaliera la-

vorativa svolgendo innanzitutto le attività di controllo sull'appropriatezza prescrittiva, gli opportuni controlli relativi agli accessi dei pazienti in D. H., l'approvvigionamento quotidiano dei farmaci antitumorali necessari per la giornata in corso e il relativo bilanciamento dei magazzini farmaci antitumorali.

La nostra struttura si avvale dell'ausilio informatico del programma HTSAN G, condiviso in tutto l'Istituto che ha una sezione completamente dedicata alla gestione delle chemioterapie, dove si trova una parte relativa a tutti i protocolli utilizzati nella nostra struttura che vengono revisionati semestralmente, la parte del gestionale condivisa dal farmacista dai medici e dagli infermieri, e la parte relativa ai magazzini per il trasferimento delle fiale di farmaci antitumorali.

Presso il nostro D.H. accedono quotidianamente una media di 30 pazienti, per cui vengono allestite mediamente in UFA circa 100 preparazioni di sacche medicate con farmaci antitumorali, che vengono poi trasferite al D.H. oncologico mediante trasporto effettuato con cassette di sicurezza su idonei carrelli di sicurezza. La nostra UFA è stata definitivamente adeguata alla legge regionale UFA/ONCO/EMA nell'anno 2012 grazie al progetto istituito dalla regione Sicilia relativo al *"Programma di implementazione e monitoraggio della Raccomandazione per la sicurezza nella terapia oncologica"*.

Il programma regionale di *"implementazione del modello di governo clinico integrato UFA-ONCO-EMA"* si pone l'obiettivo di realizzare un modello regionale di governo clinico integrato UFA-ONCO-EMA per la migliore garanzia di sicurezza, appropriatezza e gestione complessiva della terapia antitumorale.

La realizzazione del progetto regionale ha fatto sì che tutte le 36 UFA presenti sul territorio della Regione Siciliana si allineassero agli standard qualitativi resi noti della legge regionale in modo da avere caratteristiche e requisiti condivisi in tutte le strutture ospedaliere pubbliche e private esistenti, ciò ha fatto sì che i quattro ambiti principali del modello venissero uniformati:

1. mission e politica di miglioramento;
2. gestione delle risorse umane e tecnologiche;
3. processi di gestione del farmaco antitumorale;
4. strumenti di verifica e monitoraggio del modello.

14. L'Azienda Policlinico Paolo Giaccone Palermo e la Sperimentazione Clinica

A. Pasquale, C. La Seta

L'Azienda Policlinico Paolo Giaccone Palermo ha, al mese di dicembre 2021, attivi 113 studi interventistici di cui 72 con allestimento e dispensazione di medicinali ed oltre 300 studi osservazionali. Il CTC di Oncoematologia gestisce 103 studi di cui 60 interventistici e 53 osservazionali. La Farmacia gioca un ruolo chiave nella gestione degli studi clinici condotti in tutte le Unità Operative dell'Azienda coinvolte nella sperimentazione dalla medicina interna alla chirurgia Generale passando per l'Ematologia, Neurologia, Oncologia ed altre branche specialistiche.

La Farmacia gestisce i medicinali in sperimentazione in toto dall'arrivo, alla consegna al soggetto arruolato, fino alla restituzione allo sponsor o distruzione, garantendo tracciabilità e qualità di quanto compiuto. In particolare modo vengono tracciate le temperature di conservazione dei medicinali tramite l'uso di termometri calibrati e i dati vengono scaricati con frequenza mensile ed inviate alle ditte sponsor o CRO. La Farmacia si occupa del controllo quali-quantitativo e di registrare l'arrivo dei medicinali sui portali IWRS dedicati agli studi clinici. Per quanto concerne la dispensazione dei medicinali ai soggetti arruolati si procede direttamente con contestuale conferma e registrazione di quanto restituito e, se richiesto dal protocollo, calcolo della compliance. La farmacia ha anche il compito di procedere alla distruzione dei medicinali non utilizzati o restituiti dai pazienti dopo opportuna revisione ed autorizzazione da parte della ditta Sponsor.

Per quanto concerne l'allestimento per ogni studio vengono elaborate dei fogli di allestimento studio specifici, con tutte le informazioni per gli infermieri preparatori, le informazioni vengono comunque condivise in un briefing ad inizio studio dove viene illustrata la patologia e lo studio e si pone particolare attenzione ai passaggi chiave dell'allestimento stesso. Il software in gestione per l'allestimento delle terapie oncoematologiche consente di avere dei fogli dedicati con le stesse informazioni. Questi fogli di allestimento oltre a contenere tutte le informazioni relative al paziente e al prescrittore mantengono traccia di tutto quanto è stato utilizzato, dal farmaco ai dispositivi medici e alle soluzioni. Sono anche definiti i tempi di assegnazione, inizio e fine allestimento. Tutti gli allestimenti sono eseguiti in ambiente sterile, validato e controllato trimestralmente presso la Unità Operativa Semplice U.F.A.

Un modulo a parte consente di tracciare il trasporto e la consegna alla U.O. sede della sperimentazione, anche il tempo necessari e la temperatura di trasporto vengono attentamente tracciati e valutati.

Dal punto di vista amministrativo la Farmacia si occupa anche della parte pre-autorizzativa valutando, per la propria parte, la fattibilità dello studio e le ripercussioni in termini economici dello stesso. Si pone particolare attenzione alla rendicontazione sull'utilizzo dei medicinali, soprattutto se si tratta di studi *No Profit* o con bracci che vengono etichettati come pratica clinica.

Durante le visite di Monitoraggio da parte degli Sponsor o CRA viene messa a disposizione una stanza dedicata e, il giorno prima vengono portati nella stessa i *Pharmacy binders*, i medicinali restituiti dai pazienti e quelli ancora da dispensare, sempre che non si tratti di farmaci da conservare a temperatura inferiore a quella ambiente.

Per ognuna di queste attività è stato sviluppato un tariffario specifico che tiene conto di tutte le figure che lavorano attivamente e del tempo dedicato da ognuno di loro. Gli ammontari richiesti sono stati calcolati in funzione degli stipendi tabellari. Le attività per le quali vengono richiesti dei *grant* sono le seguenti:

	Attività
1	Istruttoria Sperimentazione
2	SIV
3	Corrispettivo per ogni fornitura
4	Randomizzazione
5	Assegnazione IWRS e Consegna farmaci al soggetto arruolato
6	Consegna farmaci al soggetto arruolato
7	Visita di monitoraggio
8	Visita monitoraggio da remoto
9	Distruzione <i>in situ</i>
10	Visita di chiusura
11	Preparazione reso da rispedire
12	Assegnazione, allestimento e consegna farmaci infusionali
13	Allestimento e consegna farmaci infusionali
14	Dispensazione ai pazienti tramite corriere

- 1) Istruttoria Sperimentazione: raccolta informazioni necessarie allo svolgimento dello studio clinico, fornitura curriculum vitae, fornitura o rinnovo della certificazione GCP (corso fornito dallo sponsor o CRO), identificazione dello study staff di farmacia, condivisione procedure esistenti con Sponsor e Sperimentatori, sviluppo di procedure studio specifiche. Il corrispettivo è richiesto una sola volta.

- 2) SIV (Visita di Inizio Studio): assistenza al monitor e CRO per l'apertura del centro, valutazione e studio del protocollo, sinossi, caratteristiche dei medicinali, creazione account IWRS e definizione tempi e modalità di tenuta della contabilità.
Se effettuata da remoto si applica una maggiorazione.
Il corrispettivo è richiesto una sola volta.
- 3) Corrispettivo per ogni fornitura: prevede il controllo quali-quantitativo di ogni *shipment* arrivato, conferma di ricezione informatica o a mezzo fax, compilazione della contabilità, notifica eventuali escursioni di temperatura durante il trasporto, gestione della quarantena.
Il corrispettivo è richiesto per ogni *shipment*.
- 4) Randomizzazione: assegnazione di un soggetto arruolato ad un braccio di trattamento.
Il corrispettivo è richiesto per ogni singolo paziente randomizzato
- 5) Assegnazione IWRS e consegna farmaci al soggetto arruolato: attività di assegnazione dei kit manualmente o tramite sistema IWRS e dispensazione al soggetto arruolato. Contabilizzazione. Reso.
Il corrispettivo è richiesto per ogni dispensazione.
- 6) Consegna farmaci al soggetto arruolato: dispensazione al soggetto arruolato. Contabilizzazione Reso.
Il corrispettivo è richiesto per ogni dispensazione
- 7) Visita di monitoraggio: assistenza al monitor e CRO in visita di monitoraggio, fornitura delle certificazioni di temperatura di conservazione dei medicinali, controllo documenti, controllo contabilità, assistenza alla preparazione dei resi alla ditta.
Il corrispettivo è richiesto per ogni visita di monitoraggio.
- 8) Visita monitoraggio da remoto: assistenza da remoto ai monitor e CRO ad ogni monitoraggio controllo documenti, controllo contabilità, invio certificazione delle certificazioni di temperatura di conservazione dei medicinali.
Il corrispettivo è richiesto per ogni visita di monitoraggio da remoto.
- 9) Distruzione *in situ*: distruzione dei medicinali da parte dell'AOUP. Al corrispettivo si sommerà anche la spesa sostenuta per la distruzione
Il corrispettivo è richiesto per ogni distruzione.
- 10) Visita di chiusura: assistenza ai monitor e CRO per la chiusura del centro, fornitura documenti e consegna al *Principal Investigator* dei *binder* e documenti presenti in farmacia.
Se effettuata da remoto si applica una maggiorazione.
Il corrispettivo è richiesto una sola volta.
- 11) Preparazione reso da rispedire: preparazione del reso di medicinali.
Il corrispettivo è richiesto ad ogni reso.

- 12) Assegnazione, allestimento e consegna farmaci infusionali: attività di assegnazione dei kit e dispensazione al reparto di medicinali infusionali.
Il corrispettivo è richiesto per ogni dispensazione.
- 13) Allestimento e consegna farmaci infusionali: attività di assegnazione dei kit e dispensazione al reparto di medicinali infusionali.
Il corrispettivo è richiesto per ogni dispensazione.
- 14) Consegna farmaci al soggetto arruolato tramite corriere: dispensazione al soggetto arruolato qualora la procedura sia consentita dal protocollo, ed accettato dallo Sponsor, e contabilizzazione Reso. Le spese e la scelta del corriere sono a carico della ditta sponsor.
Il corrispettivo è richiesto per ogni dispensazione.

Il personale dedicato consta di:

- un Farmacista Dirigente, assunto a Tempo indeterminato, che abbia una serie di caratteristiche peculiari quali un Corso di Alta Formazione in Sperimentazione Clinica, un Master in Disegno e Conduzione di Studi Clinici in ambito umano ed un Master in Allestimento di preparati sterili e terapie oncologiche;
- un Farmacista di supporto che abbia una specializzazione in farmacia Ospedaliera e sia stato formato alla gestione di preparati sterili;
- 4 Infermieri di ricerca ed Allestitori che abbiamo ricevuta opportuna formazione tecnica sulla gestione di preparati sterili.

Tutto il personale è in possesso del Certificato GCP E6(R2).

La farmacia sta assumendo un ruolo sempre più dinamico nell'ambito delle sperimentazioni cliniche. Si è passato infatti dal ruolo di semplice ricezione dei medicinali ad una gestione completa degli stessi anche oltre le normali attività. In aggiunta al carico di lavoro routinario durante la pandemia da Sars Cov-2 è stato necessario sviluppare, in accordo alle ditte sponsor, dei sistemi di consegna a domicilio dei medicinali e rendicontazione al fine di evitare il blocco delle sperimentazione e perdita di dati preziosi. In questa fase si è posta particolare attenzione alla valutazione della compliance dei pazienti chiedendo agli stessi di comunicare alla farmacia arrivo dei nuovi farmaci e tramite documentazione fotografica verificare i resi che successivamente sono stati riconsegnati

Dall'ambito delle competenze relative alla sperimentazione clinica vengono mutate le azioni e le responsabilità relative alla gestione degli *Expanded/Early Access*.

Un po' di numeri (Aanno 2021).

Allestimenti sterili	654
Arrivo collo	456
<i>Close Out Visit</i>	5
Configurazione studi (*)	150
Dispensazioni ai pazienti	523
Fatturazioni	30
Gestione studio (**)	568
Monitoraggio	101
Preparazione collo	5
Richiesta farmaco allo sponsor	15
Colli ritirati da sperimentatori o corrieri	394
<i>Site Selection Visit</i>	24
<i>Site Initiation Visit</i>	20
Mail ricevute	7.541
Mail inviate	2.342

(*) Rientrano in questa categoria tutte le configurazioni e contrattazione di budget.

(**) Rientrano in questa categoria controlli di giacenza, scadenze ed attività varie.

15. Aspetti generali della Logistica delle Sperimentazioni Cliniche nell'U.O.C. Farmaceutica Ospedaliera e Politiche del Farmaco dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi di Firenze

M. Pucatti, M. Angileri, M. Cecchi

Il processo di *governance* delle sperimentazioni cliniche presso la U.O.C. Farmaceutica Ospedaliera e Politiche del Farmaco dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi di Firenze, Toscana, richiede expertise del farmacista ospedaliero in materia di gestione del campione sperimentale, definizione di percorsi operativi standard e applicazione della normativa vigente.

Il farmacista, infatti, è coinvolto a vari livelli nel management dei protocolli sperimentali dell'Azienda: analisi della fattibilità locale, valutazione dei *trial* in seduta di Comitato Etico, partecipazione a visite di inizio studio, gestione del prodotto sperimentale, gestione della documentazione, partecipazione a visite di monitoraggio e di chiusura dello studio clinico.

La valutazione della fattibilità locale di un protocollo sperimentale è essenziale per verificare la sostenibilità organizzativa, gestionale ed economica dello studio, prima della sottomissione dello stesso al Comitato Etico. In tale ottica, il farmacista collabora con il *Clinical Trial Center* aziendale, unità competente per la sottoscrizione delle convenzioni, e partecipa alle visite di selezione del centro sperimentale a garanzia della certificazione dei percorsi.

Il farmacista ospedaliero inoltre assume il ruolo istituzionale di componente del Comitato Etico come esperto del farmaco e del dispositivo medico mettendo a disposizione le proprie conoscenze tecniche e legislative. Con Delibera Regionale n. 418 del 3 giugno 2013, la Regione Toscana riconosce un unico Comitato Etico Regionale per la sperimentazione clinica, quale organismo indipendente volto a garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere delle persone inserite nei programmi di sperimentazione e a fornire pubblica garanzia di tale tutela. Il modello organizzativo del Comitato Etico Regionale prevede quattro sezioni:

- Comitato Etico Area Vasta Centro, con ubicazione presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi e competenza per AOU Careggi, Azienda Usl Toscana Centro (Firenze, Pistoia, Prato, Empoli) e Ispro.
- Comitato Etico Area Vasta Nord Ovest, con ubicazione presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana e competenza per AOU Pisana, Azienda Usl Toscana Nord Ovest (Massa e Carrara, Lucca, Pisa, Livorno, Viareggio), Fondazione Toscana Gabriele Monasterio (per le sperimentazioni in ambito non Pediatrico).

- Comitato Etico Area Vasta Sud Est, con ubicazione presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria Senese e competenza per AOU Senese, Azienda Usl Toscana Sud Est (Siena, Arezzo, Grosseto).
- Comitato Etico Pediatrico, con ubicazione presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer e competenza, per lo specifico delle sperimentazioni in ambito pediatrico, AOU Meyer, IRCCS Stella Maris, Fondazione Toscana Gabriele Monasterio (per le sole sperimentazioni in ambito pediatrico), Aziende sanitarie della Toscana (per le sperimentazioni in ambito pediatrico).

A seguito dell'autorizzazione dello studio da parte del Comitato Etico, il farmacista è chiamato a partecipare alle Visite di attivazione del centro sperimentale e/o Inizio Studio necessarie per la definizione dei processi. Tutte le informazioni raccolte durante l'analisi di fattibilità locale dello studio e le visite di selezione/attivazione del centro sperimentale, unitamente alla delibera di autorizzazione del Comitato Etico, sono catalogate in Farmacia in formato digitale e cartaceo, accessibili al solo personale autorizzato. È stato inoltre definito un archivio informatizzato che raccoglie le principali informazioni degli studi clinici approvati dal Comitato Etico: il Codice dello studio/Protocollo, il codice EUDRACT, la data di autorizzazione, lo Sperimentatore Principale, il reparto coinvolto, i prodotti sperimentali oggetto dello studio e il contatto dello Sperimentatore o suo delegato. Tale archivio assicura corretta gestione dei prodotti sperimentali nell'ambito di studi clinici autorizzati. Come richiamato dal decreto del Ministero della Salute del 21 dicembre 2007, il farmacista ospedaliero, infatti, è chiamato a svolgere attività nell'ambito della ricerca clinica che riguardano gli aspetti di ricezione, controllo qualitativo, registrazione, corretta conservazione e inoltro del campione sperimentale allo sperimentatore. La Farmacia dispone di un archivio informatizzato di carico e scarico dei prodotti sperimentali e per Uso compassionevole (D.M. 7 settembre 2017), che ne garantisce tracciabilità, dalla ricezione in Farmacia fino alla consegna allo Sperimentatore.

I prodotti sperimentali sono conservati in apposite aree della Farmacia addette alle sperimentazioni cliniche, chiaramente identificate e accessibili unicamente al personale autorizzato. La Farmacia è dotata di locali per la conservazione dei prodotti sperimentali a temperatura inferiore a 25°C, di un frigorifero per la conservazione a 2-8°C, di un congelatore -20°C e di un congelatore -80°C. I locali e le apparecchiature sono dotati di sonde per la registrazione in continuo della temperatura, monitorate da remoto e collegate ad un servizio di vigilanza attivo 24 ore su 24; è possibile verificare la temperatura e lo stato delle sonde tramite un apposito applicativo aziendale, fruibile dal solo personale autorizzato. In caso di malfunzionamento dei sistemi di mantenimento e/o monitoraggio della temperatura di tali locali, sono stati

predisposti ambienti e apparecchiature di back-up, anche questi collegati a un sistema di registrazione in continuo della temperatura e al servizio di vigilanza attivo 24 ore su 24. I frigoriferi e i congelatori sono inoltre provvisti di dischetto e display che permettono il controllo alternativo della temperatura. Le apparecchiature utilizzate sono dotate di certificazioni di taratura e di corretto funzionamento rilasciate dalle ditte competenti. Tali certificazioni sono riconosciute da Accredia, ente nazionale di accreditamento che assicura la conformità dei sistemi e dei processi ai requisiti fissati dalle norme e dagli standard internazionali.

La U.O.C. Farmaceutica Ospedaliera e Politiche del Farmaco è certificata ISO 9001:2015. La Norma ISO 9001 definisce i requisiti del sistema di gestione della qualità di un'organizzazione. Lo scopo di un'organizzazione con un sistema di gestione certificato è fornire con continuità prodotti/servizi conformi ai requisiti statutari e regolamentari. L'evoluzione normativa richiede al Farmacista competenze sempre più specifiche nell'ottica di migliorare gli standard clinici di esecuzione degli studi e ottimizzare di tutti i processi di gestione del prodotto sottoposto a sperimentazione attraverso l'adozione di precise procedure operative standard (SOP) e Istruzioni Operative (IO) in accordo con le ICH-GCP (*Good Clinical Practice*). La certificazione ISO 9001:2015 garantisce che tutte le procedure redatte siano in linea con i requisiti del sistema di qualità di riferimento.

L'U.O.C. Farmaceutica Ospedaliera e Politiche del Farmaco è stata coinvolta nel percorso di autocertificazione aziendale per la conduzione di studi di Fase I: sono state redatte le SOP che descrivono le modalità operative per la gestione del prodotto sperimentale di fase I da parte della Farmacia ospedaliera, dalla ricezione fino al trasporto al centro sperimentale, definendo i requisiti minimi per l'autocertificazione aziendale previsti dalla Determina AIFA n. 809/2015. Nel percorso di autocertificazione il farmacista ha messo a disposizione le proprie conoscenze tecniche e legislative contribuendo alla regolamentazione di tutti i percorsi e i processi previsti dalle normative inerenti alla ricerca clinica per assicurare la qualità del dato e la sicurezza dei pazienti trattati, requisiti fondamentale per l'avvio di studi clinici di Fase I.

La Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, inoltre, è autorizzata alla conduzione di studi clinici che prevedono l'impiego di Microrganismi Geneticamente Modificati (MOGM) (D.L. n. 206/2001 - Attuazione della Direttiva 98/81/CE che modifica la Direttiva 90/219/CE, concernente l'impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati); tra i locali notificati al Ministero della Salute rientrano i laboratori di Galenica Clinica e Tradizionale della Farmacia, autorizzati alla detenzione e manipolazione dei MOGM.

Per garantire la conduzione di uno studio clinico e la tracciabilità dei

processi, la Farmacia, sulla base di un contratto stipulato tra l'Azienda e lo Sponsor/Promotore, si rende disponibile all'approvvigionamento di farmaci e/o dispositivi medici di supporto alla sperimentazione clinica, qualora lo Sponsor/Promotore non possa garantirne la fornitura. La Farmacia, inoltre, definisce il percorso di smaltimento di prodotti sperimentali inutilizzati, deteriorati, prossimi alla scadenza o scaduti, concordando il ritiro da remoto con lo Sponsor/Promotore o procedendo allo smaltimento in Azienda, ove previsto dal contratto. Anche lo smaltimento è regolamentato da apposita modulistica che autorizza il Farmacista a richiedere lo smaltimento dei prodotti all'ente aziendale competente e garantisce la tracciabilità dei prodotti. All'ente competente, infatti, è richiesta la produzione di apposita certificazione di smaltimento condivisa con il centro sperimentale e lo Sponsor/Promotore.

Al 31 dicembre 2021 risultavano attivi circa 318 studi clinici: 15% in ambito ematologico, 20% in ambito oncologico, 9% in ambito radioterapico. Il 47% degli studi condotti in Azienda è di Fase III; si attestano intorno al 33% di gli studi Fase II, 15% di Fase IV e 5% di Fase I, in crescente aumento. Il 40% degli studi attivi richiede allestimento dei farmaci presso i laboratori della Farmacia; in particolare, al farmacista è richiesto allestimento dei farmaci oggetto dello studio clinico, etichettatura dei prodotti allestiti secondo quanto stabilito dallo Sponsor/Promotore, in linea con la normativa vigente (Annex 13 eudralex Volume 4), gestione del cieco ed eventuale allestimento del placebo, gestione della contabilità dei farmaci e delle dispensazioni ai pazienti.

Gli studi di fase I prevedono un maggior coinvolgimento del farmacista ospedaliero: la Farmacia è responsabile della conservazione dei prodotti sperimentali per tutta la durata dello studio e della gestione della contabilità; i farmaci sono allestiti presso i laboratori della Farmacia in modo da assicurare qualità e sicurezza del preparato; è garantito il mantenimento della temperatura di conservazione anche durante il trasporto dei prodotti sperimentali. Il giorno della sperimentazione clinica, infatti, i prodotti sperimentali vengono trasportati dalla Farmacia all'unità di Fase I, unità addetta alla conduzione degli studi clinici di Fase I, tramite l'ausilio di una borsa isoterma che garantisce il mantenimento costante della temperatura. La borsa possiede un dispositivo per la rilevazione della temperatura, dotato di tecnologia RFID, in grado di collegarsi ad uno smartphone per la registrazione della temperatura durante il trasporto. Lo smartphone inoltre permette di registrare la data e l'ora di inizio e fine trasporto, eventuali deviazioni dal range di temperatura di conservazione stabilito e per quanto tempo si sono verificate tali deviazioni. Il dispositivo per la rilevazione della temperatura viene calibrato annualmente dalla ditta produttrice garantendo affidabilità del dato rilevato.

Il farmacista ospedaliero, quindi, è chiamato a svolgere attività nell'ambito della ricerca clinica che non riguardano solo gli aspetti di ricezione, registrazione, corretta conservazione e inoltro del campione sperimentale allo sperimentatore, ma è una figura professionale di supporto allo sperimentatore e a tutte le strutture aziendali coinvolte nell'ambito della ricerca clinica, agli Sponsor e alle Organizzazioni di Ricerca a Contratto (CRO).

16. L'esperienza dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese nell'ambito della Sperimentazione Clinica

D. Paoletti, S. Giorgi

L'azienda ospedaliero-universitaria Senese risulta essere molto attiva nel campo della sperimentazione clinica.

I reparti maggiormente coinvolti sono gli onco-ematologici (l'Immunoterapia Oncologica, Ematologia Oncologia Medica) seguiti dalla Reumatologia, Malattie Respiratorie e Medicina Interna e a seguire le altre specialistiche mediche. L'azienda nella gestione degli studi clinici è composta da diversi attori ognuno dei quali contribuisce allo sviluppo di nuovi studi e a rendere attrattiva l'azienda come tale affinché siano incrementati gli studi clinici e offrire ai pazienti delle cure sempre più innovative. Partendo dalla fase di valutazione dello studio, abbiamo un *Clinical Trial Office* (CTO) e la Segreteria Tecnico-Scientifica (STS) del Comitato Etico di Area Vasta Toscana Sud Est (CEAVSE) che rispettivamente hanno il compito di validare in fase istruttoria e valutativa lo studio clinico; nello specifico il CTO si occupa della parte inerente la fattibilità aziendale dello studio e del contratto tra promotore e centro clinico; la STS si occupa della parte più strettamente scientifica, quindi verifica e valida la documentazione presentata dal promotore e richiede eventuali integrazioni o modifiche. Tutte le attività del CTO e della STS sono gestite dal software CINECA che si integra nelle diverse parti con il Comitato Etico Regionale (CER), con i Centri Clinici, STS, CTO, Farmacia Ospedaliera per la presa in carico e gestione del farmaco. In seguito all'approvazione dello studio il farmaco viene preso in carico dalla Farmacia Ospedaliera in secondo le procedure operative previste e tale gestione risulta informatizzata con archivio elettronico dei fascicoli sperimentali facilmente rintracciabili. Questo passaggio risulta fondamentale in quanto la gestione informatizzata della documentazione relativa ai farmaci sperimentali a partire dal documento di trasporto finendo ai tracciati relativi al monitoraggio della temperatura, alle erogazioni effettuate, etc.

La maggior parte delle unità operative che sono coinvolte negli studi clinici hanno al proprio interno gli *Study Coordinators* che sono in stretta correlazione con promotori, farmacia ospedaliera clinici e pazienti arruolati. Nel caso in cui ci sia una erogazione di terapie infusionali è coinvolto il laboratorio galenico, che utilizzando il software log 80 gestisce il campione sperimentale a tutto tondo dalla ricezione, stoccaggio, all'allestimento e monitoraggio dello studio. La parte della farmacia ospedaliera in merito alla gestione delle speri-

mentazioni cliniche possiede la certificazione di qualità ISO:9001. Il personale coinvolto nei vari ambiti in CTO e STS sono farmacisti ospedalieri e personale amministrativo. Il coordinatore della STS è un farmacista ospedaliero. In farmacia abbiamo Farmacisti ospedalieri e specializzandi in farmacia ospedaliera, personale amministrativo, tecnici di laboratorio biomedico ed infermieri professionali. Analizziamo nello specifico l'organizzazione e le funzioni degli attori coinvolti: quanto descritto di seguito è stato inglobato nelle procedure operative standard del Comitato Etico e della Farmacia Ospedaliera, ciascuno in relazione alle attività che espletano.

Il Clinical Trial Office

Nello specifico il CTO svolge le seguenti attività:

- promuove la ricerca clinica in Azienda, proponendosi come punto di riferimento qualificato per gli sperimentatori, gli sponsor;
- garantisce alla Direzione Aziendale un maggiore controllo dei processi riguardanti le sperimentazioni cliniche, valutandone preliminarmente la fattibilità (valutazioni di impatto aziendale, negoziazione e chiusura del contratto di studio, gestione dei rapporti con i Promotori, richiesta di emissione di fatturazione verso le aziende o gli enti sponsor per gli studi *Profit*);
- si interfaccia con le varie strutture Aziendali per una migliore e più rapida gestione dei processi amministrativi necessari alla conduzione delle sperimentazioni cliniche;
- fornisce servizi di carattere amministrativo, gestionale, metodologico ed etico ai ricercatori dell'Azienda affinché gli studi clinici siano eseguiti nel rispetto della normativa vigente;
- collabora in maniera autonoma ma congiuntamente con le sezioni del Comitato Etico Regionale, Comitato Etico Regione Toscana Area Vasta Sud Est (CEAVSE) e Comitato Etico Pediatrico (CEP), per assicurare la finalizzazione dei processi di autorizzazione degli studi clinici.
- alimenta la piattaforma regionale *Clinical Research Management System* (CRMS), nel rispetto delle tempistiche imposte, e nello specifico i moduli "Feasibility", "Budget" e "Contratto".

Segreteria Tecnico-Scientifica Comitato Etico

L'Ufficio di segreteria, composto da almeno cinque unità a tempo pieno oltre il responsabile dell'Ufficio, assolve alle seguenti funzioni:

- a) sentito il parere del Presidente e dei componenti, predispone un calendario annuale delle riunioni;
- b) riceve, protocolla e verifica la correttezza formale della richiesta di parere e la completezza della documentazione inoltrata dal promotore in copia

- alla sezione del Comitato etico e alle direzioni dei centri periferici nei quali intende svolgere lo studio;
- c) su indicazione del Presidente predispone la convocazione delle sedute della sezione e ne cura l'ordine del giorno avendo cura che la convocazione, comprensiva dell'ordine del giorno, venga inviata ai componenti della sezione almeno 5 giorni solari prima della data prevista per la seduta.
 - d) redige i verbali delle riunioni della sezione;
 - e) cura la liquidazione dei gettoni di presenza dovuti ai componenti esterni e dei rimborsi spese;
 - f) archivia tutta la documentazione inerente l'attività della sezione del C.E.R.T. ivi compresi i verbali e i pareri;
 - g) inserisce i dati relativi ai pareri espressi dalla sezione nell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica e nel Registro degli Studi Osservazionali, curato da AIFA (Agenzia Italiana per il Farmaco). A tal fine, e per ogni necessità connessa all'Osservatorio, viene individuato un referente all'interno dell'Ufficio di segreteria;
 - h) nel caso di rilascio del parere unico, verifica che le informazioni notificate all'Osservatorio dal richiedente, siano coerenti con la documentazione fornita;
 - i) cura i rapporti con le direzioni sanitarie e con i *Clinical Trial Office* e le *Task Force* per la sperimentazione clinica delle aziende dell'Area Vasta di propria competenza, di cui alla DGRT 553/2014, nonché con gli sperimentatori e con i promotori per quanto di competenza;
 - l) mette a disposizione dei componenti tutta la documentazione necessaria alla valutazione delle richieste di parere;
 - m) raccoglie e gestisce, per quanto di competenza, le relazioni di attivazione e chiusura dei centri partecipanti agli studi e tutte le segnalazioni relative alla farmacovigilanza;
 - n) supporta l'attività di monitoraggio di cui all'art. 21;
 - o) verifica che i dati relativi agli studi condotti nelle istituzioni di propria competenza siano resi pubblici ad opera del promotore, secondo le modalità previste dalla normativa vigente;
 - p) organizza attività formative promosse dalla sezione del C.E.R.T.

Comitato Etico

Anche la gestione delle sedute del Comitato Etico a partire dalla convocazione della seduta, alla consultazione documentale fino alla redazione del verbale finale sono gestite dalla Piattaforma Cineca che permette di gestite in maniera fluida e veloce l'iter valutativo di una sperimentazione clinica.

Abbreviazioni

CEAVSE	= Comitato Etico Area Vasta Sud Est
RFO	= Responsabile UOSA Farmacia Oncologica
FRL	= Farmacista responsabile laboratori Area galenica
FRQ	= Farmacista responsabile Qualità
FDFO	= Farmacista Dirigente Farmacia Oncologica AOUS
FSFO	= Farmacista specializzando in Farmacia Ospedaliera
IP	= Infermiere professionale
TLB	= Tecnico laboratorio biomedico

Farmacia Ospedaliera: Esempio di Procedure Operative Standard

• Fase 1: Ricezione e conferma

Nr.	Fasi	Funzione Resp.le	Funzione Coinvolta	Descrizione delle fasi
1	Esiti del CE	RFO	RFO; FDFO; FSFO	La segreteria del CE, comunica al RFO gli esiti della riunione con le sperimentazioni e/o gli usi terapeutici approvati dal CE tramite la piattaforma regionale per la gestione delle sperimentazioni cliniche.
2	Apertura fascicolo	RFO	RFO; FDFO; FSFO	RFO, FDFO e/o FSFO per ogni spedizione di farmaco sperimentale e uso terapeutico in arrivo provvedono ad aprire un FSUT riportante sul frontespizio tutti i dati di cui all'Allegato 2.
3	Ricevimento medicinali	RFO	RFO; FDFO; FSFO; AM	<ol style="list-style-type: none">1. La Farmacia Oncologica riceve la sperimentazione nei seguenti orari: lunedì-venerdì 8:00-13:00 così come indicato nel documento allegato in OSsC http://Oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/ (dati, comitato etico siena, bacheca) Sarà compito del RFO, FDFO, FSFO, AM; provvedere al ritiro dei colli contenenti i medicinali sperimentali e/o medicinali per uso terapeutico;2. RFO e/o FDFO e/o FSFO verificano la corrispondenza quali-quantitativa del materiale inviato rispetto a quanto riportato nel documento di trasporto, <i>Packing list</i> o accompagnatoria, controllano l'integrità del collo, le condizioni di corretta conservazione attraverso i sistemi di registrazione della temperatura associati ai farmaci sperimentali, il mantenimento della catena del freddo;3. FDFO e/o FSFO inseriscono tutta la documentazione ricevuta nello specifico FSUT nella cartella "sperimentazione da consegnare" seguendo la progressione numerica dei fascicoli FSUT.4. AM e/o FSFO aggiornano il Fex con i medicinali arrivati e con il numero del fascicolo FSUT corrispondente.

4	Stoccaggio	RFO	RFO; FDFO; FSFO	<ol style="list-style-type: none"> 1. I medicinali vengono stoccati da FDFO, FSFO, così come previsto dalle condizioni di conservazione; 2. Il monitoraggio delle temperature di conservazione (frigo/t. amb) viene effettuata tramite sistema di rilevazione automatica (Spy log SIRIUS) ed allarmaggio in remoto sul cell. dei farmacisti. <p>La temperatura di conservazione (ambiente o frigo) viene monitorata costantemente attraverso il sistema di monitoraggio Sirius collegato al frigorifero e alla stanza delle sperimentazioni.</p>
5	Comunicazione allo sperimentatore e allo sponsor/CRO	RFO	RFO; FDFO; FSFO	<p>In caso di <i>corretta conservazione</i> FDFO, FSFO, AM inviano avvisi di arrivo conforme e stoccaggio dei medicinali sperimentali e/o uso terapeutico allo sperimentatore, con il modulo all. 4 o per mezzo telefonico e per posta elettronica; in caso di <i>non corretta conservazione</i> FDFO e/o FSFO inviano avvisi di arrivo non conforme e stoccaggio dei medicinali sperimentali e/o uso terapeutico allo sperimentatore e allo sponsor/CRO <i>secondo i modelli specifici previsti dagli sponsor.</i></p> <p><i>Allarme escursione temperatura:</i> in caso rilevazione di temperatura non conforme (2-8°C e 15-25°) e/o allarme frigo FDFO e/o FSFO inviano avviso allo sponsor/CRO utilizzando i <i>form</i> specifici per la comunicazione di escursione forniti dagli sponsor. In entrambi i casi, la spedizione viene posta in quarantena in attesa di formale comunicazione da parte dello sponsor/CRO riportante le istruzioni per l'utilizzo o meno dei medicinali, o il loro eventuale ritiro e reintegro.</p>
6	Consegna medicinale	RFO	FDFO; FSFO; AM	<p>I medicinali devono essere ritirati dallo sperimentatore o referente individuato dallo sperimentatore stesso tutti i giorni dalle 12 alle 13 entro 30 giorni dalla data di ricezione in farmacia</p> <p>I medicinali vengono consegnati allo sperimentatore o al referente individuato dallo sperimentatore, che provvederà a firmare l'apposito modulo di ritiro all. 5 L'AM o FSFO, archiviano il FSUT ritirato nell'apposita cartella "archivio sperimentazioni" seguendo la progressione numerica.</p>

• Fase 2: Allestimento; gestione delle preparazioni galeniche magistrali destinate alla sperimentazione clinica

Per le sperimentazioni dove è previsto il coinvolgimento del Farmacista per l'allestimento dei campioni sperimentali, in seguito alle operazioni di ricezione e controllo della Fase 1 sono riportate le operazioni di allestimento e gestione delle preparazioni galeniche magistrali destinate alla sperimentazione clinica. Queste fasi prevedono l'utilizzo di un sistema gestionale informatico Log 80 e la modulistica utilizzata per gli allestimenti generata dal sistema sostituisce i *format* e la modulistica predisposta dai singoli Sponsor per queste operazioni.

Nr.	Fasi	Funzione Resp.le	Funzione Coinvolta	Descrizione delle fasi
1	Ricezione ed etichettatura e carico in magazzino del farmaco sperimentale	RFO	FDFO; IL FSFO	FDFO ed FSFO utilizzando il software log 80 sezione studi sperimentali (manuale istruzioni operative allegato 6) registra il carico del farmaco sperimentale riportando quantità, lotto scadenza e numero identificativo delle <i>vials</i> ; collega il farmaco allo schema di terapia previsto dal protocollo sperimentale e successivamente effettua la stampa delle etichette di serializzazione. In seguito alla registrazione del carico è possibile visualizzare attraverso la schermata log 80 in "Situazione" il magazzino dei farmaci sperimentali dove sono riportati tutti i dati di contabilità del farmaco in entrata in base al protocollo di studio. Per la contabilità in entrata e in uscita è possibile visualizzare tutte le movimentazioni in "Schermata studi sperimentali" nella sezione "stampa scheda" in questo modo Il software genera automaticamente il <i>form</i> per la contabilità dello studio (Allegato 7 <i>Studi Sperimentali Drug Contability</i>).
2	Validazione della Prescrizione per allestimento farmaco sperimentale	RFO, FRL	FDFO; FSFO	FDFO, FSFO tramite il software log 80 valida la prescrizione del medico confermando i dati ed utilizza per l'allestimento i flaconi del protocollo sperimentale indicati sulla scheda di prescrizione (Allegato 8 scheda di prescrizione), eventualmente aspettando la conferma dal referente del reparto dei numeri di lotto/id delle <i>vials</i> assegnate, dove previsto (randomizzazione/doppio Cieco)
3	Elaborazione della formulazione	RFO, FRL	FDFO, FSFO	FDFO, FSFO elabora i fogli di lavoro (Allegato 9 Foglio di lavoro Tecnico), le schede di somministrazione (allegato 10 scheda di somministrazione paziente), le etichette (Allegato 11 etichette preparazione). Nel foglio di lavoro FDFO, FSFO deve scrivere sperimentazione clinica ed attaccare le etichette dei flaconi assegnati o utilizzati per l'allestimento . A fine seduta archivia il foglio di lavoro con l'eventuale assegnazione di <i>vials</i> nel <i>Pharmacy Binder</i> dedicato (specifico dello sponsor).
4	Preparazione della cassetta di allestimento	RFO, FRL, FDFO	FDFO, FSFO	FDFO, FSFO prepara la CA mettendo dentro: <ul style="list-style-type: none"> • Fogli di somministrazione • Fogli di lavoro con le istruzioni operative dell'allestimento • Etichette La cassetta-paziente verrà completata, in funzione dei dati forniti in fase di prescrizione dal medico /dataM dello studio con i seguenti prodotti: <ul style="list-style-type: none"> • Medicinali necessari per la preparazione prelevati secondo quanto indicato dal medico sperimentatore/ data manager; • Eventuali DM particolari necessari per l'allestimento della preparazione indicati sul foglio di lavoro; • Eventuali DM particolari necessari per la somministrazione del farmaco indicati sul foglio di lavoro; • Diluenti indicati nel foglio di lavoro.

5	Controllo di qualità in entrata	RFO, FRL, FDFO	FDFO, FSFO	FDFO, FSFO controllerà, nelle cassette paziente, i farmaci sperimentali necessari per la preparazione, prelevati secondo quanto indicato dal medico sperimentatore/data manager (ove applicabile verifica l'assegnazione delle <i>vials</i> sperimentali al paziente, secondo IVRS) In questo momento viene effettuato il primo controllo sulla corrispondenza tra farmaco-sperimentale e protocollo associato al paziente, inoltre viene controllato il dosaggio, il lotto e la scadenza.
6	Allestimento delle preparazioni	RFO, FRL	FDFO, FSFO, IP, TLB	Dopo aver effettuato il controllo di qualità in entrata, la cassetta-paziente passerà in preparazione. Prima di eseguire, materialmente l'allestimento FDFO, FSFO, IP, TLB legge con penna ottica il codice seriale del log 80 effettuando il secondo controllo di sicurezza sulla preparazione (Allegato 6 istruzioni operative Log 80 studi Sperimentali - nuova versione). La penna ottica infatti legge il codice seriale log 80 assegnato a ciascuna <i>vial</i> in fase di carico e raccorda le seguenti informazioni: n° identificativo delle <i>vials</i> sperimentali, protocollo di studio e paziente; inoltre registra il movimento di scarico del farmaco al paziente permettendo la contabilità in uscita del medicinale sperimentale (Allegato 7 <i>Studi Sperimentali Drug Contability</i>). Dopo aver effettuato tutti i controlli si procede all'allestimento seguendo le istruzioni operative riportate nel foglio di lavoro tecnico. Al termine della preparazione sul foglio di lavoro viene riportato il volume di farmaco residuo contenuto nelle <i>vials</i> , come controllo finale sul volume di farmaco prelevato in fase di allestimento (<i>Bilancio di massa</i>).
7	Gestione dei residui di produzione farmaci sperimentali	RFO, FRL	FDFO, FSFO	I residui di produzione dei flaconi sperimentali, per motivi organizzativi di spazio e per motivate ragioni di sicurezza, vengono smaltiti come i chemioterapici antitumorali non sperimentali, secondo la normativa vigente e in riferimento all'attuale <i>Procedura Operativa Aziendale di Smaltimento Rifiuti</i> .
				(Allegato 12 <i>proc_oper_az_gestione_rifiuti</i>), contestualmente all'allestimento della terapia sperimentale, al termine del ciclo di produzione.
8	Registrazione documentazione	RFO	FDFO, FSFO	Tutti i prelievi ed i movimenti di entrata e di uscita dei farmaci sperimentali sono evidenziati nel menu "Farmaci sperimentali" selezionando lo studio di riferimento alla voce "Stampa Scheda". In questa sezione vengono registrati i seguenti dati per ogni singolo protocollo di studio: tipo di farmaco sperimentale (farmaco/ placebo); lotto, data scadenza, quantità di farmaco in entrata, data di carico, data di scarico quantità di <i>vials</i> scaricata al paziente e numero identificativo <i>vials</i> ove applicabile (Allegato 7 <i>Studi Sperimentali Drug Contability</i>).

- Fase 3: Gestione totale

In base alle esigenze e richieste dello sponsor, in aggiunta alle Fasi 1 e 2 il FDFO, FSFO provvede alla gestione dell'IVRS (doppio cieco randomizzazione, assegnazione, *resupply*) le cui modalità di variano in funzione della piattaforma informatica fornita dallo sponsor.

17. La Gestione della Sperimentazione Clinica nell'A.O.U. di Perugia

E. Murrija, A. D'Arpino

L'Azienda ospedaliera di Perugia, in convenzione con l'Università degli Studi di Perugia, costituisce un polo sanitario di alta specialità che, per le specifiche professionalità presenti, per il complesso di tecnologie innovative e tipologia di prestazioni offerte, è un punto di eccellenza sia per la sanità umbra che per quella nazionale.

L'Azienda è strutturata secondo l'organizzazione dipartimentale, attualmente in essere dieci Dipartimenti Sanitari con le Unità Operative che li costituiscono. L'Azienda rappresenta un polo polispecialistico, con specialità mediche e chirurgiche, dotato di 817 posti letto.

S.C. Farmacia Ospedaliera

La Struttura Complessa Farmacia Ospedaliera è organizzata in aree, come di seguito elencate:

- Area Specialità Medicinali
- Area Dispositivi e Diagnostici
- Area Stupefacenti – Dialisi
- Area Radiofarmaci
- Area Galenica Clinica

Fanno parte dell'organico della Farmacia, 9 farmacisti strutturati e 20 figure professionali di altro profilo (impiegati amministrativi, magazzinieri, operatori tecnici, operatori sociosanitari, tecnici di laboratorio biomedico).

La figura professionale del farmacista ospedaliero all'interno della nostra Azienda è coinvolta in attività di tipo clinico assistenziale (allestimento centralizzato per farmaci oncologici e/o ad alto costo, preparazione di galenici magistrali sterili e non sterili); attività di sostegno all'appropriatezza e monitoraggio (farmacista clinico, sperimentazione clinica, farmacovigilanza, informazione agli operatori sanitari) e attività di carattere tecnico-gestionale (gestione logistica dei magazzini ed attività amministrativa).

I settori della S.C. Farmacia Ospedaliera sono rappresentati nella Fig. 1.

Di seguito le varie attività che vedono coinvolto il farmacista all'interno della nostra Azienda.

L'area della galenica clinica comprende quattro laboratori dedicati rispettivamente all'allestimento di reattivi, galenici magistrali (per usi interni, esterni, sterili), sacche per nutrizione parenterale pediatrica, preparazioni oncologiche sterili pediatriche e per adulti (Unità Farmaci Antiblastici UFA). Sono coin-



Fig. 1 – I settori della S.C. Farmacia Ospedaliera.

volti nelle attività sopraelencate quattro farmacisti strutturati e a supporto delle attività svolte abbiamo presenti all'interno della nostra S.C. Farmacia i seguenti sistemi di informatizzazione e automazione: software gestionale SAP che consente la gestione informatizzata ordini farmaci, disposti medici e diagnostici; il sistema di riempimento automatico per l'allestimento di sacche per nutrizione parenterale totale (Siframix®), gestito da specifico software (AbaMix®); il software per la gestione informatizzata delle preparazioni galeniche (Magistra®) e la piattaforma automatizzata per l'allestimento delle terapie infusionali sterili composta da un sistema robotico per l'allestimento di farmaci immuno-chemioterapici (APOTECaChemo®) ed il sistema semiautomatico di supporto all'allestimento manuale delle terapie oncologiche. Il laboratorio di preparazione di galenica clinica si occupa anche dell'allestimento dei medicinali sperimentali, ed è dotato di 2 cappe a flusso laminare verticale.

Il nostro laboratorio UFA è un laboratorio centralizzato ed allestisce preparazioni oncologiche per altri tre ospedali limitrofe della città di Perugia.

Nello specifico, vengono allestiti nel laboratorio di galenica clinica le terapie a dose personalizzata iniettabili e orali, sperimentazioni cliniche iniettabili, infusionali, le terapie a dose personalizzata iniettabili dei protocolli di cura oncologici, e sperimentali per l'Azienda Ospedaliera di Perugia.

Le attività di prescrizione, validazione, allestimento, erogazione delle terapie sono supportate dal gestionale (log 80), come previsto dalla normativa nazionale e regionale.

A garanzia della sicurezza e della qualità delle preparazioni sterili allestite nella nostra Unità UFA, vengono eseguiti i test di qualifica e convalida dei

processi, tra cui i controlli periodici ambientali e tecnologici (particellari e microbiologici), controlli su preparati (sterility test) e su operatori (mediafill test).

I volumi di attività vengono rappresentati di seguito:

Allestimenti	Nr. Allestimenti (Anni)
NPT	1.825
Oncologici	36.000
Colliri	291
Non Sterili	825
Totale	38.941

Cinque farmacisti del nostro organico sono coinvolti invece, in attività di approvvigionamento e l'utilizzo appropriato e sicuro di farmaci convenzionali e sperimentali, dispositivi medici, diagnostici, soluzioni infusionali, materiale per dialisi, materiale protesico, vaccini, prodotti nutrizionali, disinfettanti, radiofarmaci, stupefacenti, gas medicali, mezzi di contrasto ed emoderivati. Essi collaborano alle gare di appalto, contribuiscono alla programmazione dei fabbisogni ospedalieri per farmaci e dispositivi medici. alla gestione corretta delle scorte e alla verifica della movimentazione dei prodotti di competenza presso i vari Reparti del nostro Ospedale. È attività del farmacista l'emissione degli ordini dei farmaci e DM, la gestione delle scorte, gestione della richiesta ed evasione dopo attenta valutazione dell'appropriatezza prescrittiva, tenendo conto dell'importanza dell'allocazione delle risorse al fine di ottimizzare la spesa farmaceutica.

L'Azienda Ospedaliera di Perugia nell'ottica di una razionalizzazione e di ottimizzazione dei costi ha deciso di esternalizzare nel 2003 il magazzino della Farmacia Ospedaliera dandolo in *outsourcing* ad una Cooperativa Esterna, la quale mette a disposizione i suoi locali per la conservazione e si occupa delle consegne ai 216 centri di prelievo (CDP).

Il settore del monitoraggio dei consumi è un aspetto cruciale che vede sempre più coinvolto il farmacista nella nostra realtà ed è proprio nell'ambito della Governance Farmaceutica che è stata istituita la Cabina di Regia Regione Umbria che ha come obiettivo principale quello della programmazione ed il monitoraggio, al fine di individuare le opportunità e necessità di consolidamento della *governance* unitaria di livello regionale sulla materie/prodotti/servizi che rientrano nella sfera di competenza della farmacia.

La gestione delle Sperimentazioni Cliniche

Le varie attività, i ruoli e le responsabilità qui riportate sono descritte e ben definite all'interno di una procedura operativa standard, la "Gestione Farmaci Sperimentazioni Cliniche" la quale è soggetta a periodiche revisioni ed aggiornamenti.

Sperimentazioni Cliniche AOPerugia	
Reparti	Nr Studi
Ematologia Trapianto	10
Oncologia	30
Neurologia	15
Neurofisiopatologia	2
Medicina Interna	13
Psichiatria	8
Gerontologia	10
Anestesiologia	8
Oculistica	15
Malattie Infettive	10
Pediatria	10
Dermatologia	6
Reumatologia	5
Genetica Medica	2
MIV Stroke	6
Medicina del dolore	2
Pneumologia	6
Chirurgia Generale	5
Urologia	6
Ostetricia	2
Endocrinologia e Misem	10
Gastroenterologia	2
Totale	183



Avvio dello studio: attività del farmacista

Gli studi sperimentali e osservazionali con farmaci possono aver inizio solo dopo approvazione da parte del Comitato Etico Regionale, della Direzione Medica Ospedaliera DMO e Delibera della Direzione Aziendale. Le delibere vengono pubblicate nell'Albo Pretorio e scaricate dalla Farmacia che ne riceve comunque una copia dalla DMO.

Nella fase che precede l'avvio della sperimentazione (*Pre-Study Visit – PSV* e *Site Selection visit – SSV*) fino al momento nel quale viene aperto il centro (*Site Initiation visit – SIV*) vengono raccolte e condivise bilateralmente (tra Sponsor/CRA e centro sperimentale) tutte le informazioni inerenti la gestione dei prodotti in sperimentazione. Il farmacista partecipa alla visita di start up, effettua lettura protocollo e costruzione degli archivi informatici; valida gli schemi terapeutici in accordo con i medici e secondo indicazioni presenti nel *Pharmacy Manual* della sperimentazione clinica ed infine informa i tecnici di laboratorio sulle problematiche di allestimento dei farmaci appartenenti alla sperimentazione clinica.

Procedure operative: Ricezione, controllo e registrazione dei farmaci sperimentali

Il personale tecnico operante preso la Farmacia Ospedaliera:

- Riceve i farmaci dal Corriere e verifica che vi sia esatta corrispondenza tra la bolla ed i colli consegnati (intestazione, indirizzo, n. di colli, ecc.);
- Ispeziona visivamente la scatola che non deve mostrare segni di ammaccatura e non deve essere bagnata;
- Prende nota nel registro annuale delle sperimentazioni; nel registro annuale vengono appuntati le informazioni seguenti: numero progressivo, che viene riportato sia nel pacco visionato che nella documentazione; nominativo del corriere trasportatore; numero dei colli e contrassegno con asterisco se il materiale è da frigo; data e ora di ricevimento del pacco; nome dello sperimentatore; nome/protocollo dello studio clinico; ditta di spedizione; data consegna; nome e firma di chi ritira la merce; firma di chi consegna i farmaci relativi alla sperimentazione.
- Procedo ad avvisare il Farmacista referente.

Il Farmacista Ospedaliero:

- Dà indicazioni per lo stoccaggio;
- Verifica la registrazione della temperatura di trasporto ed effettua lo scarico dei dati (registrazione della temperatura per studi di Fase 1 obbligatorio da Determina AIFA 809/2015 anche per i farmaci da conservare a temperatura ambiente);

- Verifica corrispondenza quali-quantitativa con la bolla di trasporto;
- Verifica l'idonea etichettatura;
- Archivia la documentazione (delibera autorizzativa, documenti di trasporto, comunicazioni agli sperimentatori, dichiarazioni smaltimento);
- Avvisa tramite e-mail lo sperimentatore dell'arrivo;
- In caso di non conformità mette i campioni in quarantena e avvisa PI

Controllo e Conservazione del farmaco sperimentale

Il Farmacista Ospedaliero è responsabile della corretta conservazione del farmaco fino alla consegna allo sperimentatore o al CRC. I farmaci sperimentali vengono conservati secondo le indicazioni del Promotore e/o l'AIC in spazi identificati e separati rispetto agli altri farmaci. In particolare per i medicinali sperimentali che devono essere conservati tra 2 e 8°C, è presente un frigorifero dedicato. Il frigorifero registra per via informatica (eviSENSE®) la temperatura nelle 24h ed è dotato di un sistema di allarme collegato con il centralino Aziendale che chiama il farmacista reperibile in caso di scostamento delle temperature.

Procedure operative: Consegna e Archiviazione documenti

- I farmaci vengono lasciati nelle confezioni originali.
Allo sperimentatore viene consegnato, insieme ai FS copia della bolla di spedizione e i documenti presenti nel collo di consegna.
- Si avvisa lo sperimentatore e la Ditta della ricezione del farmaco:
In caso di evidenze di non conformità i campioni devono essere messi in quarantena, lo stoccaggio avviene in farmacia, in apposito ambiente e correlato con apposito modulistica che evidenzia la natura della non conformità riscontrata all'atto della ricezione. Si avvisa lo sponsor e si attendono comunicazioni.

Allestimento del farmaco sperimentale nel Laboratorio di Galenica

- Per i farmaci sperimentali non ancora in commercio: lo sponsor/promotore deve fornire l'IB (riassunto dei dati preclinici e clinici esistenti) e il Manuale di allestimento (*Pharmacy manual*) e l'allestimento dei campioni sperimentali viene effettuato in condizioni di sterilità presso il laboratorio UFA dove vengono manipolati in condizioni di sepsi da personale tecnico formato secondo procedure validate dal farmacista.

I farmaci vengono allestiti nella giornata stessa della somministrazione o comunque secondo indicazioni specificate nel manuale di farmacia e nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione.

Per le sperimentazioni cliniche di Fase 1 per il quale abbiamo approvazione

dell'AIFA ed attivazione di uno studio di Fase 1 in atto, i farmaci allestiti vengono ritirati dal Laboratorio da parte dello sperimentatore o un suo delegato in idonei contenitore e temperatura di trasporto.

- Attività di galenica clinica: UFA

Gli allestimenti vengono eseguiti secondo norme Good Clinical Practice GCP, nella quale viene specificata la necessità di attuare sistemi con procedure che garantiscano la qualità di ogni singolo aspetto dello studio.

La preparazione avviene con le medesime procedure già in essere per tutti i preparati galenici oncologici, utilizzando lo stesso gestionale (LOG80).

Ritiro, smaltimento e distribuzione dei farmaci sperimentali

Il farmaco sperimentale potrebbe essere ritirato e smaltito o inviato a depositi esterni in caso di:

- Prodotto scaduto;
- Mancato utilizzo;
- Prodotto non conservato correttamente;
- Ritiro su richiesta promotore.

Studi *Profit*: a carico del Promotore

Studi *No Profit*: a carico della FO

La Documentazione di avvenuto smaltimento o restituzione viene archiviata in FO.

Volumi di attività sperimentale

La Farmacia Ospedaliera di Perugia è impegnata nella gestione di n. 188 ricezioni di farmaci sperimentali (verifica della congruità con il DDT, rispetto temperatura controllata, invio ai centri sperimentali, restituzione eventuali residui), studi che interessano prevalentemente aree terapeutiche di Onco-Ematologica. Nel ultimo biennio sono, invece, giunte complessivamente n. 207 studi clinici.

18. Organizzazione della Farmacia nell'Istituto Oncologico Veneto IOV IRCCS e logistica del campione sperimentale

M. Coppola

L'Unità Operativa Complessa Farmacia dell'Istituto Oncologico Veneto fa capo alla Direzione Medica Ospedaliera. Ha una sede a Padova e una a Castelfranco Veneto per una completa copertura dei territori delle due province su cui insiste l'Istituto (Padova e Treviso). Afferiscono alla UOC di Farmacia due Unità Operative Semplici (Galenica Clinica Oncologica e Gestione dei Dispositivi Medici). In farmacia l'organizzazione contempla la figura del RQ (referente qualità), del referente rischio clinico e referente per le attività del Comitato per le Infezioni Ospedaliere, sia nel gruppo di coordinamento che nel gruppo operativo. Fanno capo alla farmacia le segreterie tecnico-scientifiche della Commissione Terapeutica Aziendale, della Unità Valutativa Aziendale dei Dispositivi Medici, del Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica e del Comitato Etico per la Pratica Clinica. La farmacia partecipa attivamente anche alle attività di GOM previste dal Dipartimento Oncologico Funzionale Interaziendale e nella mappatura dei PDTA.

È in capo alla Farmacia il Dipartimento Strutturale di Oncologia Traslazionale e dei Servizi che conta 4 Unità Operative Complesse, 2 Unità Operative Semplici Dipartimentali, 4 Unità Operative Semplici, per un totale di 146 dipendenti strutturati. Le Unità Operative che afferiscono al dipartimento erogano servizi complementari ai processi di diagnosi e cura: anatomia patologica, farmacia, terapia del dolore e cure palliative, radiofarmacia, immunologia diagnostica molecolare oncologica, oncologia di base sperimentale e traslazionale. Si tratta di Unità Operative dai contenuti e dalle finalità molto diverse tra loro, ma è proprio dalla diversità dei contributi che deriva l'humus culturale per la ricerca traslazionale che copre e comprende tutti gli aspetti della patologia neoplastica, dalla prevenzione alla diagnosi e dal trattamento al monitoraggio. In particolare, le attività del Dipartimento affiancano il percorso di ogni singolo paziente nella caratterizzazione della neoplasia a livello morfologico e molecolare, e nella individuazione di trattamenti farmacologici innovativi e altamente mirati, finalizzati ad una sempre maggiore personalizzazione della cura. A compendio e supporto di queste attività, il Dipartimento è fortemente coinvolto in numerosi progetti di ricerca sui meccanismi patogenetici delle neoplasie, sull'identificazione di biomarcatori utili sia per la prevenzione e la diagnosi che per la prognosi e la predittività di risposta, e sullo sviluppo di terapie innovative e la loro implementazione a livello clinico. Studi di attività del far-

maco, di farmaco genetica, genomica, cinetica, sono contributi fondamentali per lo sviluppo della medicina di precisione, che è l'anticamera del passaggio da un approccio terapeutico a dose fissa verso un approccio a dose modulabile sulla base del profilo individuale di esposizione al farmaco e di tossicità.

Nel campo dei Dispositivi Medici sono in corso studi sulle nuove tecnologie di mercato che ora si avvicinano ad un iter registrativo più severo e molto simile a quello dei farmaci; ciò apre scenari per lo sviluppo della ricerca traslazionale sui dispositivi medici, un approccio innovativo che vedrà crescere l'interesse dei produttori nel fidelizzarsi a centri di ricerca che abbiano i requisiti per supportare questa nuova modalità di ricerca traslazionale. Infine, ma non da ultimo, l'importanza dello sviluppo tecnologico e informatico finalizzato alla declinazione e al monitoraggio dei PDTA, in un'ottica di omogeneità e sicurezza delle cure, di tracciabilità/rintracciabilità di tutte le operazioni, della presa in carico del paziente alle fasi successive di prescrizione, allestimento, somministrazione, dimissione. In sintonia con la *mission* dell'istituto, l'alta tecnologia nello sviluppo ed applicazione degli strumenti di cura sono sempre coniugati con una forte attenzione all'individuo sofferente, attuata attraverso le cure simultanee, la terapia del dolore e le cure palliative incluse nelle attività di dipartimento.

Accreditamenti

La Farmacia è accreditata:

- ISO9001;
- Istanza IRCCS,
- OECI;
- ESMO;
- Autorizzazione all'esercizio regionale;
- Accreditamento di eccellenza regionale.

Attività di Farmacia

L'Unità Operativa Complessa Farmacia dell'Istituto Oncologico Veneto opera in sinergia con la Direzione Strategica contribuendo al raggiungimento degli obiettivi di salute per l'ambito farmaceutico.

Si fa garante dell'utilizzo appropriato e sicuro di farmaci convenzionali e sperimentali, dispositivi medici, diagnostici in vivo e in vitro, soluzioni infusionali, materiale per dialisi, materiale protesico, vaccini, prodotti nutrizionali, disinfettanti, radiofarmaci, stupefacenti, gas medicali, mezzi di contrasto ed emoderivati.

È deputata alla programmazione dei fabbisogni ospedalieri per farmaci e dispositivi medici, all'approvvigionamento, alla gestione corretta delle scorte

e alla verifica della movimentazione dei prodotti di competenza presso le Unità Operative dell'Istituto.

Garantisce l'erogazione alle unità operative delle sedi di Padova e Castel-franco Veneto del materiale farmaceutico fornendo i fabbisogni, gestendo le anagrafiche, emettendo le proposte d'ordine, gestendo le scorte, valutando l'appropriatezza delle richieste al fine di un controllo attento della spesa farmaceutica. Sono in capo alla farmacia la tenuta dei profili, la validazione e i riscontri dei beni sanitari che vengono erogati a tutte le UUOO delle sedi IOV; la funzione di DEC (Direttore Esecutivo del Contratto) della logistica aziendale è in capo al coordinatore.

Assicura la continuità assistenziale ospedale/territorio attraverso l'attività di distribuzione di farmaci ai pazienti in dimissione ospedaliera da ricovero ordinario, diurno e dopo visita specialistica ambulatoriale; assicura la fornitura dei farmaci di fascia H ai pazienti in cura presso l'Istituto, garantendo al paziente una consulenza strutturata con adeguato materiale informativo relativamente alla gestione della terapia orale al fine di migliorare l'aderenza alla terapia farmacologica e gli *outcomes*; in questo contesto si fa carico del *counselling* e della *patient education*.

Gestisce la consegna a domicilio delle terapie orali al fine di garantire la continuità assistenziale e l'aderenza farmacologica a tutti i pazienti fidelizzati all'Istituto.

Il servizio garantisce anche l'attività di recupero di farmaci integri resi dai pazienti ai sensi del DGR 2311/2014.

Attraverso i laboratori di galenica clinica oncologica allestisce le terapie a dose personalizzata iniettabili e orali, codificate dai protocolli di cura oncologici, convenzionali (LEA) e sperimentali, le terapie di supporto/ancillari e i preparati per terapia antalgica prescritti ai pazienti in regime ambulatoriale e di ricovero.

In regime di convenzione vengono inoltre allestite le terapie a dose personalizzata iniettabili dei protocolli di cura oncologici, convenzionali (LEA) e sperimentali per l'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova.

Le attività di prescrizione, validazione, allestimento, erogazione delle terapie (infusionali, orali, supporto, sperimentali) sono supportate dal gestionale (cartella clinica oncologica informatizzata), come previsto dalla normativa nazionale e regionale.

A garanzia della sicurezza e della qualità nella preparazione delle terapie sterili, il sistema di assicurazione della qualità contempla un sistema di qualifica e convalida con controlli periodici ambientali e tecnologici (particellari e microbiologici), su preparati (*sterility test*) e su operatori (*mediafill test*).

La Farmacia monitora la spesa farmaceutica attraverso elaborazione di

reportistica a cadenza mensile, la governa con attività assidua di Horizon Scanning e focus sugli ambiti oggetto di monitoraggio regionale al fine di garantire il raggiungimento degli obiettivi di salute e il rispetto dei limiti di costo stabiliti dalla Regione.

Governa l'appropriatezza prescrittiva attraverso la validazione dei protocolli di cura, il monitoraggio dei livelli di aderenza alle Raccomandazioni Farmaci Innovativi, la gestione dei Piani di Cura, l'attività di segreteria delle CTA e UVAD.M., l'autorizzazione dei Centri, la corretta tenuta dei registri AIFA e la gestione dei rimborsi condizionati per le prescrizioni generate dai clinici delle unità operative IOV delle sedi di Padova e Castelfranco Veneto.

Supporta il controllo di gestione e il bilancio nelle attività inerenti correttezza e completezza dei flussi della farmaceutica, predisposizione di bilanci economici preventivi, analisi e giustificativi di sforamenti nelle trimestrali; si coordina con azienda zero e regione al fine del corretto calcolo dei tetti di spesa assegnati con decreto di Giunta.

Presidia le attività di vigilanza, intese come Vigilanza degli armadi farmaceutici delle unità operative, Farmacovigilanza, Dispositivo-vigilanza, secondo le indicazioni Ministeriali e Regionali; sono attive collaborazioni con la Regione e con il Centro Nazionale di Farmaco Vigilanza per lo sviluppo di progetti a valenza regionale e nazionale.

Promuove una informazione indipendente sul farmaco e dispositivi medici, secondo criteri basati sull'*Health Technology Assessment*; fornisce consulenza agli operatori sanitari in tema di legislazione farmaceutica, facendo riferimento a banche dati internazionali, riviste indipendenti e linee guida delle società scientifiche internazionali, che si basano su metodologie di *Evidence Based Medicine* (EBM).

Supporta le strutture deputate nelle fasi dell'autorizzazione all'esercizio, accreditamento istituzionale, istanze IRCCS, accreditamento OECE e ISO 9001 promuovendo una cultura orientata alla qualità, predisponendo le evidenze documentali necessarie (procedure gestionali, istruzioni operative, organigramma funzionale, materiale informativo), attivando progetti di formazione sul campo, impostando azioni congiunte per la gestione del rischio clinico e mettendo in essere le misure necessarie per la declinazione dei contenuti procedurali.

La Farmacia IOV è centro di riferimento per lo svolgimento di tirocini pre e post laurea, tirocini di specializzazione della Scuola di Specialità di Farmacia Ospedaliera dell'Università degli Studi di Padova e di Scuole di Specializzazione delle più rinomate Università del territorio italiano.

Volumi di attività ed economici terapie LEA

Presso i laboratori di galenica clinica vengono validate le prescrizioni dei clinici e allestite formulazioni galeniche di terapie infusionali e orali magistrali a dosaggi personalizzati e non reperibili in commercio. I volumi di attività si aggirano attorno ai 105.000 allestimenti annui a base di chemioterapici antitumorali e 70.000 allestimenti annui come terapie di premedicazione, corrispondenti a circa 4.500 pazienti in terapia IV annui nella sede di Padova e 1.000 per la sede di Castelfranco Veneto.

I volumi economici relativi alla produzione interna di terapie infusionali si aggirano intorno a 30.000.000 di euro annui.

L'attività di distribuzione di farmaci ai pazienti in dimissione ospedaliera da ricovero ordinario, diurno e dopo visita specialistica ambulatoriale vede l'accesso di circa 5.000 pazienti/anno presso la sede di Padova; pari attività viene garantita anche nella sede di Castelfranco Veneto per un numero di accessi pari a circa 1.000 pazienti annui. I volumi economici relativi alla distribuzione diretta si aggirano intorno a 38.000.000 di euro annui.

Per quanto riguarda le consegne dei farmaci a domicilio, attività avviata in periodo Covid, nel 2020 sono stati forniti farmaci a 194 pazienti per un totale di 311 ricette, nel 2021 (gennaio-settembre) 160 pazienti per 232 ricette.

Il recupero di farmaci integri resi dai pazienti ai sensi del DGR 2311/2014 genera un risparmio annuo che si aggira intorno ai 65.000 euro.

La gestione dei dispositivi medici vede un volume di operazioni pari a 23.000 validazioni/scarichi da magazzino annui e una spesa complessiva per Padova e Castelfranco che si aggira intorno a 8.000.000 di euro annui di cui 1.700.000 euro per la chirurgia robotica.

La tenuta dei registri AIFA e la gestione dei rimborsi condizionati per le prescrizioni generate dai clinici delle unità operative IOV delle sedi di Padova e Castelfranco Veneto vede un numero di trattamenti che si aggira intorno a 1.500, di cui più della metà soggetti a rimborsi, e un introito da pay back intorno a 2.600.000 euro annui.

Attività (pazienti)	n° pazienti 2020 non sperimentali	n° pazienti 2021 non sperimentali
Distribuzione diretta	4.875	6.049
Preparazioni galeniche	4.206	4.521

Attività (spesa)	Spesa 2020 (euro)	Spesa 2021 (euro)	Spesa a paziente 2020 (euro)	Spesa a paziente 2021 (euro)
Distribuzione diretta	28.691.248	32.515.015	5.885	5.375
Preparazioni galeniche (mag. 10C)	24.509.482	25.163.778	5.827	5.566

Organizzazione Radiofarmacia

La Radiofarmacia è fortemente impegnata nel settore della terapia con radio-ligandi (*Radio Ligand Therapy* – RLT), che rappresenta un valore aggiunto ed innovativo nelle scelte terapeutiche più avanzate

La Radiofarmacia fa capo alla Farmacia ed è organizzata in 3 siti produttivi in cui vengono praticate le seguenti attività:

A Castelfranco Veneto (c/o medicina nucleare):

- Attività convenzionale con radiofarmaci Tecneziati, alfa emettitori, beta (–) emettitori,
- Attività radiofarmacia PET preparazioni radiofarmaceutiche galeniche officinali marcate con 18F, 11C, 13N, 15O, 68Ga,
- Gestione documentale radiofarmacia convenzionale e PET.

A Padova (c/o medicina nucleare):

- Attività convenzionale con radiofarmaci Tecneziati, alfa emettitori, beta (–) emettitori;
- Gestione radiofarmaci PET (con e senza aic) forniti dall'esterno 18F FDG, 18F Colina, 18F DOPA;
- Radiofarmaci sperimentali;
- Gestione documentale radiofarmacia convenzionale e PET.

A Padova (c/o Radioterapia)

- Attività di collaborazione nell'ambito della gestione del radiofarmaco per terapia 177 Lutezio- DotaTate (Lutathera).

A carico della Radiofarmacia nelle tre sedi è previsto il piano di mantenimento e sviluppo che prevede:

- Mantenimento e sviluppo del Procedure Operative Standard e implementazione del Sistema di Assicurazione della Qualità (SAQ);
- Mantenimento delle specifiche degli ambienti di preparazione (radiofarmacie) e relativi controlli;
- Addestramento e formazione continua del personale coinvolto (TSRM, Infermieri, Farmacisti Ospedalieri);
- Analisi del rischio clinico; Introduzione di nuovi radiofarmaci registrati, innovativi o sperimentali, per uso diagnostico o terapeutico; Farmacovigilanza (radiofarmaco-vigilanza);
- Valutazione interazioni farmacologiche farmaco – radiofarmaco.

Sono inoltre attive le collaborazioni con la Fisica sanitaria (radioprotezione per operatori e pazienti, condivisione procedure radiofarmaci), con la Medicina Nucleare (redazione e condivisione di POS, studio interazioni farmacologiche, ricerca, studio di nuove procedure diagnostiche con radiofarmaci), con la Radioterapia: redazione e condivisione di POS, gestione del radiofarmaco recettoriale 177 Lutezio Lutathera nella terapia dei NET.

Per quanto concerne l'attività relativa alle funzioni di Assicurazione della Qualità dei radiofarmaci, la Radiofarmacia interviene garantendo il mantenimento e l'implementazione del Sistema di Assicurazione della Qualità (SAQ) previsto dalle Norme di Buona Preparazione dei radiofarmaci per Medicina Nucleare NBP-RF (I suppl F.U. XI ed. 30/03/2005); in particolare vengono applicate tutte le modalità previste dalla normativa per garantire, ai pazienti sottoposti ad indagini diagnostiche/terapeutiche, i requisiti di qualità, efficacia e sicurezza dei radiofarmaci.

Per quanto concerne l'attività relativa alla funzione di "Responsabile per il rilascio per l'uso clinico", la funzione in oggetto prevede precise responsabilità a carico del Farmacista, relativamente al rilascio per l'uso clinico di preparati medicinali radiofarmaceutici ai pazienti. Le funzioni di Responsabile per il rilascio per l'uso clinico sono previste sia per la parte di medicina nucleare convenzionale, diagnosi e terapia, che la parte dei radiofarmaci emettitori di positroni.

Volumi di attività Radiofarmacia

- Bach Record radiofarmaci tecneziati: 1.100 annui.
- Bach Record radiofarmaci P.E.T. uso interno IOV: 528 annui.
- Bach Record radiofarmaci P.E.T. distribuiti ad altri centri: 320 annui.
- Studio interazioni farmacologiche: 63 studi su DatScan annui.

Contributo per attività di Ricerca Clinica

Presso la farmacia dello IOV IRCCS è accentrata l'attività di gestione delle sperimentazioni cliniche in tutte le fasi del processo dall'approvvigionamento all'erogazione del farmaco al paziente, sia nel caso di medicinale allestito presso il laboratorio di galenica clinica, sia per la erogazione diretta al paziente di farmaci sperimentali orali. La Farmacia è nella delegation log infatti per tutte le attività che concernono la gestione del campione sperimentale, con particolare riferimento a logistica, resupply, apertura dei ciechi, erogazione terapie orali, allestimento terapie infusionali, gestione resi e scaduti, contabilizzazione, monitoraggi; partecipa attivamente agli *audit*, visite di inizio studio e site visit. Partecipa alla fattibilità locale coordinata dal Nucleo Ricerca Clinica e coordina la segreteria tecnico scientifica del Comitato Etico Sperimentazione Clinica, supportando quest'ultimo nell'iter di approvazione con particolare riferimento alla valutazione della scientificità e dell'eticità delle proposte di studio attraverso l'analisi degli aspetti scientifico-metodologici e la verifica dei requisiti etici. La Farmacia contribuisce inoltre allo sviluppo della ricerca clinica traslazionale sia nell'ambito dei farmaci sia nell'ambito dei dispositivi medici, attraverso contributi diretti e indiretti e partecipazione attiva in qualità di spe-

rimentare o di co-sperimentatore a studi clinici interventistici osservazionali retrospettivi/prospettici. Contribuisce all'IF dell'Istituto con lavori scientifici inerenti alle aree di ricerca di interesse: farmacologia, farmacocinetica, tecnologia farmaceutica, farmacoeconomia, farmacovigilanza. Partecipa a congressi scientifici attraverso contributi attivi (Abstract, poster, comunicazioni orali). Collabora con Università ed Enti Scientifici nello sviluppo di tesi, progetti sperimentali, formazione e tutoraggio per l'attività professionale.

Volumi di attività Sperimentale

La gestione degli studi clinici vede l'accesso in farmacia di circa 400 pazienti annui in terapia sperimentale orale e la produzione di terapie sperimentali infusionali per circa 600 pazienti annui.

Nella Tabella 1 sono riportati il numero di studi incidenti *Profit*, usi terapeutici nominali e *No Profit* attivati nel 2020 e nel 2021, suddivisi per unità operativa e per tipologia di studio.

Tabella 1

Reparto	Studi Profit		Usi Terapeutici Nominali		Studi No-Profit		TOTALE	
	2020	2021	2020	2021	2020	2021	2020	2021
Castelfranco ONCOEMATOLOGIA			1			1	1	1
CFV Oncologia 3				3		3	0	6
Oncologia del melanoma e dell'esofago	3		1		1	1	5	1
U.O.C. di Oncologia Medica 1	8	21	4	8	4	6	16	35
U.O.C. di Radioterapia						1	0	1
U.O.C. Oncologia Medica 2	12	8	6	13	2	3	20	24
							42	68

Nella tabella 2 è riportato il numero dei pazienti arruolati in sperimentazioni cliniche con farmaco fornito nel 2021 rispetto all'intero anno 2020, suddiviso per reparto e per tipologia di studio.

Tabella 2

Reparto	INCIDENZA PAZIENTI ARRUOLATI 2021			
	Studi profit	Uso Terapeutico Nominale	Studi No-Profit	Totale
Castelfranco ONCOEMATOLOGIA			1	1
CFV Oncologia 3		10	5	15
Oncologia del melanoma e dell'esofago			3	3
U.O.C. di Oncologia Medica 1	55	33	31	119
U.O.C. di Radioterapia			3	3
U.O.C. Oncologia Medica 2	17	53	8	78
Totale	72	96	51	219

Nella tabella 3 è riportata la prevalenza del 2021 rispetto al 2020.

Tabella 3

REPARTO	NUMERO PAZIENTI (Gennaio- 21 Dicembre 2021)				Totale complessivo	Totale anno 2020
	Studi profit	Uso Terapeutico Nominale	Studi No-Profit			
Castelfranco ONCOEMATOLOGIA		2	1		3	2
CFV Oncologia 3		21	6		27	2
Oncologia del melanoma e dell'esofago	64	8	23		95	148
U.O.C. di Oncologia Medica 1	293	72	115		480	426
U.O.C. di Radioterapia			3		3	0
U.O.C. Oncologia Medica 2	104	127	30		261	248
Unità Tumori Ereditari	1				1	2
TOTALE PAZIENTI	462	230	178		870	828

Gli studi prevalenti con pazienti attivi nel 2021 sono 200, rispetto ai 174 studi gestiti nel 2022.

Attività di segreteria del Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica

L'ufficio di segreteria tecnico scientifica del CESC ha sede presso la Farmacia.

Nel 2021 ha supportato il CESC, per quanto di competenza, per un totale di 163 studi clinici, 440 emendamenti e 276 usi terapeutici.

Nella Tabella 4 il dettaglio degli studi clinici per tipologia e finanziamento con data di prima valutazione nell'anno 2021.

Tabella 4

Tipologia di studio	Profit	No Profit	Totale	
	n.	n.	n.	% su tot
Interventistico con farmaco	60	21	81 (4 PU)	49%
Interventistico con dispositivo medico	0	0	0	0%
Interventistico senza farmaco e dispositivo	0	14	14	9%
Subtotale studi interventistici	60	35	95	58%
Osservazionale con farmaco	3	21	24	15%
Osservazionale con dispositivo medico	0	0	0	0%

Tracciabilità sperimentazioni

La farmacia svolge un ruolo chiave in tutte le fasi della sperimentazione garantendo la corretta tracciabilità del campione sperimentale:

- inserimento degli schemi di terapia dopo confronto con i clinici sui disegni di studio;

- elaborazione di istruzioni operative specifiche e procedure per la corretta gestione dei campioni sperimentali;
- gestione documentale mediante archivio informatico e fisico classificato per codice di studio assegnato ad ogni sperimentazione;
- generazione di report specifici da fornire durante i monitoraggi disposti dagli Sponsor/Promotori;
- monitoraggio temperature di conservazione;
- controllo scadenze mediante report di magazzino e smaltimenti in loco o presso gli Sponsor;
- archiviazione documentale a seguito di chiusura della sperimentazione, mediante archivi informatici per la rapida rintracciabilità in caso di *audit*.

La tracciabilità del campione sperimentale è garantita in ogni suo stato attraverso l'integrazione dei sistemi, nello specifico il gestionale contabile e la cartella clinica informatizzata. Il campione sperimentale viene identificato con le stesse modalità di un farmaco commerciale: il farmacista attribuisce, mediante la gestione di un database interno, tutte le informazioni necessarie per la codifica e movimentazione tramite il gestionale di magazzino. Sono quindi codificati:

- codice interno: codice identificativo univoco nel Sistema Contabile Integrato, gestionale di magazzino in uso;
- codice AIC: codice fittizio di 9 cifre, progressivo secondo ordine di arrivo di nuovi campioni sperimentali;
- codice fornitore: corrispondente allo Sponsor/Promotore della sperimentazione;
- tipologia di sperimentazione, sede della patologia, fase della sperimentazione, confezionamento.

Tutti i farmaci e dispositivi ricevuti dallo sponsor sono quindi caricati in depositi fisico e contabile separati. I locali sono attrezzati con armadi, colonne frigorifere e congelatori, dotati di sonda per il monitoraggio della temperatura; presente anche una sonda ambientale che controlla l'intero locale. Le sonde sono collegate ad un sistema di teleassistenza e settate in modo da rilevare la temperatura ogni 5 minuti e inoltrare immediatamente una segnalazione di escursione alla mail della farmacia e al tecnico per un tempestivo intervento.

Il contenuto di materiale sperimentale è evidenziato a mezzo di cartelli sulle ante, corredate di elenchi con i codici progressivi delle sperimentazioni per facilitare l'identificazione in fase di allestimento dei kit da erogare al paziente.

Il deposito contabile è integrato con la cartella clinica per l'assegnazione al paziente a seguito di prescrizione medica.

In occasione della validazione della terapia il farmacista ha quindi la possibilità di visualizzare dalla prescrizione del singolo paziente la giacenza di

magazzino corrispondente al farmaco prescritto, comprensivo di lotto e scadenza; ha la possibilità di indicare il numero identificativo di kit del campione sperimentale erogato; il sistema successivamente effettua in automatico lo scarico dal magazzino della quantità indicata.

Le informazioni tracciate nella cartella clinica sono solo parzialmente visibili ai clinici per garantire il mantenimento del cieco nel caso di sperimentazioni con placebo.

Le erogazioni vengono quindi trasmesse dalla cartella clinica al sistema gestionale che genera la fase 3 della somministrazione diretta di farmaci, sia nel caso di farmaci infusionali sia nel caso di orali. A seguito di una partizione e un sistema differenziato su causali specifiche, le informazioni relative ai farmaci sperimentali erogati vengono escluse dai flussi informativi sanitari regionali, ma consentono la tracciabilità anche dei farmaci commerciali eventualmente utilizzati che dovranno essere successivamente rimborsati dallo Sponsor/Promotore a seconda delle condizioni contrattuali della sperimentazione.

Un cruscotto strutturato consente di effettuare una connessione diretta alle diverse sorgenti dati (cartella clinica, gestionale contabile e gestionale per fase 3), fornendo tracciati contenenti le informazioni di *drug accountability*; tali tracciati sono stati approvati da tutti gli Sponsor di sperimentazioni *Profit* in sostituzione dei moduli cartacei previsti dai singoli *trials* clinici, permettendo una completa informatizzazione della tracciabilità dei farmaci erogati e resi alla farmacia, oltre ad una importante riduzione dei tempi e di errori nella compilazione manuale.

Le terapie infusionali sperimentali vengono allestite nel laboratorio di galenica sterile adiacente al magazzino dei campioni sperimentali, consentendo un minimo tempo di latenza dal prelievo dei farmaci alla preparazione delle terapie da somministrare.

Presso la farmacia è inoltre presente un ambulatorio dedicato ai pazienti in sperimentazione clinica con farmaci orali, presso il quale il farmacista svolge attività di informazione ed educazione dei pazienti ad ogni ciclo e in cui viene effettuata la contabilità del farmaco residuo e la valutazione della aderenza alla terapia in uno stretto rapporto con i clinici. Le informazioni relative al farmaco reso sono riportate in cartella e disponibile nei tracciati elaborati con gli strumenti informatici disponibili.

16. Risk Assessment dei Laboratori e Sperimentazioni Cliniche: aspetti normativi e considerazioni generali

E. Rossin, C. Donati

La gestione del Rischio Clinico in Sanità rappresenta l'insieme delle azioni messe in atto per migliorare la qualità delle prestazioni sanitarie garantendo sicurezza per i pazienti ed è una delle dimensioni della *Clinical Governance*, che ha lo scopo di favorire azioni che siano in grado di controllare i rischi, di promuovere e valorizzare il ruolo e la responsabilità dei professionisti e operatori sanitari per indurre i cambiamenti di sistema nella prospettiva del miglioramento continuo della qualità e della sicurezza delle cure.

Il sistema di approccio alla gestione del rischio clinico cambia il modo di interpretare l'errore all'origine dell'evento avverso, inteso come errore di sistema e non del singolo, e come opportunità di miglioramento.

La gestione del rischio però non può prescindere dalla gestione della qualità in Farmacia che si basa essenzialmente su tre strumenti: «**responsabilità, pianificazione e documentazione delle attività**» (Cit. NBP).

Affinché i processi funzionino nel modo corretto bisogna individuare le conoscenze necessarie per svolgere correttamente le attività che hanno un impatto sulla qualità e, allo stesso tempo, favorire la comprensione da parte degli operatori del proprio ruolo all'interno dell'organizzazione.

Gestire il rischio vuol dire agire nell'ottica di un miglioramento permanente e le competenze del personale rappresentano, in questo senso, un elemento chiave.

I Laboratori di Galenica Clinica, che si occupano in particolare dell'allestimento di farmaci galenici e sperimentali, si trovano sempre più spesso, anche a causa delle riorganizzazioni in corso delle aziende e delle reti ospedaliere, ad interfacciarsi con ambiti non sempre noti ed a intraprendere percorsi che hanno un notevole impatto sia dal punto di vista organizzativo che dal punto di vista di Responsabilità giuridiche.

Le Norme di Buona Preparazione (NBP) hanno valore di legge e sono pubblicate nella Farmacopea Ufficiale (FU), quindi è ad esse che il farmacista e l'infermiere preparatore si devono attenere.

Per sottolinearne l'importanza si richiama allo scopo un estratto dalla Farmacopea Ufficiale *Considerazioni etiche e guida nella preparazione di preparazioni farmaceutiche prive di autorizzazione*:

«Quando si prende in considerazione l'allestimento di una preparazione

farmaceutica priva di autorizzazione **viene adottato un adeguato livello di valutazione del rischio.**

La valutazione del rischio identifica:

- le criticità di differenti parametri (ad esempio, qualità delle sostanze attive, eccipienti e contenitori; schema del processo di preparazione; entità e significatività dei saggi; stabilità della preparazione) che possono influenzare la qualità della preparazione;
- il rischio che la preparazione può presentare per un determinato gruppo di pazienti.

Sulla base della valutazione del rischio, la persona responsabile della preparazione deve garantire, con un adeguato livello di sicurezza, che la preparazione farmaceutica, nel corso del suo periodo di validità, sia di una qualità appropriata, adeguata e adatta al suo scopo. Per stock di preparazioni, le condizioni di conservazione e il periodo di validità devono essere giustificati sulla base, ad esempio, di dati analitici o di un giudizio professionale che può essere basato su riferimenti di letteratura».

In tale contesto, quindi, la riduzione del rischio di errore deve prevedere l'individuazione e la rimozione delle cause profonde che l'hanno prodotto e la messa a punto di interventi correttivi/di miglioramento per la compressione dello stesso, utilizzando strumenti di analisi pluridimensionale del processo per la costruzione di sistemi sicuri e affidabili.

Ad ulteriore supporto la nuova versione della norma ISO 9001:2015 rende infatti la gestione dei rischi un requisito esplicito, calandolo in ogni parte del documento in modo da assicurare che le organizzazioni imparino a pensare secondo il *risk based thinking* fin dall'inizio.

Per tutti i processi aziendali diventa quindi indispensabile l'analisi dei rischi e delle opportunità in funzione di fattori e condizioni interne ed esterne che possono influire sul raggiungimento dei risultati attesi.

Gestire il rischio vuol dire anche agire per un miglioramento permanente e le competenze del personale rappresentano, in questo senso, un elemento chiave; l'obiettivo quindi di migliorare la pratica di gestione dei farmaci in sicurezza può essere perseguito sperimentando il sistema di *risk assessment*, al fine di aumentare la consapevolezza degli operatori rispetto al proprio lavoro e valutare gli eventuali ostacoli incontrati che, in alcuni casi, impediscono il raggiungimento di una performance ottimale.

Si richiamano infine alcuni punti salienti delle dichiarazioni europee della farmacia ospedaliera che nel rappresentare la professione possono aiutare ad ottenere risultati migliori per i pazienti e individuabili al seguente link: https://statements.eahp.eu/statements/final-statements#final_statement-block_1-4.



Adesso focalizzando l'attenzione nelle varie sezioni e alcuni aspetti salienti nelle sezioni stesse abbiamo:

Sezione 5 https://statements.eahp.eu/statements/final-statements#final_statement-block_1-4

Sicurezza del paziente e garanzia di qualità

Section 5

* Patient Safety and Quality Assurance

Statement 5.1

"The "seven rights" (the right patient, right medicine, right dose, right route, right time, right information and right documentation) should be fulfilled in all medicines-related activities in the hospital."

This is not an exhaustive list of 'rights' and with the increase in use of personalised medicines the 'right patient' has an additional meaning beyond just identification of the individual, it is also now whether the medicine is genetically appropriate for that individual patient

Statement 5.2

"Hospital pharmacists should ensure the development of appropriate quality assurance strategies for medicines use processes to detect errors and identify priorities for improvement."

Statement 5.3

"Hospital pharmacists should ensure their hospitals seek review of their medicines use processes by an external quality assessment accreditation programme, and act on reports to improve the quality and safety of these processes."

Statement 5.4

"Hospital pharmacists should ensure the reporting of adverse drug reactions and medication errors to regional or national pharmacovigilance programmes or patient safety programmes."

Statement 5.5

"Hospital pharmacists should help to decrease the risk of medication errors by disseminating evidence-based approaches to error reduction including computerised decision support."

Statement 5.6

"Hospital pharmacists should identify high-risk medicines and ensure appropriate procedures are implemented in procurement, prescribing, preparing, dispensing, administration and monitoring processes to minimise risk."

Statement 5.7

"Hospital pharmacists should ensure that the medicines administration process is designed such that transcription steps between the original prescription and the medicines administration record are eliminated."

Statement 5.8

"Hospital pharmacists should ensure accurate recording of all allergy and other relevant medicine-related information in the patient's health record. This information should be accessible and evaluated prior to prescription and administration of medicines."

Ensuring there is comprehensive recording of allergies is a responsibility of all professionals within the multidisciplinary team. Hospital pharmacists should share this responsibility where there is no allergy record for a patient.

Statement 5.9

"Hospital pharmacists should ensure that the information needed for safe medicines use, including both preparation and administration, is accessible at the point of care."

Statement 5.10

"Hospital pharmacists should ensure that medicines stored throughout the hospital are packaged and labelled so to assure identification, maintain integrity until immediately prior to use and permit correct administration."

Statement 5.11

"Hospital pharmacists should support and implement systems that allow traceability of all medicines dispensed by the pharmacy."

Dichiarazione 5.2

«I farmacisti ospedalieri dovrebbero garantire lo sviluppo di strategie di garanzia della qualità appropriate per i farmaci che utilizzano i processi **per rilevare gli errori e identificare le priorità di miglioramento**».

Produzione e Compounding

Section 3

Production and Compounding

Statement 3.1

"Before pharmacy manufacture or preparation of a medicine, the hospital pharmacist should ascertain whether there is a suitable commercially available pharmaceutical equivalent, and if necessary, discuss the rationale for this decision with the relevant stakeholders."

Statement 3.2

"Medicines that require manufacture or compounding must be produced by a hospital pharmacy, or outsourced under the responsibility of the hospital pharmacist."

Statement 3.3

"Before making a pharmacy preparation, the hospital pharmacist must undertake a risk assessment to determine the best practice quality requirements. These must consider premises, equipment, pharmaceutical knowledge and labelling."

Statement 3.4

"Hospital pharmacists must ensure that an appropriate system for quality control, quality assurance and traceability is in place for pharmacy prepared and compounded medicines."

Statement 3.5

"Hazardous medicines should be prepared under appropriate conditions to minimise the risk of contaminating the product and exposing hospital personnel, patients and the environment to harm"

To achieve this there will need to be a multidisciplinary risk assessment of the hazardous medicines to determine where and how it is best prepared.

Statement 3.6

"When the reconstitution or mixing of medicines takes place in a patient care area, a hospital pharmacist should approve written procedures that ensure staff involved in these procedures are appropriately trained"

Among healthcare professionals the hospital pharmacist is in the best position, because of their expertise in formulation, to advise on reconstitution or mixing of medicines. It is critical that any healthcare professional undertaking these tasks is competent.

Dichiarazione 3.1

«Prima della produzione in farmacia o della preparazione di un medicinale, il farmacista ospedaliero dovrebbe accertarsi se esiste un equivalente farmaceutico disponibile in commercio idoneo e, se necessario, discutere la motivazione di questa decisione con le parti interessate».

Dichiarazione 3.3

«Prima di preparare una farmacia, il farmacista ospedaliero deve intraprendere una **valutazione del rischio** per determinare i requisiti di qualità delle

migliori pratiche. Questi devono considerare i locali, le attrezzature, le conoscenze farmaceutiche e l'etichettatura».

Dichiarazione 3.4

«I farmacisti ospedalieri devono garantire che sia in atto un sistema appropriato per il **controllo della qualità, la garanzia della qualità** e la tracciabilità per i farmaci preparati e preparati in farmacia».

Sezione 6 https://statements.eahp.eu/statements/final-statements#final_statement-block_1-4

Istruzione e Ricerca



Section 6
Education and Research

Statement 6.1
"Undergraduate pharmacy curricula should include an introduction to hospital pharmacy practice. The role of hospital pharmacists should be promoted in the curricula of other health professionals."

Statement 6.2
"All those involved in medicines use processes must be able to demonstrate their competency in their roles. Hospital pharmacists should participate in the development of European-wide competency frameworks to ensure standards of best practice are met."

Statement 6.3
"A European-wide framework for initial post graduate education and training in hospital pharmacy with an assessment of individual competence is essential. In addition, hospital pharmacists should engage in relevant educational opportunities at all stages of their career."

Statement 6.4
"Hospital pharmacists should actively engage in and publish research, particularly on hospital pharmacy practice. Research methods should be part of undergraduate and postgraduate training programmes for hospital pharmacists."

Statement 6.5
"Hospital pharmacists should be actively involved in clinical trials of medicines."

Dichiarazione 6.5

«I farmacisti ospedalieri dovrebbero essere **attivamente coinvolti nelle sperimentazioni cliniche** dei medicinali».

Statement 6.5

Section 6

"Hospital pharmacists should be actively involved in clinical trials of medicines."

What does it mean for patients? Patients can contribute to the development of new drugs by providing their informed consent to participate in a trial; testing of new medicines under the supervision of the principal investigator and a hospital pharmacist, who checks the quality and safety of the products. The hospital pharmacist is responsible for the preparation and distribution of these investigational medicines.

What does it mean for healthcare professionals? Hospital pharmacists can be relied on to establish safe procedures and protocols to comply with legislation concerning the use of the investigational medicines and their management.

What does it mean for Hospital Pharmacists? Hospital pharmacists should actively participate in the management of clinical trials and be responsible for the accountability, the preparation and the distribution of the investigational medicines.

Sono diversi i fattori che influenzano il rischio nei Laboratori di Galenica On-cologica e per i quali può essere strategica una valutazione di *risk assessment*.

Nel campo delle sperimentazioni cliniche, ed in particolare della gestione del farmaco sperimentale sussistono per esempio vari aspetti che rendono il processo più complicato rispetto a quello della pratica clinica (mancanza di informazioni sui farmaci, confezioni poco differenziate, procedure richieste spesso complesse e ridondanti).

In questo campo può essere molto importante analizzare i rischi e ipotizza-re soluzioni finalizzate potenziare i punti più deboli, purtroppo però il campo di azione del farmacista in questo contesto è limitato alle possibili variazioni delle procedure interne ma non riesce quasi mai a indirizzare modifiche alle procedure richieste dal promotore.

Un altro aspetto rilevante nei laboratori di galenica è l'aspetto microbiologico dei preparati.

Le variabili che impattano sulla qualità delle produzioni allestite sono molteplici e sono sia di carattere tecnico, sia organizzativo che strutturale. L'organizzazione di un efficace ed efficiente sistema di gestione, che garantisca il controllo continuo e la tracciabilità del lavoro svolto, risponde all'esigenza fondamentale di salvaguardare la salute del paziente ed anche dell'operatore che allestisce.

Solamente una visione di sistema nel quale il Farmacista svolge un ruolo proattivo e consapevole permette all'organizzazione sanitaria di valutare la qualità del processo di preparazione, fornendo indicazioni a: Farmacista, Medico prescrittore, Direzione Sanitaria Aziendale e alle altre parti interessate della qualità dei prodotti allestiti e distribuiti.

L'applicazione puntuale delle NBP è sempre più determinante anche in considerazione della crescente attenzione alla centralizzazione degli allesti-

menti nell'ottica dell'efficientamento dei processi, del contenimento dei costi e della gestione dei rischi. In merito alla gestione dei rischi che come già esposto è un elemento richiesto dai diversi modelli di certificazione ed accreditamento.

L'allestimento di prodotti sterili richiede speciali **tecniche per minimizzare il rischio di contaminazione da agenti microbici, pirogeni o particelle**. A garanzia della qualità, in questo tipo di preparazione, occorre non solo attenersi rigorosamente a procedure e metodi di lavoro accuratamente definiti e convalidati, ma anche prestare particolare attenzione ai locali di allestimento, alle abilità e ai comportamenti del personale coinvolto.

Nei Laboratori di Galenica è auspicabile quindi un *Self Assessment* rispetto alle Norme di Buona Preparazione (NBP) dove tra gli strumenti siano previste "Linee guida, buone pratiche, raccomandazioni (esempio, nel caso dell'oncologica la Raccomandazione Ministeriale N. 14 "Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici", *check list* ed altri strumenti per la sicurezza" e standard di società scientifiche come gli Standard Tecnici di Galenica Oncologica - Area Oncologica Nazionale della SIFO 2012-2016.

In alcune realtà italiane, dove si è già condotto un progetto operativo multidisciplinare riguardo alla gestione e riduzione del rischio clinico in Onco-Ematologia, si sono potuti raggiungere in modo oggettivo alcuni obiettivi, quali:

- sviluppare la conformità ai requisiti ISO 9001:2015 e dell'accreditamento in merito alla gestione di rischi operativi;
- applicare un approccio metodologico per condurre un self-assessment in merito all'applicazione delle NPB e valutarne la sostenibilità operativa;
- identificare le aree prioritarie di miglioramento sulle quali sviluppare azioni e/o prassi condivise per la riduzione del rischio.

Questo ha permesso per esempio di **identificare gli ambiti prioritari di intervento**, spesso già noti ai professionisti interessati nel processo, ma con una visione sistemica nell'ambito dell'istituzione. Le priorità di intervento hanno riguardato: le qualifiche, competenze e responsabilità; le procedure e istruzioni, le apparecchiature, i controlli periodici ambientali; le istruzioni, i controlli; il trasporto; le procedure in caso di Emergenza tecnologica; la ricezione e presa in carico nel reparto di cura; le autoispezioni.

La finalità del lavoro non è stata quella di costituire le premesse per fare confronti tra le strutture ma quella di fornire una visione d'insieme dei risultati nell'ambito dell'organizzazione al fine di avere una "fotografia partecipata" poiché emersa dal team di lavoro multiprofessionale. Peraltro l'esperienza potrebbe essere sviluppata in diversi contesti regionali e/o nazionali e po-

trebbe fornire indicazioni utili in merito alle tematiche prioritarie di intervento comuni a più organizzazioni al fine di definire/codificare univoche modalità di risposta efficaci e sostenibili.

Di seguito vengono inserite due slide esemplificative di rappresentazione sia schematica che grafica di un *Self Assessment* che è stato eseguito in una struttura-laboratorio tipo, che ha permesso di impostare le azioni correttive e di miglioramento, sulla base dei punti e delle rilevazioni che risultavano inferiori alla media come valutazione.

Gli esiti dell'assessment

Media complessiva: 3,6

Macro requisiti	Media
1. GESTIONE DELLA QUALITA' IN FARMACIA	3,9
2. PERSONALE	3,5
3. LABORATORIO E ATTREZZATURE	3,3
4. DOCUMENTAZIONE IN FARMACIA	4,0
5. MATERIE PRIME	4,0
6. OPERAZIONI DI PREPARAZIONE	3,2
7. CONTROLLO DI QUALITA' DEL PREPARATO	3,7
8. CONFEZIONAMENTO ED ETICHETTATURA	4,0
9. RICONCILIAZIONE, DISTRIBUZIONE E CONSEGNA	3,4
10. OPERAZIONI DI CHIUSURA	4,0
11. STABILITA' DEL PREPARATO	4,0
12. ASPETTI MICROBIOLOGICI DEI PREPARATI	3,5
13. SOFTWARE DI PRESCRIZIONE E FORMULAZIONE	4,0
14. CONTRATTI ESTERNI	No
15. AUTOISPEZIONI	2,0
16. RECLAMI E DIFETTI	4,0
	3,6

In testo rosso i macro-requisiti prioritari (inferiori alla media)

Gli esiti dell'assessment

Media complessiva: 3,6



La possibilità di inserire questa testimonianza nel presente Manuale di Alta Specializzazione in Sperimentazione Clinica costituisce l'evidenza di come ci si possa allineare alla buona prassi organizzativa nell'ottica di garantire la qualità e la sicurezza delle cure e definire le responsabilità dell'articolato team multidisciplinare che dovrà operare per il paziente nel pieno rispetto del principio dell'affidamento, ovvero sia dell'affidamento legittimo che ciascun membro del gruppo presta con riferimento alla diligente e competente prestazione degli altri.

Riferimenti normativi

- Farmacopea Ufficiale edizione vigente e relativi aggiornamenti.
- Norma ISO 9001:2015.
- Raccomandazioni Ministeriali relative ai farmaci.
- Standard Tecnici di Galenica Oncologica - Area Oncologica Nazionale della SIFO 2012-2016.

Modulo II: Farmacista Ricercatore

Prefazione

A cura dei Tutor Scientifici A. Filippelli, C. Polidori, P. Abrate,
M.E. Faggiano, B. Meini, A. Costantin, B. Rebesco

Il Regolamento (EU) n. 536/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano è entrato in vigore il 31 gennaio 2022. Ora è il momento di riempirlo di contenuti, di rendere aderente la realtà della Ricerca Clinica in Italia ad esso e, viceversa, di riconoscere e motivare le criticità in esso contenute in maniera che questa transizione sia il più possibile semplice e utile al nostro Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

In questo contesto diventa importantissimo adeguarsi in fretta e, come sempre, la SIFO ha percorso i tempi e – coinvolgendo tante personalità del mondo della ricerca clinica in Italia – ha permesso la realizzazione di questo modulo all'interno del manuale che senz'altro aiuterà il farmacista ospedaliero e dei servizi farmaceutici territoriali a transitare verso la figura “nuova”, almeno per il panorama scientifico italiano, del farmacista ricercatore.

L'obiettivo principale del regolamento è garantire la sicurezza di chi partecipa a sperimentazioni cliniche in un contesto di armonizzazione delle procedure delle stesse in Europa. Chi più del farmacista, dunque, da sempre coinvolto nella promozione dell'appropriatezza prescrittiva, dell'aderenza terapeutica, della farmacovigilanza, della farmacoeconomia, ecc. può farsi promotore di studi clinici sistematizzando i cosiddetti Real World Data (RWD)?

L'*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, definisce i RWD come caratterizzati dal fatto «che vengono raccolti fuori dagli studi clinici controllati interventistici tradizionali nelle circostanze di vita reale». Tra le varie fonti di RWD vengono inclusi i flussi della farmaceutica territoriale; le prestazioni di assistenza farmaceutica in distribuzione diretta; i registri di monitoraggio AIFA dei farmaci innovativi e/o a elevato costo; le schede di dimissione ospedaliera; gli accessi in pronto soccorso; le prestazioni ambulatoriali; le *surveys* ISTAT e dell'Istituto Superiore di Sanità e fonti non istituzionali. Raccogliendo i RWD si dà vita alla *Real World Evidence* (RWE) che non si contrappone, ma completa la *Evidence Based Medicine* (EBM).

I registri di monitoraggio AIFA rappresentano un esempio importante di fonte di RWD/RWE. Negli anni, infatti, essi hanno assunto una duplice valenza diventando non solo strumento di appropriatezza prescrittiva, ma anche strumento regolatorio ed economico, rappresentando una rivoluzione metodologica nella rimborsabilità dei nuovi farmaci da parte del SSN: permettono di valutare per quel dato farmaco l'*effectiveness* (efficacia reale), ne rendono

possibile il confronto con l'*efficacy* riscontrata durante gli studi registrativi e consentono di valutare l'*efficiency* di quel trattamento, ponendo l'attenzione anche su valutazioni di costo/efficacia necessari per garantire la sostenibilità. Le possibilità che il farmacista possa ricercare in quest'ambito risultati di tipo farmacoeconomico sono molte e utili alle azioni messe in atto dalle strutture regolatorie.

Anche l'analisi dei flussi delle segnalazioni di sospetta reazione avversa a un farmaco (ADR) genera RWD/RWE e anche questo è un campo che può e deve aggiornarsi. È essenziale infatti che il "segnale" di rischio per un particolare trattamento non derivi solo e soltanto dalle segnalazioni spontanee raccolte nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, ma che possa venire da un'attenta analisi dei dati derivanti dai tanti flussi amministrativi che ogni giorno vengono raccolti, approfittando delle possibilità che la Missione 6 del PNRR, dedicata alle misure sulla salute, "Reti di prossimità, strutture e telemedicina per l'assistenza sanitaria territoriale", sta offrendo anche ai farmacisti del SSN. Le attività di farmacovigilanza, infatti, hanno lo scopo di valutare il rapporto rischio/beneficio di quel farmaco nella popolazione generale, dopo la sua immissione in commercio e se tale rapporto sia variato nel tempo; individuare l'esistenza di fattori di rischio predisponenti la comparsa di ADR; stimare l'incidenza delle ADR già note e/o rare; migliorare la conoscenza sulle ADR e comunicare le informazioni sia agli operatori sanitari sia ai cittadini. Il Farmacista del SSN, pertanto, può intervenire, migliorando quali-quantitativamente la segnalazione di ADR, come promotore di studi *ad hoc* per la posizione privilegiata che occupa sia in distribuzione diretta all'interfaccia con i pazienti sia nelle strutture ospedaliere interagendo con gli professionisti sanitari.

Del resto, gli studi registrativi portano in sé diversi *bias* di valutazione del farmaco. La popolazione selezionata non è sempre rappresentativa della popolazione generale sia perché alcuni gruppi vengono generalmente esclusi (donne, bambini, anziani ecc.) sia per una questione di ridotta numerosità campionaria. Per questo i RWD, raccolti solo dopo l'immissione in commercio di un farmaco, quando questo verrà utilizzato dalla popolazione generale, potranno essere una fonte essenziale di ricerca clinica.

Inoltre, l'emergenza sanitaria da Covid-19 ha reso necessario ripensare l'organizzazione del SSN, per cui ha avuto forte impulso la telemedicina e l'uso di strumenti di sanità digitale. Sono stati quindi condotti degli RWD per ricerche post-marketing, o con *outcome* clinici, utilizzando alcuni strumenti digitali (anche indossabili) per la registrazione e l'archiviazione dei dati del paziente e successiva possibilità di integrazione e collegamento ai vari database. Con questi presupposti sarà possibile per il Farmacista Ricercatore sviluppare

studi clinici decentralizzati (*Decentralized Clinical Trial* – DCT) con il coinvolgimento anche dei medici di medicina generale.

Il compito del Farmacista Ricercatore, nell'interfacciarsi con tutte queste fonti, sarà quello di saper analizzare le tante fonti e contribuire a disegnare uno studio clinico allo scopo di ottenere RWE utili a migliorare la pratica clinico-terapeutica per un sempre più efficace uso dei medicinali e per una corretta *governance* farmaceutica.

Nel corso degli ultimi vent'anni la formazione dello specializzando in Farmacia Ospedaliera ha subito costanti cambiamenti che hanno permesso di delineare, tra le altre, la potenzialità dello specializzando quale futuro farmacista Ricercatore.

Tra le molteplici aree di competenza del farmacista ospedaliero, la ricerca, in particolare clinica, occupa un ruolo consolidato e necessita di costante apporto di risorse e innovazione nell'ambito della formazione specialistica.

L'attuale percorso formativo specialistico in Farmacia Ospedaliera muove da una iniziale formazione di base degli specializzandi sulla organizzazione gestionale e funzionale ospedaliera e dei servizi farmaceutici territoriali, passa attraverso insegnamenti strutturati e professionalizzanti che permettono loro di accedere alla farmacia clinica, per poi approdare definitivamente all'area clinica nella quale maturare la capacità di interazione con i diversi professionisti sanitari al fine di acquisire la capacità di pianificare, in autonomia, valutazioni critiche e analisi di dati predisponendoli per la pubblicazione scientifica.

La formazione specialistica in ambito clinico viene sviluppata trasversalmente nell'intero percorso formativo allo scopo di fare acquisire allo specializzando la consapevolezza della responsabilità che dovrà assumere, in sinergia con gli altri sanitari, per quanto di competenza, sulla appropriatezza del trattamento farmacologico dei pazienti e nel monitoraggio terapeutico utile all'adeguamento posologico finalizzato al miglioramento della qualità della terapia. Le competenze in questo ambito sono acquisibili attraverso insegnamenti che affrontano i principali ambiti clinico terapeutici delle patologie più diffuse, i relativi dati diagnostici di laboratorio, la biofarmaceutica e farmacocinetica, la farmacoterapia, farmacogenetica e la biostatistica. La conseguente ricaduta in termini di assistenza farmaceutica dei pazienti, comporta l'acquisizione di competenze di comunicazione e interazione personale al fine di potere effettuare una corretta efficace anamnesi farmacologica identificando la reale necessità del paziente di informazione sul farmaco.

Nel contesto della formazione in ambito clinico, appare imprescindibile l'acquisizione delle competenze di farmacoepidemiologia ed analisi dei consumi orientate al monitoraggio delle prescrizioni in termini di appropriatezza e analisi dei dati di consumo in termini clinico-epidemiologici, finalizzati an-

che alla definizione del budget dei reparti ospedalieri e dei medici di medicina generale.

Lo sviluppo sinergico delle discipline formative è finalizzato a porre le basi per affrontare l'acquisizione di competenze per la realizzazione della sperimentazione clinica dei medicinali e dei dispositivi medici, quali la metodologia di sperimentazione valutazione e autorizzazione dei protocolli di ricerca clinica in un contesto di applicazione delle norme di buona pratica clinica.

L'acquisizione di competenze nella valutazione economica dell'uso razionale di farmaci e dispositivi medici e dei principi di *Health Technology Assesment*, associata a quella *Risk Assesment*, rappresenta un'altra importante risorsa nella formazione clinica. In particolare, nell'ambito della gestione del Rischio clinico, il farmacista svolge un ruolo indispensabile nel riconoscimento, prevenzione e monitoraggio degli errori in terapia, in quanto formato alla analisi preventiva e retrospettiva delle tipologie di errore e delle conseguenze.

Il quadro formativo sin qui delineato testimonia la potenzialità del farmacista specialista nell'attuare attività di ricerca di fatto istituzionalmente prevista dal piano formativo della Scuola di specializzazione in farmacia Ospedaliera.

La vasta formazione in ambito clinico è finalizzata alla maturazione da parte degli specializzandi della consapevolezza che in ogni passaggio professionale è possibile qualificare il proprio intervento assistenziale attraverso un percorso di valutazione interdisciplinare e condiviso con altri operatori sanitari delle situazioni affrontate, dal quale possa emergere non soltanto l'ipotesi ma la necessità di partecipare a programmi e progetti di ricerca finalizzati. In sintesi, il percorso formativo clinico assistenziale è finalizzato alla creazione di una mentalità scientifica finalizzata alla ricerca clinica, quale linea di indirizzo per il miglioramento costante della gestione del paziente, della valutazione della sicurezza ed efficacia dei medicinali e della qualità delle attività di farmacoepidemiologia e di farmacoeconomia.

1. Il punto di vista delle Scuole di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera sul Farmacista Ricercatore, potenzialità e prospettive: dati ed indicatori di *performance* nella Farmacia Clinica

N. Realdon, C. Cifani, F. Bartolini, G. Scroccaro

Nel corso degli ultimi vent'anni la formazione dello specializzando in Farmacia Ospedaliera ha subito costanti cambiamenti che hanno permesso di delineare, tra le altre, la potenzialità dello specializzando quale futuro farmacista Ricercatore.

Tra le molteplici aree di competenza del farmacista ospedaliero, la ricerca, in particolare clinica, occupa un ruolo consolidato e necessita di costante apporto di risorse e innovazione nell'ambito della formazione specialistica.

L'attuale percorso formativo specialistico in Farmacia Ospedaliera muove da una iniziale formazione di base degli specializzandi sulla organizzazione gestionale e funzionale ospedaliera e dei servizi farmaceutici territoriali, passa attraverso insegnamenti strutturati e professionalizzanti che permettono loro di accedere alla farmacia clinica, per poi approdare definitivamente all'area clinica nella quale maturare la capacità di interazione con i diversi professionisti sanitari al fine di acquisire la capacità di pianificare, in autonomia, valutazioni critiche e analisi di dati predisponendoli per la pubblicazione scientifica.

La formazione specialistica in ambito clinico viene sviluppata trasversalmente nell'intero percorso formativo allo scopo di fare acquisire allo specializzando la consapevolezza della responsabilità che dovrà assumere, in sinergia con gli altri sanitari, per quanto di competenza, sulla appropriatezza del trattamento farmacologico dei pazienti e nel monitoraggio terapeutico utile all'adeguamento posologico finalizzato al miglioramento della qualità della terapia. Le competenze in questo ambito sono acquisibili attraverso insegnamenti che affrontano i principali ambiti clinico terapeutici delle patologie più diffuse, i relativi dati diagnostici di laboratorio, la biofarmaceutica e farmacocinetica, la farmacoterapia, farmacogenetica e la biostatistica. La conseguente ricaduta in termini di assistenza farmaceutica dei pazienti, comporta l'acquisizione di competenze di comunicazione e interazione personale al fine di potere effettuare una corretta efficace anamnesi farmacologica identificando la reale necessità del paziente di informazione sul farmaco.

Nel contesto della formazione in ambito clinico, appare imprescindibile

l'acquisizione delle competenze di farmacoepidemiologia ed analisi dei consumi orientate al monitoraggio delle prescrizioni in termini di appropriatezza e analisi dei dati di consumo in termini clinico-epidemiologici, finalizzati anche alla definizione del budget dei reparti ospedalieri e dei medici di medicina generale.

Lo sviluppo sinergico delle discipline formative è finalizzato a porre le basi per affrontare l'acquisizione di competenze per la realizzazione della sperimentazione clinica dei medicinali e dei dispositivi medici, quali la metodologia di sperimentazione valutazione e autorizzazione dei protocolli di ricerca clinica in un contesto di applicazione delle norme di buona pratica clinica.

L'acquisizione di competenze nella valutazione economica dell'uso razionale di farmaci e dispositivi medici e dei principi di *Health Technology Assessment*, associata a quella *Risk Assessment*, rappresenta un'altra importante risorsa nella formazione clinica. In particolare, nell'ambito della gestione del Rischio clinico, il farmacista svolge un ruolo indispensabile nel riconoscimento, prevenzione e monitoraggio degli errori in terapia, in quanto formato alla analisi preventiva e retrospettiva delle tipologie di errore e delle conseguenze.

Il quadro formativo sin qui delineato testimonia la potenzialità del farmacista specialista nell'attuare attività di ricerca di fatto istituzionalmente prevista dal piano formativo della Scuola di specializzazione in farmacia Ospedaliera.

La vasta formazione in ambito clinico è finalizzata alla maturazione da parte degli specializzandi della consapevolezza che in ogni passaggio professionale è possibile qualificare il proprio intervento assistenziale attraverso un percorso di valutazione interdisciplinare e condiviso con altri operatori sanitari delle situazioni affrontate, dal quale possa emergere non soltanto l'ipotesi ma la necessità di partecipare a programmi e progetti di ricerca finalizzati. In sintesi, il percorso formativo clinico assistenziale è finalizzato alla creazione di una mentalità scientifica finalizzata alla ricerca clinica, quale linea di indirizzo per il miglioramento costante della gestione del paziente, della valutazione della sicurezza ed efficacia dei medicinali e della qualità delle attività di farmacoepidemiologia e di farmacoconomia.

Creare una cultura comune e condivisa tra le diverse professionalità sanitarie resta da sempre un principio fondamentale che si inserisce tra le varie attività del Sistema Sanitario Nazionale.

Risulta quanto meno opportuno se non indispensabile, che, alla luce della nuova condizione del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), il percorso di formazione del farmacista SSN preveda percorsi professionali specifici che permettano l'acquisizione di una competenza settoriale e specialistica tale da offrire, in ogni settore, un altissimo grado di professionalità.

A tal proposito vengono e devono essere create nuove esperienze, nuovi percorsi professionali ma soprattutto esperienze strategiche per il futuro, dove va superato il concetto del farmacista che si occupa contestualmente di più settori e si rafforza invece la specializzazione su aree specifiche. Formazione continua e progetti innovativi mettono al centro il farmacista, altamente formato grazie a nuovi percorsi professionalizzanti, in grado di formare gruppi multidisciplinari volti allo sviluppo di nuovi progetti innovativi all'interno delle aziende sanitarie.

Tra questi settori troviamo l'interpretazione dei dati, il monitoraggio, la valutazione degli esiti e quindi le valutazioni su come impattano, nel processo assistenziale, le varie tecnologie sanitarie (dai farmaci ai dispositivi medici). Non basta più la semplice valutazione dell'utilizzo dei vari beni sanitari ma occorre analizzare in modo approfondito dati ed esiti, ed in questo processo il farmacista SSN dovrà porsi al centro, come un punto di riferimento.

Il farmacista, per fare ciò, deve specializzarsi sempre di più sui vari settori di specifica competenza. Nasce proprio da questa ambizione la necessità di istituire percorsi formativi e conseguenti progetti da concretizzare a carattere nazionale o quantomeno regionale.

L'alta specializzazione derivante dalle diverse realtà nazionali e regionali, attraverso un percorso comunicativo e di condivisione dei differenti settori trattati, permette, attraverso questa rete di esperienze, di ottenere un valore unitario di cui ogni Regione può avvalersi.

Il tutto idealmente va così a generare delle strutture interne con personale dedicato, anche esterno e/o privato.

Si è inteso quindi costruire da un lato un percorso di formazione specifico e dall'altro lo sviluppo di un progetto dove concretizzare ciò che il Servizio Sanitario Nazionale chiede, ovvero il farmacista formato per coordinare questo processo rivoluzionario di crescita.

Un'iniziale occasione formativa e di confronto tra le Regioni c'è stata grazie ai due Corsi Teorico-pratici tenutesi ad Assisi nel 2020 e nel 2021, dove sono state coinvolte le figure professionali al centro dell'assistenza rivolta al paziente e in cui sono state poste le basi per il progetto di appropriatezza prescrittiva e aderenza terapeutica.

È stato proposto un percorso con al centro il monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva, coinvolgendo ai due Corsi Teorico-pratici tenutesi ad Assisi i massimi esperti a livello nazionale del settore, con l'obiettivo, in futuro, di andare oltre il monitoraggio dei soli farmaci, ovvero misurando la performance di tutte le tecnologie sanitarie.

L'idea del Corso Teorico-Pratico della Farmacia Clinica ha voluto creare un'occasione preziosa di confronto tra i farmacisti SSN (SIFO) e le Regioni,

attraverso lo scambio di esperienze e l'elaborazione di proposte, al fine di individuare indicatori di performance validi e fruibili a livello nazionale.

Appropriatezza prescrittiva e aderenza terapeutica sono indispensabili per la sicurezza e l'efficacia dei trattamenti farmacologici, determinandone un'efficiente allocazione delle risorse del Servizio Sanitario Nazionale. L'idea e la realizzazione del corso teorico-pratico di Assisi, è nato proprio dall'esigenza di individuare ed analizzare dati ed indicatori di performance nella Farmacia Clinica, scoprendo un percorso condiviso e realizzabile a livello nazionale. Qualsiasi monitoraggio del consumo di medicinali non può prescindere dall'analisi dei profili di appropriatezza d'uso, attraverso l'individuazione di indicatori idonei a sintetizzare le scelte prescrittive del medico e le modalità di utilizzo del farmaco da parte del paziente.

Gli indicatori di appropriatezza prescrittiva sono elementi specifici e misurabili della pratica clinica, sviluppati sulla base di solide evidenze scientifiche ed impiegati come unità di misurazione della qualità dell'assistenza. Tra gli indicatori di aderenza delle modalità prescrittive sono inclusi quelli relativi alle modalità d'uso ed alle indicazioni terapeutiche dei farmaci. Essi sono volti ad identificare come inappropriato un uso dei farmaci effettuato al di fuori delle raccomandazioni per cui ne è stata sperimentata l'efficacia o concessa la rimborsabilità, in modo da apportarne un cambio di prospettiva nella misurazione e valutazione dell'appropriatezza prescrittiva rispetto agli indicatori di consumo. Per tale motivo è indispensabile un approccio basato sul Real World Evidence (RWE) e Health Technology Assessment (HTA) dove il dato sanitario è protagonista della nuova *governance* farmaceutica.

Una prescrizione farmacologica può essere considerata appropriata se effettuata all'interno delle indicazioni cliniche, per le quali il farmaco è stato dimostrato essere efficace e, più in generale, all'interno delle indicazioni d'uso (dose e durata del trattamento), così da evitare sovrautilizzo e mancata aderenza terapeutica, soprattutto nei pazienti anziani e/o sottoposti a politerapia. Attualmente esistono diversi strumenti per il governo dell'appropriatezza prescrittiva:

- Applicazione degli accordi negoziali (*Managed Entry Agreements*);
- I Registri di monitoraggio dei farmaci;
- I Piani Terapeutici e relativi strumenti gestionali (piattaforme informatiche);
- Note AIFA sull'uso appropriato dei farmaci;
- Informazione e formazione (medici prescrittori, pazienti);
- Elaborazioni di dati e di indicatori;
- *Audit* sistematici con i prescrittori.

In questo panorama la figura del farmacista SSN è centrale nel monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva attraverso la ricerca di dati solidi, fruibili e

confrontabili che oggi rappresentano uno strumento chiave nella pianificazione dell'assistenza sanitaria.

Specializzarsi su settori specifici, questo deve fare il farmacista, con l'ausilio di un team multidisciplinare, in modo da poter entrare nel mondo del monitoraggio dell'appropriatezza e nella valutazione degli esiti. È necessaria anche una stretta collaborazione con il personale informatico, imprescindibile per una corretta elaborazione dei dati, ma anche professionisti con competenze statistiche e clinici per condividere l'interpretazione del dato.

Durante i due corsi tenutesi ad Assisi è stato sviluppato e condiviso un modello per l'analisi e la gestione dell'appropriatezza prescrittiva. È stato definito un progetto che porti all'attivazione di un ciclo di valutazione dei dati e la definizione di interventi volti a favorire l'appropriatezza.

Il Processo è stato definito come:

1. Raccolta dati;
2. Applicazione metodologia;
3. Alimentazione di un cruscotto regionale/aziendale e valutazione dei dati
4. Indicazioni per clinici, Payer ed istituzioni.

Tale modello consente di:

- Misurare l'adeguatezza delle terapie farmacologiche utilizzate per trattare uno specifico stato patologico, in base a criteri di tipo clinico ed economico;
- Aumentare la consapevolezza delle istituzioni regionali e dei prescrittori circa la rilevanza di politiche attive per appropriatezza prescrittiva;
- Favorire un migliore uso delle risorse economiche disponibili nel SSN;
- Promuovere l'informazione ai pazienti sulla rilevanza dell'aderenza alle terapie.

Il percorso di sviluppo del modello ha previsto 5 fasi:

- Costituzione gruppo di lavoro multidisciplinare, a livello regionale oppure a livello aziendale;
- Definizione approccio e perimetro di analisi;
- Sviluppo metodologia per l'analisi dei dati e la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva e definizione requisiti organizzativi;
- Divulgazione del modello teorico e requisiti per l'implementazione;
- Regioni/ASL per implementazione del modello in contesto pilota.



1. Costituzione gruppo di lavoro

La prima fase del modello sviluppato ha previsto la formazione di gruppi di lavoro multidisciplinari dove sono stati coinvolti:

- I coordinatori dei raggruppamenti dei MMG (AFT), se si fa riferimento a farmaci non specialistici;
- il Direttore di Dipartimento o di un Clinico specialista per area dipartimentale (area medica, chirurgica...) se in riferimento a prescrizioni di farmaci che richiedono piano terapeutico o prescrizione dello specialista;

A questo punto, nei diversi gruppi di lavoro, sono state definite le figure professionali necessarie per lo svolgimento delle attività (es. farmacista, esperti HTA, statistico etc.), coinvolgendo, quando necessario, le società scientifiche. Per l'analisi e l'elaborazione dei dati può essere richiesta la collaborazione di società/Istituzioni esterne, ma anche un team di esperti nella costituzione del *board*.

2. Definizione approccio e perimetro di analisi

Nella seconda fase il gruppo di lavoro ha valutato il metodo e l'approccio di analisi, come ad esempio la scelta tra l'applicare un approccio del tipo Bottom-up o top-down. Il metodo Bottom-up prevede la scelta di un'area terapeutica in cui definire una metodologia di analisi per poi definire un modello generale di analisi da replicare sulle altre aree terapeutiche. Al contrario, la metodologia Top-down definisce un modello teorico generale di analisi da calibrare ed applicare su ciascuna area terapeutica.

3. Sviluppo metodologia per l'analisi dei dati e la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva

In questa parte del percorso è stato fondamentale definire i criteri di analisi e la correlazione con le diverse indicazioni d'uso e/o gli esiti clinici. Per fare ciò è stato necessario individuare i giusti flussi di riferimento da cui ricavare il necessario per alimentare il modello di analisi.

Il flusso della convenzionata ci fornisce le informazioni relative alle prescrizioni dei medici di medicina generale, mentre da quello della DPC, della distribuzione diretta e dei consumi ospedalieri si ricavano i dati delle prescrizioni specialistiche. Bisogna anche definire la frequenza e la profondità di analisi.

A questo punto sono stati identificati gli indicatori per il monitoraggio dell'appropriatezza dipendentemente dal flusso considerato, così come sono stati valutati i requisiti organizzativi e le competenze necessarie per la costituzione della unità regionale/aziendale per la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva.

Durante questi due Corsi sopra citati, sono stati sviluppati alcuni indicatori

per il monitoraggio dell'appropriatezza per le prescrizioni dei medici di medicina generale relativamente a:

◊ **antipertensivi:**

- Percentuale di pazienti avviati al trattamento con farmaci antiipertensivi in associazione fissa con calcio-antagonista che non provengono dagli stessi principi attivi in associazione estemporanea;
- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi in associazione estemporanea con calcio-antagonista che non sono passati all'associazione fissa.

◊ **BPCO:**

- Percentuale di pazienti con riacutizzazione in trattamento con ICS;
- Percentuale di pazienti in trattamento con associazioni fisse ICS LABA che non provengono da una adeguata terapia con LABA;
- Percentuale di pazienti in trattamento con ICS senza esacerbazioni;
- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie aderenti al trattamento;
- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per la BPCO senza una conferma spirometrica.

◊ **Farmaci agenti sui lipidi:**

- Percentuale di pazienti avviati al trattamento con Ezetimibe in monoterapia non intolleranti alle statine;
- Percentuale di pazienti avviati al trattamento con Ezetimibe in associazione che non provengono da un'adeguata terapia di statine;
- Percentuale di pazienti in trattamento con statine aderenti al trattamento
- Percentuale di pazienti con pregresso evento cardiovascolare in trattamento con Statine;
- Percentuale di pazienti ultraottantenni in trattamento con statine senza pregresso evento CV o diabete.

Volendo analizzare il flusso della DPC e della distribuzione diretta, in relazione alle prescrizioni dei medici specialisti in merito alla reumatologia, gastroenterologia e dermatologia, ne sono indicatori:

- Percentuale di pazienti avviati al trattamento con farmaci biologici che non provengono da una adeguata terapia con DMARDS (esclusi pazienti con controindicazioni all'uso dei DMARDS);
- Percentuale di pazienti avviati al trattamento con farmaci biologici con un anti-TNF alfa;
- Percentuale di pazienti in trattamento con anti-TNF alfa a brevetto scaduto nella formulazione biosimilare o a minor costo;
- Percentuale di pazienti avviati al trattamento con anti-TNF alfa a brevetto scaduto.

4. Divulgazione modello

Si è arrivati quindi alla divulgazione del modello che può avvenire attraverso workshop con Regioni/ASL e con istituzioni centrali e la pubblicazione dello stesso dopo la raccolta dei feedback.

5. Implementazione del modello pilota

Quanto sviluppato durante i Corsi è stato un punto di partenza per definire poi un percorso da condividere con le ASL/Aziende Ospedaliere e quindi con le Regioni, al fine di garantire la sua implementazione. Trattandosi di un primo modello è stato applicato in un contesto pilota al fine di testarne i risultati ed eventualmente aggiornarne le metodologie.

Inutile ribadire l'importanza di arrivare ad un lavoro integrato tra le diverse esperienze sviluppate, nelle diverse Regioni/Aziende.

Una volta analizzati i punti chiavi di questo progetto, è stato necessario individuare le modalità operative e organizzative a livello regionale/aziendale per definire tempistiche e modalità degli *audit* con i clinici prescrittori. Anche in questo caso è stato fondamentale trovare i fattori critici di successo, che siano chiari e facilmente valutabili.

Al centro di tutto il processo si pone sempre la condivisione delle varie esperienze Regionali al fine di un confronto volto allo scambio di esperienze e all'elaborazione di proposte per individuare indicatori di performance validi e fruibili a livello nazionale e la possibilità di realizzare modalità di collaborazione interregionali strutturate (sistema a rete).

Ancora una volta il farmacista potrà cogliere le opportunità che le nuove frontiere della medicina gli offriranno, tra queste, di particolare interesse risulta il settore relativo all'Oncologia ed all'Ematologia.

In questo, il farmacista potrà mettere a disposizione le proprie competenze professionali in un modello organizzativo per le terapie geniche e per l'oncologia di precisione: il *Molecular Tumor Board* (TMB), i Centri *Next Generation Sequencing* (NGS) e la piattaforma genomica.

In relazione a ciò, risulta indispensabile costruire specifici percorsi formativi multidisciplinari e altamente specialistici, ed è auspicabile che qualche Regione se ne faccia carico.

2. Basi Biostatistiche per la realizzazione di uno Studio Clinico Sperimentale

F. Carle, M. Iommi

Premessa

Lo scopo del capitolo è quello di introdurre il lettore ai metodi biostatistici ed epidemiologici in un protocollo di studio per la valutazione dei farmaci, con particolare attenzione alle caratteristiche e alle criticità del disegno dello studio sperimentale quando l'unità di osservazione è il soggetto umano.

La ricerca clinica è etica solo se la Società Umana trae un guadagno di salute dai risultati prodotti dalla stessa [1]. Affinché ciò sia possibile è necessario che gli studi siano condotti secondo una rigorosa metodologia scientifica ovvero secondo criteri e regole dichiarati, palesi e condivisi dalla comunità scientifica che rendono possibile il controllo intersoggettivo dei risultati e delle conclusioni dello studio, garantendone quindi l'oggettività scientifica [2].

Diversi autori, tra cui lo statistico inglese D.G. Altman [3], hanno ribadito che non è etico condurre uno studio che non abbia solide basi scientifiche in quanto:

- espone i pazienti a inutili rischi e inconvenienti;
- si sprecano risorse e tempo che potrebbero essere impiegati in attività più utili in ambito di salute;
- si pubblicano risultati che potrebbero essere errati e ingannevoli, e che possono indirizzare la ricerca verso successivi studi inutili.

La metodologia statistica è parte integrante della metodologia scientifica, applicata nella ricerca clinica e, più in generale, in ambito sanitario. I fenomeni oggetto di studio in questi ambiti sono infatti fenomeni complessi (come la storia naturale di una determinata malattia e l'efficacia di un certo trattamento terapeutico), per la cui analisi e comprensione non è sufficiente una sola osservazione. La constatazione del decesso in un paziente con un'infezione influenzale, ad esempio, non può certo condurre ad affermare che tale patologia sia letale ogni volta che si manifesta.

Inoltre, la reale natura di questi fenomeni può essere solo ipotizzata, dal momento che non è possibile osservarli nella loro completezza. L'efficacia di un farmaco ipotensivo non può essere valutata considerando tutti i soggetti ipertesi (ovvero la popolazione bersaglio dello studio), ma soltanto somministrando il farmaco a un certo numero di soggetti ipertesi (cioè a un campione di tale popolazione). I risultati ottenuti dall'analisi del campione saranno poi

utilizzati per trarre indicazioni circa il trattamento di tutti i soggetti ipertesi, anche se non è stato possibile studiarli singolarmente.

Lo studio dei fenomeni complessi, oggetto della ricerca clinica, necessita dunque dell'osservazione e analisi di un certo numero di fenomeni semplici: i segni e i sintomi che si ripetono in modo analogo in soggetti diversi consentono di individuare delle categorie diagnostiche attraverso cui viene definita la malattia; è necessario inoltre poter fare inferenza ovvero estendere i risultati ottenuti su piccoli gruppi di individui a tutti i soggetti con le medesime caratteristiche.

La statistica fornisce i metodi per rilevare e analizzare in modo appropriato singole osservazioni e per, partendo da dati parziali, valutare e generalizzare ipotesi e fare previsioni [4].

Il controllo dell'incertezza: precisione e accuratezza dei risultati campionari

Tutti gli studi di valutazione di un trattamento terapeutico vengono condotti considerando un gruppo di individui (campione) e generalizzando i risultati ottenuti a tutti i pazienti con caratteristiche simili a quelle dei soggetti analizzati (popolazione).

In realtà il risultato osservato analizzando il campione rappresenta solo una stima del fenomeno oggetto dello studio (ad es. l'efficacia di un nuovo farmaco rispetto alla terapia convenzionale) che sarà tanto più simile al fenomeno reale quanto più il processo di stima sarà accurato ovvero quanto più saranno ridotti gli errori che rendono l'efficacia osservata nel campione diversa dall'efficacia reale del farmaco.

La figura 1 riporta i risultati sintetici di 24 studi sperimentali randomizzati che hanno stimato l'efficacia della terapia fibrinolitica nell'infarto acuto del miocardio nel ridurre il rischio di morte [5]. La misura di associazione utilizzata è l'odds ratio (OR) e il relativo intervallo di confidenza al 95% (95% CI). L'OR può essere interpretato come un rischio relativo: se il valore dell'OR è inferiore a 1 (rappresentato in figura dalla linea continua verticale) allora la somministrazione del farmaco riduce il rischio di decesso, viceversa se è maggiore di 1 la somministrazione del farmaco aumenta il rischio di decesso.

Per ogni studio viene riportato con un quadratino, più o meno grande a seconda della numerosità dei pazienti coinvolti nello studio, il valore della stima puntuale cioè il valore dell'odds ratio misurato nel campione dei trattati (*fibrinolytic group*) e del gruppo di controllo (*control group*).

L'intervallo di confidenza al 95%, rappresentato dalle barre orizzontali per ogni studio, è la misura di precisione della stima puntuale, ovvero quanto la stima puntuale dell'efficacia si avvicina al valore non noto di efficacia reale del farmaco nella popolazione da cui proviene il campione esaminato. Più la barra dell'intervallo di confidenza è ampia minore è la precisione della stima.

È evidente che la risposta alla domanda “*la terapia può essere ritenuta efficace?*” è caratterizzata da una grande incertezza. La statistica medica ci aiuta non a eliminare questa incertezza ma a riconoscerne le fonti, a misurarla e a controllarla.

Le fonti dell'incertezza allontanano la stima campionaria dal valore reale, diminuendone quindi precisione e accuratezza e sono classificabili in due tipologie di errore: l'errore casuale e l'errore sistematico.

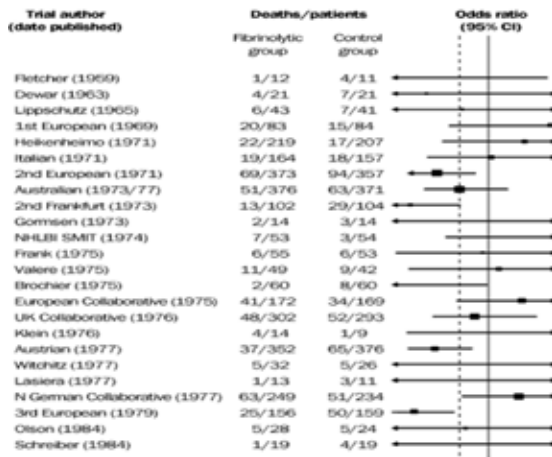


Fig. 1 – Efficacia della terapia fibrinolitica nell'infarto acuto del miocardio: risultati di 24 studi sperimentali randomizzati.

Precisione della stima

La precisione di una stima campionaria indica quanto i valori della stessa ottenuti con la medesima metodologia in studi diversi convergano verso il valore vero, ad esempio la vera efficacia del farmaco.

La precisione della stima dipende dal controllo dell'errore casuale (Fig. 2). Per errore casuale si intende l'errore di misura derivante da fonti di variazioni non note che producono distorsioni in qualunque direzione ed è sostanzialmente dovuto al fatto che esiste una parte del fenomeno osservato che il ricercatore non può prevedere di osservare sulla base della conoscenza delle condizioni iniziali [6].

L'errore casuale viene anche definito errore di campionamento, in quanto è quell'errore che si origina quando si svolge un'indagine campionaria per descrivere una caratteristica o un fenomeno della popolazione non osservabile direttamente.

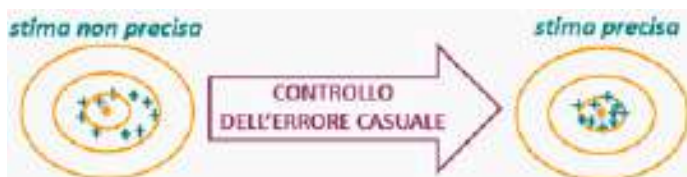
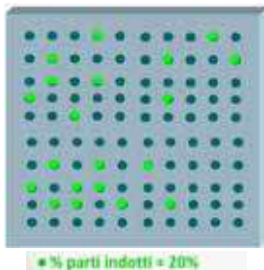


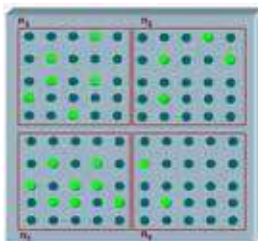
Fig. 2 – La precisione della stima dipende dal controllo dell'errore casuale (le croci rappresentano i valori delle stime campionarie, il centro del bersaglio rappresenta il valore vero nella popolazione).

Nella figura 3, la popolazione è rappresentata da 100 parti (·) negli ospedali delle Marche. L'obiettivo dello studio è quello di stimare la percentuale di parti indotti (·); nell'esempio si assume che il valore vero della percentuale di parti indotti sia noto e pari al 20%.

Popolazione in studio $N=100$ parti negli ospedali delle Marche.



Estrazione casuale di 4 campioni da 25 parti.



Estrazione casuale di 1 campione da 50 parti.

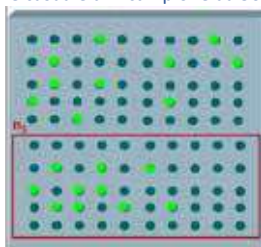


Fig. 3 – Stima del valore vero della percentuale di parti indotti nella Regione Marche attraverso l'estrazione casuale di 4 campioni di 25 parti.

Per stimare la percentuale di parti indotti vengono estratti a sorte (casualmente) 4 campioni di dimensione $n=25$ parti ciascuno. La stima della percentuale di parti indotti è del 24% ($6/25$) nel campione n_1 , del 16% ($4/25$) nel campione n_2 , del 32% ($8/25$) nel campione n_3 , e dell'8% ($2/25$) nel campione n_4 . I risultati sono tra loro diversi e diversi dal valore vero.

Queste differenze sono dovute alla non omogeneità della distribuzione del fenomeno (parti indotti) nella popolazione (i pallini verdi sono concentrati in alcune zone dello spazio in figura) e al fatto che il campione può essere estratto casualmente da qualunque punto dello spazio che rappresenta la popolazione ottenendo così risultati diversi.

Considerando un campione più ampio ($n_5=50$), la stima campionaria coincide con il valore vero (20%, 10/50). L'esempio vuole evidenziare che l'errore casuale dipende dalla variabilità del fenomeno e dalla dimensione campionaria e può essere controllato definendo quest'ultima con una metodologia statistica appropriata [7].

Accuratezza della stima

L'accuratezza di una stima campionaria indica la capacità dello studio di misurare il fenomeno reale (per es. l'efficacia del farmaco) e dipende dal controllo degli errori sistematici che producono stime distorte del fenomeno.

La distorsione della stima è generata da fonti di variazione che producono distorsioni in una sola direzione; nel bersaglio di sinistra della figura 4, le stime prodotte con la stessa metodologia in studi diversi sono simili tra di loro ma sistematicamente lontane dal valore vero (centro del bersaglio).



Fig. 4 – La distorsione della stima si riduce attraverso il controllo dell'errore sistematico (le croci rappresentano i valori delle stime campionarie, il centro del bersaglio rappresenta il valore vero nella popolazione).

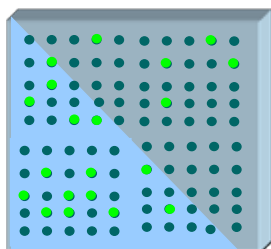
Nell'esempio precedente (Fig. 2), il cui obiettivo è stimare la percentuale di parti indotti nelle Marche, si decide di estrarre il campione considerando solo il presidio ospedaliero ostetrico-ginecologico e pediatrico di Ancona (Ospedale G. Salesi), in quanto comprende il 40% dei parti della regione Marche (Fig. 5, triangolo azzurro). Estrahendo un campione di $n_1=25$ parti, la % di parti indotti risulta del 32% e aumentando la numerosità campionaria ($n_2=38$), la stima si allontana maggiormente dal valore reale (34%). Ciò è causato dall'introduzione di una *distorsione da selezione*, che deriva dal fatto che l'ospedale Salesi, essendo un ospedale di riferimento regionale, attira i casi di gravidanza più complessi e quindi risulta effettuare più parti indotti rispetto agli altri ospedali della regione (31%).

Gli errori sistematici sono causati dall'effetto di fattori associati al disegno, alla conduzione, all'analisi e alla valutazione dei risultati di uno studio; tale effetto produce risultati e/o conclusioni sistematicamente diversi dalla realtà [8]. Questi fattori possono essere costituiti da valutazioni parziali o da scelte personali sia di chi conduce lo studio che di chi vi partecipa. Ad esempio, l'efficacia di un trattamento può risultare sottostimata se i pazienti con minor rischio di decesso vengono assegnati sistematicamente al gruppo di controllo [9].

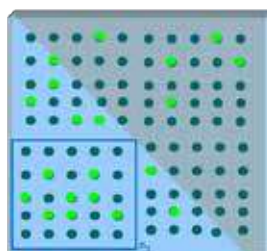
L'errore sistematico viene controllato nella progettazione dello studio, individuando le possibili distorsioni da selezione del campione e i potenziali fattori confondenti, prevedendo di applicare metodologie affidabili per la rilevazione delle informazioni, e metodi di analisi dei dati adeguati per il controllo delle distorsioni.

La definizione della metodologia per il controllo dell'incertezza negli studi sperimentali e non sperimentali è parte integrante del **protocollo dello studio**, che viene stilato prima di iniziare lo studio e ne guida tutta la conduzione.

Popolazione in studio N=100 parti negli ospedali delle Marche.



• % parti indotti = 20%



Estrazione di un campione di 25 parti dal Presidio ospedaliero G. Salesi.

Estrazione di un campione di 38 parti dal Presidio ospedaliero G. Salesi.

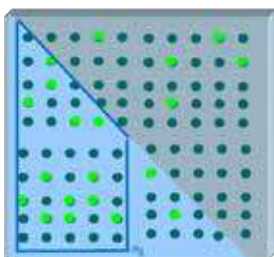


Fig. 5 – Stima del valore vero della percentuale di parti indotti nella Regione Marche, selezionando il campione solo dal Presidio ospedaliero G. Salesi di Ancona (.)

Il disegno dello studio sperimentale nella valutazione dei farmaci

Negli studi sperimentali per la valutazione di efficacia di un trattamento, la terapia è somministrata in base agli obiettivi dello studio e allo scopo di raggiungerli: se lo studio non venisse condotto, i pazienti non riceverebbero quella determinata terapia. Negli studi osservazionali, invece, la decisione di prescrivere un trattamento (o l'esposizione a un determinato fattore) è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio e rientra nella consueta pratica clinica. In questi studi si osserva il decorso naturale dei fenomeni senza alcun intervento da parte dei ricercatori sui fattori che potrebbero modificarlo.

Nella ricerca delle prove di efficacia su cui basare le decisioni nella pratica clinica il disegno dello studio sperimentale controllato randomizzato (SCR), che caratterizza gli studi sperimentali di fase III nel processo di valutazione dell'efficacia di un farmaco, rappresenta il metodo di riferimento per valutare l'efficacia di un trattamento (Fig. 6).

Ciò è dovuto al fatto che questo è il disegno che fornisce le stime più affidabili di un fenomeno dal momento che consente il massimo controllo possibile degli errori sistematici.

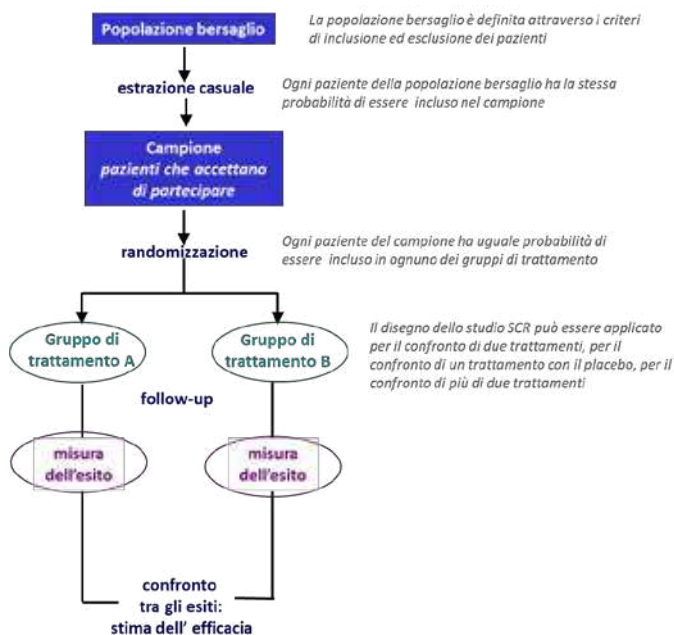


Fig. 6 – Rappresentazione schematica del disegno dello studio sperimentale controllato randomizzato (SCR).

Negli studi SCR, la randomizzazione, ovvero l'assegnazione casuale del trattamento, rende i gruppi di soggetti comparabili all'inizio dello studio distribuendo le caratteristiche di base dei pazienti, note e sconosciute, in modo indipendente dai trattamenti somministrati. L'aspetto più importante di tale procedura è che consente di controllare l'effetto delle innumerevoli cause che possono influenzare i risultati dello studio senza la necessità di conoscerne la natura [10].

È importante, tuttavia, notare che la randomizzazione non elimina completamente gli errori sistematici all'interno dello studio ma soltanto quelli dovuti all'effetto dei fattori presenti prima che il trattamento venga somministrato; è necessario che nella stesura del protocollo dello studio siano considerati anche quei fattori che possono agire tra la somministrazione del trattamento e la misura della variabile di esito. L'effetto di questi fattori può produrre una sovrastima o una sottostima dell'efficacia del trattamento dovute, ad esempio, a una diversa applicazione dei controlli clinici e strumentali e a una rilevazione diversa della variabile di esito nei gruppi di pazienti esaminati [11].

Alcuni di questi fattori possono essere controllati attraverso il mascheramento dell'assegnazione del trattamento (studio in cieco) e il mantenimento di tale mascheramento per tutto il periodo dello studio. Questa procedura, le cui modalità devono essere esplicitate nel protocollo dello studio, consente appunto di controllare la distorsione dovuta all'influenza, volontaria e involontaria, dei soggetti coinvolti nello studio (pazienti e ricercatori) sulle informazioni necessarie per stimare l'efficacia del trattamento.

Il controllo dell'effetto di fattori diversi dal trattamento sulla variabile di esito può essere effettuato individuando le variabili prognostiche sulla base delle conoscenze già acquisite, ad esempio attraverso gli studi sperimentali di fase II, e stratificando i pazienti in sottogruppi omogenei rispetto alla variabile prognostica di interesse. Nel protocollo dello studio devono essere riportati il numero e la tipologia di tali variabili e deve essere indicato se tra gli obiettivi è compresa anche l'analisi di tale effetto, come ad esempio la stima dell'attività del farmaco in ciascun sottogruppo di pazienti omogeneo per stadio di malattia.

È importante sottolineare che per raggiungere questo obiettivo è necessario adeguare la numerosità dei soggetti da reclutare in modo che sia sufficiente a stimare il fenomeno in ciascuno dei sottogruppi individuati; è atteso che il numero di pazienti risulterà maggiore rispetto alla dimensione sufficiente per l'analisi eseguita sul totale dei soggetti.

Si osservi che l'analisi dell'effetto delle variabili prognostiche assume più un significato di individuazione dei fattori prognostici piuttosto che di controllo degli errori sistematici.

Principali limiti del disegno dello studio sperimentale nella valutazione dei farmaci

La dimostrazione di efficacia ottenuta attraverso la conduzione degli studi SCR non conclude il processo di valutazione del beneficio di una terapia. Perché ciò avvenga è necessario aggiungere altre informazioni non reperibili applicando un disegno dello studio SCR, ma ugualmente importanti e che possono essere acquisite conducendo uno studio osservazionale con un disegno appropriato [12].

Infatti, benché gli studi SCR siano lo strumento per fornire le migliori prove di efficacia dei trattamenti, le conclusioni di questi studi spesso non sono riproducibili nella pratica clinica, dove si può osservare un'efficacia della terapia molto più scarsa. Questa limitata validità esterna degli studi SCR è dovuta ad alcune caratteristiche del disegno e della conduzione di tali studi, come i rigidi criteri di reclutamento dei pazienti che spesso rendono i gruppi di soggetti in studio diversi (per età, genere, condizioni di salute, ecc) dai pazienti in cura nella pratica clinica [13].

Inoltre, gli studi SCR sono spesso condotti in strutture cliniche ad alta specializzazione, dove il livello di qualità delle cure può essere molto diverso rispetto a quello dei piccoli centri sanitari dove poi verrà utilizzata la nuova terapia [14].

Anche le informazioni sugli eventi avversi rari e a lungo termine attribuibili a una terapia non sono ottenibili con un disegno dello studio SCR. In questo caso sarebbe infatti indispensabile reclutare un più elevato numero di soggetti e prolungare lo studio per un periodo di tempo molto più lungo rispetto alla numerosità e al tempo necessari per valutare la sola efficacia del trattamento; ciò vorrebbe dire spostare nel tempo i risultati riguardo questa ultima con evidenti danni per i pazienti.

Al contrario uno studio osservazionale può essere condotto per molto tempo e su un numero elevato di soggetti senza modificare le condizioni in cui questi ricevono le cure necessarie a migliorare il loro stato di salute.

Per motivi analoghi, il disegno dello studio SCR non è appropriato quando la durata dello studio necessaria per registrare l'esito d'interesse è molto lunga, come nel caso degli studi per la valutazione della terapia ormonale sostitutiva nella prevenzione della frattura del femore o per la valutazione della durata delle protesi d'anca, per cui è necessario un periodo di studio di 10-15 anni.

Oltre a quanto descritto esistono delle situazioni in cui il disegno dello studio SCR non è proponibile come nel caso in cui il vantaggio terapeutico è stato così eclatante nella pratica clinica per cui non sarebbe stato etico privare il gruppo di controllo di tale terapia; si pensi ad esempio alla penicillina per le infezioni batteriche e all'insulina nel trattamento del diabete di tipo 1.

In altre condizioni risulta poi impossibile applicare il disegno dello SCR a causa del rifiuto della randomizzazione del trattamento da parte dei medici e/o dei pazienti, come spesso accade quando l'obiettivo dello studio prevede il confronto tra ricovero in terapia intensiva e ricovero nel reparto di degenza ordinaria, oppure il confronto tra trapianto cardiaco e terapia medica.

In conclusione, nello studio della valutazione dei farmaci il primo passo è stimare l'efficacia teorica (*Efficacy*) conducendo gli studi sperimentali clinici controllati randomizzati; il passo successivo è la conferma dell'efficacia nella pratica clinica (*Effectiveness*) e la valutazione della sicurezza del trattamento, attraverso studi osservazionali in grado di generare evidenze dall'osservazione del mondo reale (*Real World Evidence*).

Il disegno dello studio osservazionale nella valutazione dei trattamenti è complementare e non alternativo al disegno sperimentale, e si pone obiettivi non raggiungibili con un disegno sperimentale, come vedremo nel capitolo successivo.

Bibliografia

1. Emanuel E.J., Wendler D., Grady C., *What makes clinical research ethical?* JAMA. 2000;283(20):2701-11. doi: 10.1001/jama.283.20.2701.
2. Popper K., *Logica della scoperta scientifica*. Giulio Einaudi Ed., Torino, 1970.
3. Altman D.G., *Statistics and ethics in medical research. Misuse of statistics is unethical*. Br Med J. 1980; 281(6249):1182-4. doi: 10.1136/bmj.281.6249.1182.
4. Boldrini M., *Teoria della Statistica*. In "Teoria e metodi della statistica" a cura di M. Boldrini, vol. I, Giuffrè Editore, Milano 1965.
5. MacMahon S., Collins R., *Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, I: clinical trials*. Lancet, 2001, 357:373-380.
6. Rothman K. J., Greenland S., *Modern Epidemiology*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, USA, 1998.
7. Takashi S., Tomoyuki S., Toshimitsu H., Scott R. E., *Sample Size Determination in Clinical Trials with Multiple Endpoints*, Springer International Publishing AG, 2015, ISBN13 9783319220048.
8. Sackett D.L., *Bias in analytical research*. J Chr Dis, 1979, 32: 51-63.
9. Chow S.C., Liu J., *Design and analysis of clinical trials: concepts and methodologies*. John Wiley & sons, Inc., New York, USA 2014.
10. Fisher R.A., *The Design and Analysis of Experiments*. Oliver and Boyd, Edimburg, UK, 1935.

11. Abel U., Koch A., *The role of randomization in clinical studies: myths and beliefs*. J Clin Epidemiol, 1999, 52: 487-497.
12. Corrao G., *Real World Evidence. Buone pratiche della ricerca basata sull'osservazione del mondo reale*. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 2019.
13. Black N., *Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care*. BMJ, 1996, 312: 1215-1218.
14. McKee M., Britton A., Black N., McPherson K., Sanderson C., Bain C., *Interpreting the evidence: choosing between randomised and non-randomised studies*. BMJ, 1999, 319: 312-315.

3. Focus sugli Studi Osservazionali: Tipologia, Metodologia Statistica e Applicazioni/Sviluppi

R. Gesuita, M. Iommi

Il disegno dello studio nella valutazione dei farmaci

Per valutare in maniera corretta gli interventi terapeutici il primo passo è condurre una sperimentazione controllata. Una volta provata l'efficacia e la tollerabilità a breve termine risulta fondamentale il monitoraggio e l'osservazione dell'efficacia del farmaco al di fuori del rigido contesto sperimentale (condizione asettica) che non rappresenta pienamente la realtà clinica.

L'osservazione diventa complementare alla sperimentazione ponendosi degli obiettivi che non sono raggiungibili con l'approccio sperimentale.

Definizioni

Gli studi osservazionali rappresentano una vasta gamma degli studi clinici e sono un'importante fonte primaria nello sviluppo delle evidenze cliniche.

Nello studio osservazionale viene studiato il decorso naturale dei fenomeni; i cambiamenti o le differenze in una o più variabili sono studiati in relazione ai cambiamenti o differenze in altre variabili senza che il ricercatore intervenga direttamente nel contesto di studio.

Nel caso particolare della valutazione dei farmaci, l'inclusione di un paziente in una determinata strategia terapeutica rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere un trattamento è del tutto indipendente dalla condizione in studio.

Il tratto fondamentale degli studi osservazionali è che l'esposizione non viene assegnata dal ricercatore in base agli obiettivi dello studio e, dal momento che tutto accade nella normale routine della pratica clinica, non sono previste procedure diagnostiche e di controllo aggiuntive. Gli studi osservazionali colgono le condizioni nel mondo reale, in *Real World/Real Life*.

Ambiti ed applicazioni

Gli ambiti di applicazione sono ampi, alcuni esempi sono:

- valutazione della storia naturale della malattia identificando i fattori che concorrono a determinarne l'insorgenza, e delle dinamiche di diffusione delle malattie stesse;
- validazione delle procedure diagnostiche e di screening;

- valutazione di programmi di salute pubblica, della gestione e organizzazione dei sistemi di salute in relazione agli aspetti economici e sociali;
- valutazione genetica per identificare i meccanismi di ereditarietà delle patologie, di resistenza e suscettibilità ai farmaci.

Nell'ambito della valutazione dei farmaci, il metodo osservazionale permette di valutare l'efficacia nella pratica clinica, ovvero quelle più vicine alla condizione reale.

L'efficacia nella pratica clinica è diversa dall'efficacia sperimentale, infatti la letteratura anglosassone per evidenziare queste differenze sostanziali utilizza due termini *Efficacy* (misura dell'efficacia in condizioni sperimentali) ed *Effectiveness* (misura dell'efficacia nella pratica clinica).

Gli studi osservazionali permettono anche di monitorare l'insorgenza di eventi avversi anche molto rari nel lungo termine, eventualmente legati all'interazioni con altri farmaci oppure con stili di vita.

Vengono applicati per valutare il profilo rischio/beneficio del trattamento in condizioni assistenziali diverse da quelle sperimentali. In questo modo è possibile garantire la trasferibilità delle conoscenze prodotte da una ricerca alla pratica clinica in quanto vengono misurati i benefici e i rischi attribuibili alle procedure terapeutiche.

Approccio

Gli studi osservazionali possono essere distinti secondo due approcci:

- *Studi osservazionali descrittivi*: esempi sono gli studi di prevalenza, di incidenza, di descrizione dell'uso delle risorse per curare una determinata malattia oppure di descrizione dei percorsi diagnostico terapeutici assistenziali sperimentati dai pazienti presi in carico per una determinata condizione. Gli studi descrittivi non sono pianificati per saggiare un'ipotesi ma per esplorare e monitorare un fenomeno di interesse.
- *Studi osservazionali analitici*: esempi sono gli studi di *Effectiveness*, di sicurezza, di sostenibilità e/o di costo-efficacia. Questi studi sono volti a saggiare delle ipotesi e a generare evidenze mediante il confronto di categorie di pazienti sottoposti a una diversa qualità/intensità delle cure mediche.

La scelta del disegno di studio è guidata dall'obiettivo di ricerca. Gli studi osservazionali descrittivi rispondono a quesiti come la misurazione dell'esposizione alle cure mediche nella pratica clinica, la valutazione dell'aderenza alle raccomandazioni, la valutazione della persistenza alle terapie farmacologiche, evidenziando le differenze rispetto alle cure appropriatamente prescritte e seguite.

Studi con finalità analitiche sono volti a misurare il grado di associazione osservato nella pratica clinica tra esposizione alle cure ed esiti clinici o economici.

Gli studi osservazionali analitici sono volti a verificare sia associazioni che associazioni causali fra caratteristiche individuali o fattori di esposizione e fenomeni morbosi. Esistono tre tipi di studio osservazionale: studio trasversale, studio longitudinale di coorte, e studio longitudinale caso-controllo.

Studio trasversale

La popolazione bersaglio viene considerata in funzione della presenza di una condizione di interesse, rilevando anche alcune caratteristiche della popolazione stessa. Questo può essere fatto sia per i soggetti che presentano la condizione di interesse sia per i soggetti che non la presentano.

Il verso dell'osservazione è trasversale poiché sia l'esito che i fattori di esposizione (quelle caratteristiche che possono determinare l'insorgenza di una determinata condizione di interesse) sono rilevati simultaneamente. Questo disegno riesce ad evidenziare una associazione tra condizione di interesse ed esposizione ma non una associazione causale.



Fig. 1 – Il disegno dello studio osservazionale trasversale.

Studio longitudinale di coorte

La popolazione bersaglio viene valutata in funzione del rischio di sviluppare l'esito; vengono esclusi dal reclutamento i soggetti che hanno già sviluppato l'esito oppure che non sono a rischio di sviluppare l'esito.

I soggetti reclutabili, eleggibili, vengono classificati in funzione dell'esposizione e seguiti per un tempo ritenuto ragionevolmente sufficiente alla manifestazione dell'esito. In questo tipo di approccio viene prima rilevata l'espo-

sizione e in seguito, prospetticamente, l'insorgenza dell'esito, permettendo di evidenziare una associazione causale tra esposizione e condizione di interesse.



Fig. 2 – Il disegno dello studio osservazionale longitudinale di coorte.

Studio longitudinale caso-controllo

La popolazione bersaglio viene suddivisa in funzione della presenza dell'esito di interesse, distinguendo tra casi (soggetti che presentano l'esito di interesse; generati dalla popolazione) e controlli (soggetti che non presentano l'esito di interesse; campione della popolazione).

Sia per i casi che per i controlli viene rilevata/misurata l'esposizione, quindi i due gruppi sono suddivisi in funzione della presenza di esposizione. L'osservazione è retrospettiva, inizia dalla presenza dell'esito di interesse e poi viene rilevata retrospettivamente l'esposizione (Fig. 3).

Negli studi osservazionali di valutazione del farmaco l'esposizione è il trattamento farmacologico e gli esiti sono la comparsa di un evento avverso (studi di sicurezza) oppure la comparsa di una manifestazione clinica che le cure dovrebbero evitare o posticipare (studi di *Effectiveness*).

Altri esiti di interesse sono la valutazione della economicità o della sostenibilità dell'intero percorso terapeutico rispetto ad alternative terapeutiche disponibili (stima dei costi diretti, stima dei costi evitabili).

Nel processo di valutazione degli esiti di interesse è necessario caratterizzare gli individui in funzione di alcune caratteristiche demografiche e cliniche (età, sesso, comorbidità, trattamenti terapeutici, ospedalizzazioni pregresse)

dette covariate. Il controllo di queste variabili, che sono esterne alla relazione di interesse, è indispensabile per garantire una corretta interpretazione dei risultati del modello causale esposizione-esito poiché potrebbero agire come confondenti, modificatori di effetto o mediatori.

Lo studio deve prevedere con lo stesso livello di dettaglio e di completezza sia la raccolta delle informazioni sull'esposizione che sull'esito che sulle covariate. La rilevazione di tutte queste informazioni nel tempo permette inoltre di delineare in maniera adeguata l'evoluzione del profilo clinico e assistenziale terapeutico del soggetto stesso.

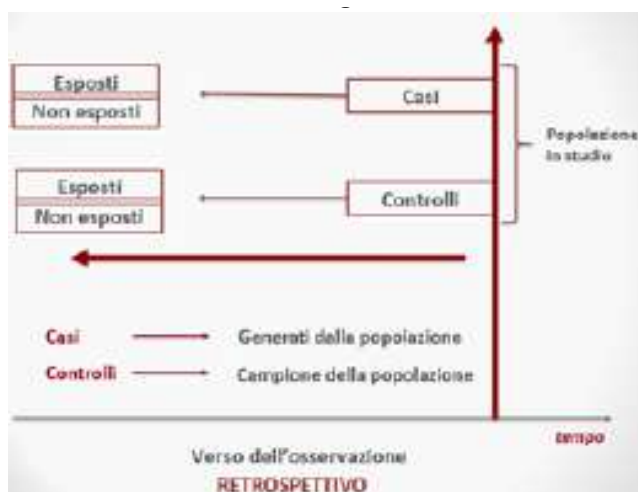


Fig. 3 – Il disegno dello studio osservazionale longitudinale caso-controllo.

Fonti dei dati

La raccolta delle informazioni può essere effettuata attraverso indagini *ad hoc*, quindi attraverso osservazioni cliniche, indagini strumentali oppure mediante la somministrazione di questionari. Queste fonti sono definite **fonti primarie** rispetto allo scopo della raccolta dati, sono prospettiche rispetto all'inizio dello studio che si sta conducendo, e sono riferite a campioni di pazienti selezionati e di numerosità definita in base all'obiettivo dello studio.

Nell'ambito degli studi osservazionali di farmaco-epidemiologia e di farmaco-economia vengono ampiamente utilizzati archivi sanitari di origine diversa. Esempi sono i flussi amministrativi sanitari, le indagini sulla popolazione effettuate da istituti nazionali, i registri di patologia, i registri per il monitoraggio dei farmaci, le biobanche, oltre alle cartelle cliniche computerizzate. Questi fonti sono definite **fonti secondarie** rispetto allo scopo della raccolta

dati, sono retrospettive rispetto all'inizio dello studio, riguardano grandi popolazioni definite e non selezionate, e sono potenzialmente interconnettibili tra di loro.

Limiti

Gli studi osservazionali non sono esenti da limiti, tra cui la scarsa confrontabilità dei gruppi, in quanto non è possibile infatti effettuare una randomizzazione dei gruppi di confronto, e l'eterogeneità dei trattamenti in studio che rende difficile l'attribuzione dell'effetto all'intervento terapeutico indagato.

Distorsione da selezione

La distorsione da selezione si realizza quando la probabilità di inclusione nel campione in studio dipende dall'esposizione e dalla malattia rendendo il campione non rappresentativo della popolazione (*Selection Bias*).

Esempio

In uno studio osservazionale atto a valutare l'associazione tra terapia ormonale sostitutiva e rischio di malattie cardiovascolari (MCV) nella donna è stato riscontrato che le donne che si sottopongono alla terapia sostitutiva tendono ad essere più attente alla propria salute e quindi a minor rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, rispetto alle donne non sottoposte a terapia ormonale. In questo caso l'osservazione è distorta dall'effetto "trattato-sano" (*Healthy-User Effect*) e quindi si verifica una sottostima dell'associazione.

Distorsione da confondimento

Si verifica quando tra l'associazione esposizione-esito si frappone una terza variabile (o gruppi di variabili) usualmente chiamata variabile di confondimento – o confondente – associata sia con l'esito che con l'esposizione di interesse (*Confounding Bias*).

Esempio

Nella valutazione dell'associazione tra esposizione alla terapia antibiotica e rischio di insorgenza di asma nei bambini è necessario considerare le infezioni virali, molto frequenti in età pediatrica. L'infezione virale è un fattore di rischio noto per l'asma e può essere trattata con terapia antibiotica in quanto nella pratica clinica si riscontrano difficoltà nella diagnosi differenziale tra infezione delle vie respiratorie batterica e virale. Quindi l'infezione virale agisce come confondente producendo una distorsione dell'associazione tra terapia antibiotica ed asma (confondimento da indicazione, *Confounding-by-Indication*).

Distorsione da misclassificazione

La misclassificazione dell'esposizione, tipica degli studi basati sulle fonti secondarie e nota con il termine *Immortal Time Bias*, si riferisce ad un periodo di tempo nel *follow-up* di una coorte durante il quale l'esito dello studio non si sarebbe potuto verificare. La misclassificazione di questo periodo come periodo di osservazione comporta la distorsione del risultato dello studio.

Esempio

Si supponga uno studio volto a valutare l'associazione fra l'uso degli inibitori della pompa protonica da almeno un anno e la mortalità nei pazienti affetti da fibrosi polmonare idiopatica.

I pazienti vengono classificati in funzione dell'uso degli antiacidi, come pazienti utilizzatori da almeno un anno e pazienti non utilizzatori e seguiti fino all'esito di interesse.

La distorsione viene introdotta proprio attraverso la definizione dell'esposizione: infatti tutti i pazienti utilizzatori non sopravvissuti a 12 mesi sono stati esclusi dal reclutamento, mentre gli utilizzatori reclutati avevano un vantaggio temporale di sopravvivenza di 12 mesi in più rispetto ai non utilizzatori. Gli anni-persona dei pazienti utilizzatori risultano maggiori, anche se di fatto nei primi 12 mesi i soggetti non risultavano a rischio di sviluppare l'evento.

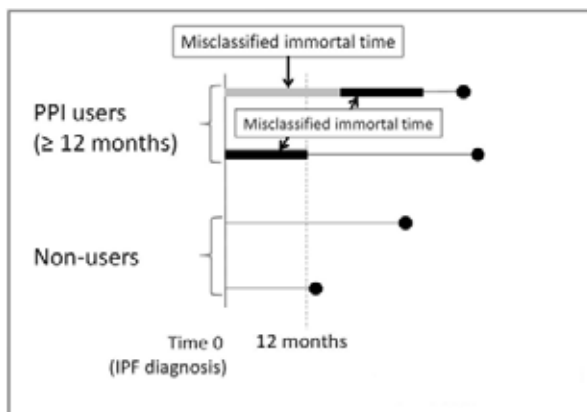


Fig. 4 – Associazione tra l'uso della terapia antiacida e la mortalità per tutte le cause nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica [1]. (PPI = inibitore della pompa protonica).

Fonti di incertezza

Errore casuale ed errore sistematico rappresentano sempre fonti di incertezza nello studio osservazionale che possono essere controllati attraverso una

adeguata numerosità campionaria, disegno dello studio e analisi dei dati adeguati agli obiettivi che lo studio si pone.

Lo studio osservazionale, al pari dello studio sperimentale, deve essere inteso come una procedura pianificata. Fondamentale è la redazione del protocollo di studio prima di effettuare lo studio stesso che descriva in maniera dettagliata la base scientifica di partenza, ossia gli obiettivi, il disegno dello studio, le variabili da rilevare, i metodi per il controllo delle distorsioni, la stima della dimensione campionaria, il piano delle analisi statistiche e i risultati attesi.

Bibliografia

1. Tran T., Suissa S., *The effect of anti-acid therapy on survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a methodological review of observational studies*. Eur Respir J. 2018 Jun 21;51(6):1800376. doi: 10.1183/13993003.00376-2018.

4. Qualità del dato sperimentale

C. Polidori

Nel supportare le decisioni da prendere in termini di politica sulla salute dei pazienti, la medicina basata sull'evidenza clinica e i *trials* clinici randomizzati, rappresentano il più alto livello di evidenze a cui attingere da parte del decisore [1]. Recentemente, inoltre, molte pratiche mediche trovano la loro ragione d'essere dopo un'analisi attenta delle banche dati elettroniche di trattamenti effettuati [2]. Queste banche dati infatti, raccogliendo un numero molto alto di casistiche, stanno avendo un peso enorme, sulla conduzione di *trials* clinici pragmatici, nelle decisioni regionali dei percorsi diagnostici e clinici e in particolare negli errori di prescrizioni di medicinali negli anziani [3].

È di comune intendimento che la qualità di una ricerca clinica si identifica e si sviluppa attraverso due principali concetti: il primo nella formulazione di una domanda su un tema clinico ed il secondo su quale contesto questa domanda sarà valutata [4]. La formulazione di una domanda di ricerca clinica è spesso stimolata da una osservazione di vita reale, dall'esperienza o da riflessioni del ricercatore. La formulazione della domanda inizia come un problema clinico che descrive la relazione tra certi concetti, comportamenti e l'esperienza osservata. Inizialmente possono essere molto ampie le domande e vaghe ma che comunque possono essere focalizzate attraverso una maggiore comprensione di quello che ci circonda.

Sono stati approntati da ricercatori alcuni criteri che sono sicuramente importantissimi nel declinare la qualità della ricerca:

- Chiarezza della domanda con un buon razionale di supporto;
- Adeguata preparazione del ricercatore con buona conoscenza della letteratura e lavori precedentemente effettuati sull'argomento in studio;
- Metodi appropriati per rispondere al quesito di ricerca;
- Risultati significativi in termini di avanzamento della conoscenza in quel specifico campo;
- Efficace presentazione dei risultati in modo tale che altri ricercatori possano replicarli o portare avanzamenti a partire da quelli riportati;
- Riflessione critica in modo da imparare dal e durante il processo di ricerca.

È opportuno, a questo punto, definire cosa si intende per "qualità". La qualità è una misura delle caratteristiche di un prodotto (ricerca clinica) in confronto a quanto ci si attende da tale entità per un determinato impiego. Quindi ad una buona qualità del dato sperimentale ci sarà anche una buona qualità dei risultati della ricerca e conseguentemente una buona pratica clinica.

Con l'obiettivo di gestire il rischio e di fare appropriatezza terapeutica il farmacista ospedaliero ha bisogno di qualità del dato clinico bibliografico soprattutto nella selezione dei farmaci da inserire nel prontuario clinico ospedaliero e nell'approvazione di protocolli di uso di questi nel confronto di soluzioni terapeutiche. In questi tipi di paragone il farmacista ospedaliero deve valutare le prove di efficacia presentate nei lavori scientifici che devono avere un requisito importantissimo, ovvero avere prove di efficacia che devono essere attendibili per quel determinato intervento terapeutico.

I lavori scientifici che riportano prove di efficacia possono provenire da studi clinici, riferiti anche come "fonti primarie", da studi integrativi (fonti secondarie) e infine esperienze importanti ottenute sul campo e descritte da specialisti di quel settore riportate in editoriali (fonti terziarie). Gli studi primari sono rappresentati dai *trials* clinici randomizzati e dagli studi di coorte mentre gli studi integrativi sono rappresentati da revisioni sistematiche e linee guida. Infine, articoli editoriali generali e opinioni di esperti rappresentano le "fonti terziarie". In questi passaggi, occasionalmente, possono avvenire delle distorsioni dei risultati originali.

L'approccio all'articolo scientifico è oramai elettronico. Infatti, questi si trovano nelle biblioteche virtuali internazionali universalmente riconosciute e più accreditate quali "PubMed" e la "Cochrane Library". Queste sono gratuitamente disponibili sulla rete internet. Entrambe richiedono la conoscenza della lingua inglese e qualche comando informatico per trovare il lavoro scientifico su cui riferirsi sia nella lettura che nei processi di comparazione.

Fonti primarie	Fonti secondarie	Fonti terziarie
<i>Studi primari</i>	<i>Studi integrativi</i>	<i>Opinion-based studies</i>
	Analisi economiche	Trattati
RCT	Revisioni Sistematiche	Editoriali
	Linee Guida	Opinioni di Esperti
Coorte	Analisi decisionali	
 Distorsione dei risultati originali della ricerca		

Un passo importante nella lettura di un articolo scientifico è il processo PICO (Paziente, problema o popolazione; Intervento; Comparatore; Outcome) [5]. È un modo attento di leggere e perciò giudicare l'autorevolezza delle considerazioni fatte dagli autori. Questo processo deve identificare la Po-

popolazione presa in considerazione nel *trial* clinico, l'Intervento effettuato, il Controllo o comparatore utilizzato nello studio ed infine l'*Outcome* ovvero le osservazione che sono state effettuate (ad es.: tipo di dolore osservato, infezione o altro) e quindi i risultati dello studio.

La medicina basata sull'evidenza poggia su alcune assunzioni filosofiche come: la verità è una sola, è conoscibile attraverso uno studio empirico, c'è una linearità logica di causalità nell'efficacia del trattamento e infine è necessaria una rigosità in termini metodologici onde evitare risultati distorti o indirizzati (*bias*). In caso di pandemia queste assunzioni difficilmente tengono. Infatti, nell'implementare interventi di salute pubblica in una popolazione (ad es.: misure di protezione da Covid-19) non solo si deve persuadere la popolazione a cambiare il comportamento ma anche di adattare l'ambiente in modo tale che questi cambiamenti risultino più facili da fare e da sostenere. Infatti, in questi casi, interventi sulla salute pubblica di una grande popolazione è generalmente iterativa, inizialmente di visione locale e dipendente dalle vie intraprese, con una metodologia di rapida valutazione e di adattamento. La medicina basata sull'evidenza ha perciò classificato questo tipo di approccio di "bassa qualità metodologica". Anche se questa affermazione è sicuramente vera, quando si tratta di studi a livello di grandi popolazioni i ricercatori suggeriscono di aver un approccio epistemologico e di usare metodi che meglio si adattino a fenomeni con grandi incertezze, imprevedibilità e di causalità non lineare [6].

In un approccio basato sulle evidenze è sufficientemente chiaro che il numero di evidenze hanno un peso specifico ben chiaro. Più sono le evidenze più facile sarà prendere una decisione. Ovviamente non servono molte evidenze ma certamente occorre identificare le domande più importanti o le questioni più controverse.

Per uno studio controllato: Valutazione della qualità metodologica

- 1) Disegno adeguato (es. randomizzazione, farmaco di confronto adeguato ed usato in modo adeguato)
- 2) Ipotesi dello studio (superiorità, equivalenza, non inferiorità)
- 3) Misure di esito appropriate, clinicamente rilevanti, oggettive e misurabili in modo attendibile, combinate/non combinate
- 4) Calcolo dimensione campione
- 5) Durata del follow up adeguata
- 6) Analisi statistica (*analisi intention to treat, analisi per protocol*)

In questi tipi di lavori scientifici la tipologia dei pazienti presi in considerazione rappresenta il primo dettaglio da osservare per un confronto con la tipologia di pazienti che si andranno a gestire in ambito ospedaliero. L'osservazione attenta del tipo di intervento diagnostico-terapeutico è di vitale importanza insieme al controllo di riferimento preso dagli autori e l'*Outcome* osservato alla fine del periodo di studio. *Outcome* che deve essere ragionevole con le nostre aspettative.

Come osservato precedentemente la migliore fonte di *Outcomes* ragionevoli sono i *trials* clinici randomizzati. Ovviamente, ribadiamo, che la domanda alla base del *trial* clinico deve essere essenziale importante dal punto di vista clinico e che deve dare origine ad un miglioramento della terapia già di per se standard. La qualità metodologica rimane un requisito importante per stabilire se i dati sono affidabili e stabilire se c'è stato veramente un beneficio per il paziente e conseguentemente se i dati sono clinicamente rilevanti.

La medicina basata sulle evidenze è recentemente approdata allo sviluppo di revisioni sistematiche dei dati disponibili in letteratura e alla produzione di metanalisi, metodi attraverso i quali i ricercatori identificano i migliori studi su una problematica medica-farmacologica criticandoli e divenendo ad una conclusione come migliore evidenza.

Nella ricerca, i dati presentati possono essere sia quantitativi oppure qualitativi. Entrambi hanno i loro vantaggi e svantaggi. Ad ognuno di questi viene applicata un test statistico appropriato che sommariamente il farmacista ricercatore deve conoscere. Particolare attenzione durante la lettura di un articolo scientifico va fatta nello scoprire i *bias*. Infatti, questi sono essenzialmente di quattro tipi e possono essere commessi in un *trial* clinico randomizzato. Il primo nella "selezione dei pazienti" da inserire nel gruppo sperimentale o nel gruppo di controllo. La randomizzazione è importante e deve seguire certe regole matematiche. Il secondo di "performance" che proviene dall'aggiunta di trattamenti addizionali nei vari gruppi studiati. Il terzo chiamato di *attrition* ovvero di abbandono del *trial* da parte dei pazienti. Infine l'ultimo di "esito" in cui non vengono accuratamente determinati gli esiti del trattamento. Per questo motivo nell'articolo devono essere chiari alcuni aspetti per minimizzare questi errori. Innanzitutto la randomizzazione, il cieco (che sia doppio o triplo), la descrizione del motivo per cui i pazienti lasciano il *trial* con un'analisi di *Intention to Treat* ed infine l'assunzione di valutatori dei dati che devono essere in cieco nella valutazione dei dati [7].

Entrando nel dettaglio, la valutazione della qualità metodologica di un RCT va vista attraverso bontà del disegno sperimentale e dell'ipotesi di studio (ovvero se si tratta di uno studio di superiorità, equivalenza o non – inferiorità, se vengono prese in modo appropriato le misure di esito e queste siano

cl clinicamente rilevanti, oggettive e misurate o se sono combinate oppure no. Il calcolo del campione, la durata del *follow up* e infine che tipo di statistica è stata fatta (per protocollo oppure una *Intention to Treat*). Inoltre, per la valutazione metodologica ci sono delle domande importanti da tenere in considerazione. Una fra tutte è se “il farmaco di confronto è adeguato” mentre un'altra è se “il margine di superiorità è significativo dal punto di vista clinico”.

Il farmacista ricercatore dovrebbe sapere un po' di statistica se vuole affrontare queste problematiche. È ben noto che l'analisi di *Intention to Treat* considera tutti i soggetti allocati nelle condizioni iniziali e non tiene conto dei pazienti persi. Questa è un'ottima analisi in quanto tiene conto di tutto quello che avviene in realtà; infatti alla sua base dice che una volta randomizzati i pazienti vengono tutti presi in considerazione nell'analisi finale. È nota la differenza di *Outcome* tra un'analisi *Intention to Treat* e *per protocol* dove in quest'ultima si potrebbe osservare una riduzione del rischio relativo che non è evidente nella prima.

Una lettura attenta di un articolo deve sempre tenere a mente dove riposa il beneficio per il paziente, ovvero si deve osservare se i risultati sono clinicamente rilevanti. Tre sono le cose da osservare:

- 1) la grandezza dell'effetto (ricavabile dal rischio relativo, rischio assoluto e dal numero di pazienti che devo trattare per osservare un nuovo evento avverso);
- 2) la precisione della stima (attraverso l'intervallo di confidenza);
- 3) gli esiti considerati (considerare se gli esiti sono combinati. I componenti dell'*end-point* combinato devono essere comparabili in termini di rilevanza clinica; diversamente, devono essere riportati i risultati per ciascun componente dell'*end-point*).

Inoltre, l'osservazione della generalizzazione dei risultati dello studio, la considerazione che i pazienti studiati sono quelli che osserviamo normalmente nella mia pratica quotidiana e la verifica che il *setting* assistenziale in cui si è svolto il *trial* è comparabile a quello dove si opera sono di ragionevole importanza.

In conclusione una buona qualità metodologica, la disponibilità di studi recenti e trasparenti, ricordando che gli studi di non inferiorità sono tra quelli più “drogati”, è opportuno che la valutazione di uno o più studi presi come riferimento nei meccanismi decisionali sia fatta da un team multidisciplinare dove ognuno utilizzi la propria expertise per uscire con un giudizio bilanciato e focalizzato al benessere del paziente.

Bibliografia

1. Sackett D.L., Rosenberg W.M., Gray J.A., Haynes R.B., Richardson W.S., Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996; 312: 71-72.
2. Frankovich J., Longhurst C.A., Sutherland S.M., Evidence-based medicine in the EMR era. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1758-1759.
3. Guaraldo L., Cano F.G., Damasceno G.S., Rozenfeld S., Inappropriate medication use among the elderly: a systematic review of administrative databases. *BMC Geriatr* 2011 Nov 30; 11: 79.
4. Agee J., Developing qualitative research questions: A reflective process. *Int J Qual Stud Educ*. 2009; 22 (4): 431-447.
5. Huang X., Lin J., Demner-Fushman D., Evaluation of PICO as a knowledge representation for clinical questions. *AMIA Annu Symp Proc*: 2006; 359-363.
6. Greenhalgh T., Will COVID-19 be evidence-based medicine's nemesis? *PLoS Med*. 2020; 17 (6): e1003266.
7. Masic I., Miokovic M., Muhamedagic B., Evidence Based Medicine – New Approaches and Challenges. *Acta Inform Med*. 2008; 16(4): 219-225.

5. Lo *STROBE Statement* per gli Studi Osservazionali

C. Iacono, C. Confalonieri, E. Sciorsci, A. Pasquale

La ricerca osservazionale, considerata talvolta erroneamente una ricerca “minore”, ha trovato nuovo interesse negli ultimi anni.

Questo cambio di passo è da attribuire alla natura delle informazioni che solo la ricerca osservazione può fornire.

Gli studi osservazionali forniscono principalmente informazioni di natura epidemiologica e gestionale i cui risvolti sono importanti tanto per la *Governance* sanitaria quanto per i singoli centri clinici.

La *Governance* sanitaria utilizza la ricerca osservazione come osservatorio della realtà mutevole dell'epidemiologia e della tecnologia per verificarne i bisogni, soddisfatti o ancora da soddisfare.

I singoli centri clinici si affidano anche alla ricerca osservazionale per governare la struttura, analizzare i percorsi diagnostico-terapeutici, i risultati clinici, immediati e a distanza, e valutare l'uso delle risorse allo scopo di allocarle in modo appropriato e dinamico.

Il rischio maggiore per i ricercatori che si avvicinano alla ricerca osservazionale è quello di considerarla a priori di facile realizzazione e in genere con un approccio iso-risorse. Questo orientamento genera carenze nel protocollo di studio che si possono tradurre in differenti emendamenti sostanziali, in una scarsa metodica di analisi, in una scarsa qualità di risultati e ancor peggio nella difficoltà della loro interpretazione.

L'iniziativa STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*), nata con lo scopo di sviluppare raccomandazioni su ciò che dovrebbe essere incluso in una descrizione accurata e completa di uno studio osservazionale, si pone come strumento atto a migliorare il *reporting* degli studi osservazionali. Un gruppo di ricercatori provenienti da alcuni Paesi Europei, grazie ad un workshop tenuto nel settembre 2004, hanno elaborato una lista dei punti chiave da considerare, attraverso l'elaborazione di testi di riferimento, banche dati, elenchi bibliografici, archivi personali, raccomandazioni e studi empirici su come scrivere articoli e ricerche metodologiche. L'incontro di questo gruppo di lavoro e il successivo processo di consultazioni e revisioni hanno avuto come risultato una *check-list* composta da 22 *items* (il documento STROBE) riguardanti il titolo, il sommario, l'introduzione, le sezioni dei metodi, i risultati e la discussione degli articoli.

Diciotto elementi si applicano a tutti e tre i disegni di studio considerati e

quattro sono specifici per gli studi di coorte, caso-controllo o trasversali. Separatamente è stato pubblicato un articolo dettagliato, intitolato *Explanation and Elaboration*, consultabile liberamente sui siti internet di *PLoS Medicine*, *Annals of Internal Medicine* ed *Epidemiology* dove vengono descritti esempi per ciascun item al fine di comprendere al meglio il documento STROBE.

- **Titolo e abstract (abstract-1)**
- **Introduzione (2-3)**
- **Metodi (4-12)**
- **Risultati (13-17)**
- **Discussione (18-21)**
- **Altre informazioni (fonti di finanziamento) (22)**

Fig. 1 – Distribuzione items.

Appendix Table. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Checklist of Items That Should Be Addressed in Reports of Observational Studies.

Item	Item Number	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract. (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found.
Introduction Background/ rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported.
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses.
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper.
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection.
Participants	6	(a) Cohort study: Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up. Case-control study: Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls. Cross-sectional study: Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. (b) Cohort study: For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed. Case-control study: For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case.

Fig. 2 – Sezione STROBE checklist.

Lo *STROBE Statement* fornisce agli autori una guida indispensabile per migliorare il *reporting* degli studi osservazionali favorendone la valutazione dei punti di forza e dei limiti compresa la generalizzabilità dei risultati: consiste in una *checklist* contenente gli elementi indispensabili nella descrizione dei tre principali disegni di studio in epidemiologia: gli studi di coorte, caso-controllo e trasversali. Lo scopo che si prefigge è fornire una guida su come descrivere correttamente uno studio osservazionale: le raccomandazioni non sono un modello rigido per il disegno o la conduzione degli studi e la *checklist* non si pone come strumento per valutare la qualità della ricerca stessa.

Non dimentichiamo che nel 1985 D. Sackett poneva le basi dell'approccio critico con il libro *Clinical Epidemiology: a Basic Science for Clinical Medicine* con l'obiettivo di abbandonare la gerarchia di evidenze uguale per tutti i quesiti clinici e di classificare i disegni di studio della ricerca primaria quantitativa.

I recenti sviluppi normativi, anche sul tema della ricerca osservazionale, rendono necessaria la creazione di una Rete di professionisti promotori attivi

di ricerca, sede virtuale di incontro e discussione. La Rete dialoga, recepisce e condivide i propri intenti con le Università e gli esponenti di Società Scientifiche al fine di compiere un percorso convergente che possa avvantaggiare tutta la categoria professionale. Il farmacista ospedaliero crediamo debba conoscere sempre più l'architettura della ricerca clinica, l'anatomia dell'informazione biomedica ed acquisire metodi e competenze tecniche per la ricerca bibliografica identificando il disegno di studio più appropriato per le diverse categorie di quesiti oltre che avvertire il bisogno di informazione, classificarlo e convertirlo in adeguati quesiti clinico-assistenziali garantendo credibilità scientifica.

La ricerca e la formazione continua diventano uno strumento di lavoro quotidiano in un'ottica di programmazione delle attività e strumento funzionale volto ad aumentare l'efficienza del sistema al fine di generare dati che impattino in modo positivo sul Servizio Sanitario Nazionale e Regionale oltre che sulla salute dei cittadini.

In una prospettiva nazionale, l'analisi di dati in molte aree dell'assistenza sanitaria e la loro revisione, basata su confronti significativi con altri centri (*benchmarking*), deve promuovere il confronto tra ospedali, amministrazioni e distretti: quando i dati sono in collegamento, la valutazione dell'accesso ai servizi di cura in relazione a fattori demografici e sociali quali età, sesso, profilo socio-economico, luogo di residenza, può esser ottimizzata. Molti ricercatori hanno recentemente enfatizzato l'importanza degli studi osservazionali basati su database clinici di alta qualità (HQCD).

A differenza dei *trial* clinici randomizzati, ad esempio, gli studi osservazionali riguardanti i risultati dell'intervento medico nella pratica clinica, non essendovi randomizzazione al trattamento, coinvolgono un campione di popolazione non selezionata e i risultati riflettono i veri benefici ma anche le vere complicanze del trattamento/intervento. Inoltre, negli studi osservazionali possono essere valutati temi come il confronto di un farmaco con la successiva terapia disponibile o l'utilizzo di un farmaco nel mondo reale (*Effectiveness*) confrontato con il suo uso nei *trial* clinici (*Efficacy*); questioni e differenze, queste, di importanza cruciale nella cura della popolazione reale (*real world data*) rispetto al ristretto tempo di studio clinico.

Il processo decisionale presuppone evidenze di efficacia provenienti dai *trial* clinici ed evidenze di applicabilità dagli studi osservazionali. Questo aspetto è cruciale non solo per identificare il profilo di rischio e il beneficio per il singolo paziente, ma anche per caratterizzare la frequenza di effetti avversi a lungo termine, le conseguenze dell'intervento decisionale/terapeutico a differenti stadi clinici della malattia e la possibilità concreta di migliorare gli interventi di efficacia nella pratica clinica.

La metodologia Strobe trova applicazione nei più svariati campi della ricerca medica-sanitaria.

Nell'ambito della chirurgia urologica pediatrica M.K. Farrugia e A.J. Kirsch, con un articolo pubblicato sul *Journal of Pediatric Urology* nel 2017, si sono interrogati sulla importanza di valutare gli innumerevoli studi che, nel trattamento endoscopico per il reflusso vescico-uretrale pediatrico, vengono pubblicati ogni anno. Proprio la metodologia STROBE, con i suoi items, si è rivelata il modo migliore per classificare e valutare tutti i lavori dando un peso a ciascuno di loro in ordine di evidenza clinica. Lo studio pubblicato si conclude proponendo una *checklist* che possa essere utilizzata come utile strumento per autori e revisori. Sulla importanza degli studi osservazionali Farrugia e Kirsch riportano, nel corpo dello studio pubblicato, un riferimento ad una analisi condotta dalla Cochrane Collaboration nel 2014 dove si afferma che i risultati degli studi osservazionali sono del tutto sovrapponibili a quelli ottenuti da *trials* condotti in doppio cieco randomizzati.

Un altro studio pubblicato su BMJ nel 2016 scritto da Evelina Tacconelli *et al.* esplora le raccomandazioni di ottimizzazione di *reports* degli studi epidemiologici sulla resistenza agli antibiotici e miglioramento della qualità delle informazioni trasmesse ai fini di un'ottimale azione di *Antimicrobial Stewardship*. Lo studio si articola su tre step. Il primo è una *review* sistemica della letteratura che analizza le associazioni tra antibiotico-esposizione ed acquisizione di penicillino-resistenza a *Stafilococcus aureus* e/o una *multidrug*-resistenza di *Acinetobacter baumannii*. Il secondo valuta articoli che sono stati rivisti alla luce degli *items* della metodologia STROBE. Il terzo step è l'individuazione di potenziali *items* focalizzati alla valutazione della antibiotico-resistenza. L'analisi ha portato ad individuare solamente 78 studi utili ed in questi sono stati individuati solamente 5 *items* della *checklist* STROBE con valori di affidabilità molto bassi. In conclusione l'analisi ha portato a definire che i dati, portati a supporto della tesi di una relazione tra consumo di antibiotici e sviluppo di resistenza, sono poveri e vanno incrementati. L'implementazione di nuovi *items*, proposti nel terzo intento, potrebbe rendere disponibili studi migliori e contribuire ad aumentare le evidenze che possano fungere da base per successivi progressi.

Alice Mannocci *et al.* in un articolo pubblicato nel 2014 sul *Journal of Public Health* si interrogano su quale sia l'impatto delle *reporting guidelines* sulle riviste di Salute pubblica in Europa. Nell'articolo gli autori mettono a confronto le applicazioni di tre metodologie STROBE, CONSORT E PRISMA. Lo studio prende in analisi gli studi pubblicati su 7 riviste che si occupano di salute pubblica in un periodo di 4 anni (2010-2013). Nel testo si analizzano la metodologia STROBE, con la sua lista di *items*, per gli studi osservazionali, la

metodologia CONSORT, con i suoi 25 *items*, usata diffusamente per la valutazione di studi clinici randomizzati e controllati ed infine la metodologia PRISMA, sviluppata per aiutare gli autori a migliorare lo stile di organizzazione e presentazione dei dati in *reviews* sistemiche e metanalisi. La Metodologia PRISMA si avvale di una *checklist* di 27 *items*. Lo studio ha analizzato 3.456 articoli di cui 190 *reviews*/metanalisi, 44 *clinical trials*, 2.117 studi osservazionali, 2 studi misti (*reviews*/osservazionali) e 1.103 studi classificati come altri prodotti editoriali.

L'analisi condotta ha evidenziato che la maggiore applicazione delle 3 metodologie sopra citate si ha negli articoli pubblicati sulla rivista *Italian Journal Public Health*. Si registra, inoltre, che i lavori che seguono i criteri STROBE sono il 5.1%, per le altre riviste non si va oltre lo 0.6% della rivista edita da Elsevier.

L'applicazione della Metodologia STROBE è indice di qualità dei dati utilizzabili dalle *Facility* Aziendali quali Comitato Infezioni Ospedaliere, *Clinical Trial Center*, Comitato Etico e Nucleo di valutazione HTA, gruppi di lavoro nei quali, a giusto diritto, rientra il farmacista con la sua professionalità

Bibliografia

- M.K. Farrugia, A.J. Kirsch Application of the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement to publications on endoscopic treatment for vesicoureteral reflux *Journal of Pediatric Urology* (2017) 13, 320e325.
- Evelina Tacconelli,1,2 Maria A Cataldo,3 M Paul,4 L Leibovici,5 Jan Kluytmans,6 Wiebke Schröder,1,2 Federico Foschi,1,2 Giulia De Angelis,3 Chiara De Waure,7 Chiara Cadeddu,7 Nico T Mutters,8 Petra Gastmeier,9 Barry Cookson10. STROBE-AMS: recommendations to optimise reporting of epidemiological studies on antimicrobial resistance and informing improvement in antimicrobial stewardship *BMJ Open* 2016;6:e010134.
- Alice Mannocci, Rosella Saulle, Vittoria Colamesta, Silvia D'Aguzzo, Guglielmo Giraldi, Emanuele Maffongelli, Angela Meggiolaro, Leda Semyonov, Brigid Unim, Giuseppe La Torre. Short Report What is the impact of reporting guidelines on Public Health journals in Europe? The case of STROBE, CONSORT and PRISMA, *Journal of Public Health I* Vol. 37, No. 4, pp. 737-740.

6. Gli Studi Epidemiologici e gli Studi di *Real World Evidence*

V. Russo, V. Caso, P. Abrate

Introduzione

L'epidemiologia, dal greco ἐπί: «sopra», Δῆμος: «popolo», Λόγος: «discorso, studio», è lo studio della distribuzione e dei determinanti delle situazioni o degli eventi collegati alla salute in una specifica popolazione, e l'applicazione di questo studio al controllo dei problemi della salute [1]. Gli studi epidemiologici possono essere suddivisi in osservazionali e sperimentali. *Gli studi osservazionali* sono caratterizzati dall'assenza di intervento attivo da parte del ricercatore, che si limita a osservare i fenomeni, descrivendoli (studio descrittivo) o analizzando eventuali relazioni tra il fenomeno osservato e alcune variabili (studio analitico) [2].

Gli studi epidemiologici descrittivi consentono lo studio della distribuzione spaziale e temporale di una malattia e di porre le prime ipotesi su uno o più fattori causali possibili.

Gli studi epidemiologici analitici servono a verificare se i fattori supposti causali si presentano associati alla malattia in studio, se l'associazione è provata in modo evidente e statisticamente significativo.

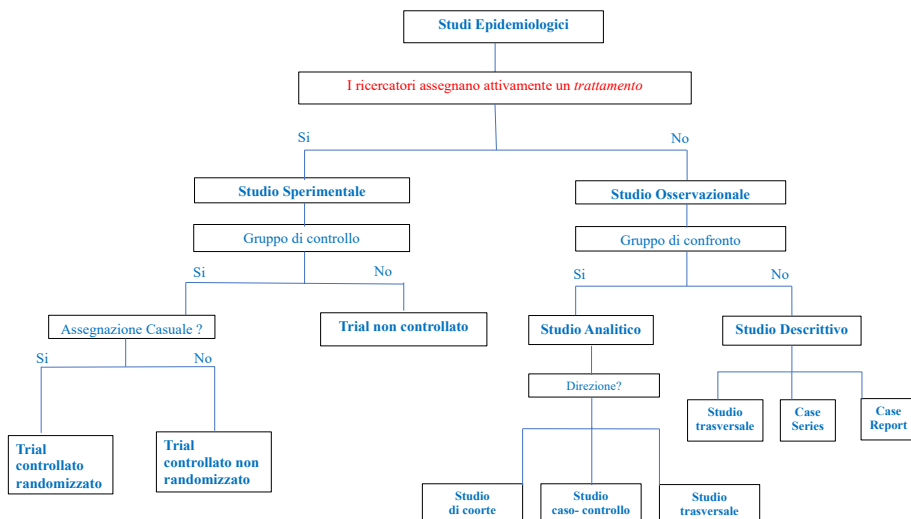


Fig. 1 – Classificazione degli studi epidemiologici.

Diversamente dagli studi osservazionali, gli studi sperimentali sono caratterizzati dall'intervento attivo dello sperimentatore e consentono di verificare se l'associazione è di tipo causale o no. Il *trial* clinico controllato e randomizzato (RCT) costituisce lo standard di riferimento per valutare l'efficacia degli interventi sanitari [3]; tuttavia i risultati relativi alla popolazione inclusa nello studio potrebbero non essere generalizzabili ai pazienti trattati nella pratica clinica; per questo motivo le evidenze scientifiche generate nel mondo reale (*Real World Evidence* – RWE) stanno assumendo sempre più valore in ambito clinico e regolatorio [4, 5]. Nel campo farmacologico, i dati generati nel mondo reale producono evidenze che integrano ed ampliano i dati ottenuti dagli RCT, fornendo preziose informazioni sulla sicurezza ed efficacia di un farmaco in un contesto ampio ed eterogeneo di popolazioni [6].

Real World Data and Real World Evidence

Per *Real World Data* (RWD) si intendono tutti i dati relativi allo stato di salute del paziente e/o all'erogazione di servizi sanitari che vengono raccolti e, fuori dal contesto degli RCT, durante la normale pratica clinica [7]. L'evidenza scientifica derivata dall'analisi di RWD si definisce *Real-World Evidence* (RWE) [8]. I RWD possono essere raccolti prospetticamente o retrospettivamente: nel primo caso si valutano gli effetti di un intervento sanitario seguendo i pazienti arruolati a partire dall'inizio dello studio e fino alla sua conclusione, per osservare gli esiti dell'intervento stesso; nel secondo caso, si misurano gli eventi accaduti in un periodo precedente rispetto al disegno dello studio.

I RWD possono essere generati da:

- **Trial clinici pragmatici** ovvero studi clinici randomizzati che, con l'obiettivo di mimare le condizioni di vita reale, utilizzano criteri di inclusione/esclusione dei pazienti meno rigidi rispetto ai convenzionali RCT e considerano esiti il cui impatto clinico sia più vicino possibile a quello osservato nella pratica clinica [9, 10]. Nella Tabella 1 sono sintetizzate le caratteristiche distintive dei *trial* clinici randomizzati rispetto ai *trial* clinici randomizzati.
- **Studi di coorte osservazionali**, che non prevedono la randomizzazione dei pazienti, come accade negli RCT, ma la loro osservazione per lunghi periodi di tempo al fine di valutare l'efficacia degli interventi sanitari o di rispondere a quesiti di eziologia/rischio [11]. Possono prevedere accanto alla coorte di soggetti esposti al trattamento o fattore di rischio, una coorte parallela non esposta (con coorte parallela). Generalmente sono prospettici, ma talora possono essere retrospettivi.
- **Studi caso-controllo**, confrontano due gruppi di soggetti: i soggetti esposti al trattamento o fattore di rischio (casi) ed i controlli con le stesse caratteristiche dei primi, ma dai quali differiscono solo per il fatto che non

Tabella 1 – Confronto tra *trial* clinico randomizzato e *trial* pragmatico.

	Trial Esplicativo	Trial Pragmatico
Obiettivi	<i>Il trattamento può funzionare?</i> Efficacia teorica Verifica dell'ipotesi Condizioni ideali	<i>Il trattamento funziona?</i> Efficacia pratica Confrontare strategie terapeutiche Normale pratica clinica
Scopo	Valutare causa-effetto del farmaco	Informare i decisori
Protocollo	Protocollo Rigido	Massima Generalizzabilità
Popolazione	Inclusione Selettiva	Amplia Inclusione
Metodo	Raccolta Dati > normale pratica clinica <i>Outcome</i> di ricerca rilevanti	Raccolta dati = normale pratica clinica <i>Outcome</i> clinicamente rilevanti

presentano la malattia. L'attendibilità e l'affidabilità dello studio dipendono quindi dalla corretta selezione dei casi e dei controlli. Pertanto la definizione di caso deve essere rigorosamente descritta nel protocollo di studio e deve considerare i criteri di inclusione ed esclusione in modo oggettivo. Gli studi caso-controllo sono utilizzati per valutare il ruolo di uno o più fattori di rischio nell'eziopatogenesi di una malattia, nella valutazione del ruolo di singoli fattori ad rischio e della loro eventuale interazione [12].

- **Studio trasversale**, detto anche di prevalenza, prevede l'analisi dei dati di una popolazione in un momento specifico. La determinazione dell'esposizione ad un particolare fattore di rischio – o la presenza di qualsiasi altra condizione del soggetto – e la registrazione del risultato avvengono in modo simultaneo, ovvero allo stesso momento. Esso è sostanzialmente utilizzato per descrivere frequenze di malattie, o di condizioni, in relazione a variabili quali ad esempio l'età e il sesso, il luogo di occorrenza o al tempo. Lo studio trasversale può quindi essere considerato come una “fotografia istantanea” del gruppo di persone esaminate e quindi la valutazione della presenza di un fenomeno nel preciso istante in cui si è deciso di compiere il rilevamento. A differenza di altri tipi di studi osservazionali, gli studi trasversali non seguono gli individui nel tempo, sono poco costosi e facili da condurre. Sono utili per effettuare una valutazione preliminare nella pianificazione di un futuro studio più complesso e per valutare i bisogni sanitari di una popolazione [13].
- **Registri prospettici**: Il termine registro di riferisce ad un'attività continua e sistematica di rilevazione nel tempo. I registri prospettici raccolgono dati di pazienti arruolati prima che si sia verificato l'evento clinico di interesse. I dati raccolti sono finalizzati a uno o più scopi del registro. La raccolta e l'archiviazione dei dati sono sottoposte a controlli di qualità, in modo da rendere le informazioni raccolte nel registro adatte e disponibile per i suoi scopi. Nella Tabella 2 sono riportati i possibili scopi di un registro clinico.

È importante ricordare che registro prospettico non è sinonimo di studio osservazionale. Uno studio nasce per rispondere a un quesito, mentre un registro non è identificato da uno specifico obiettivo conoscitivo ma può avere molteplici obiettivi o la sua funzione primaria può non essere di tipo conoscitivo. Nella Tabella 3 sono descritte le principali differenze tra i registri e gli studi osservazionali.

- **Database retrospettivi:** raccolgono dati di pazienti arruolati dopo che si è verificato l'evento clinico di interesse o di esposizione. Le fonti dei dati sono prevalentemente le cartelle cliniche ed i referti ambulatoriali. L'assenza di uniformità nella qualità dei dati raccolti può essere una limitazione. I database retrospettivi hanno il vantaggio di essere un modo efficace per ottenere rapidamente informazioni su un gran numero di pazienti, oltre ad avere un approccio poco costoso [14].

Tabella 2 – Scopi di ricerca di un registro clinico.

• Storia naturale della malattia
• Qualità dell'assistenza sanitaria
• Erogazione di servizi sanitarie
• Consumo di risorse
• Rapporto efficacia/sicurezza degli interventi
• Rapporto Costo-efficacia degli interventi

Tabella 3 – Principali differenze tra registri sanitari osservazionali e studi epidemiologici osservazionali.

Registri sanitari osservazionali	Studi epidemiologici osservazionali
Possono essere multiscopo	Hanno uno/pochi obiettivi precisi di ricerca/valutazione
Non hanno un tempo previsto	Hanno un termine previsto
Di solito includono dati raccolti per altri scopi (clinici, amministrativi)	Spesso prevedono dati raccolti <i>ad hoc</i> e talora "azioni" (ad es. questionari, prelievi)
Raccolgono molte informazioni che "potrebbero" rivelarsi utili	La raccolta dati è finalizzata agli obiettivi dello studio
Dovrebbero alimentare o facilitare studi osservazionali	Prevedono un protocollo di ricerca con un piano statistico

Vantaggi e Limiti degli studi RWE

Gli studi RWE riflettono l'esperienza clinica in una distribuzione di pazienti più ampia e diversificata rispetto agli RCT e per un tempo di *follow-up* mediamente più lungo. Possono fornire informazioni dettagliate sui modelli di trattamento del mondo reale, inclusi dosaggio, compliance, aderenza, uso *off-label* ed equilibrio tra efficacia e sicurezza di un farmaco [15]. Migliorano

in questo modo la validità dei dati ottenuti e la loro generalizzabilità rispetto agli RCT [16]; sono inoltre meno costosi e più veloci da completare rispetto agli RCT [17]. Gli studi di RWE sono oggi ampiamente utilizzati come strumento di farmacovigilanza post-marketing, fornendo un sistema di sorveglianza attivo per il rilevamento di eventuali nuovi segnali di sicurezza [18]. Tra i limiti degli studi di RWE c'è da annoverare la qualità dei dati, che possono essere raccolti in modo incompleto o incoerente, riducendone così la validità clinica. La mancanza, nella maggior parte degli studi di RWE, di randomizzazione contribuisce all'elevata validità esterna dei dati, ma ne riduce la validità interna, ossia, la misura in cui eventuali differenze tra i gruppi di intervento e di controllo possono essere attribuite all'intervento stesso, al contrario di altri fattori [17, 19]. La Tabella 4 mostra le maggiori differenze tra studi clinici randomizzati e studi di *Real World Evidence*.

Tabella 4 – Principali differenza tra *Trial* Clinici Randomizzati (RCT) e *Real World Evidence* (RWE).

	Trial Clinici Randomizzati (RCT)	Real World Evidence (RWE)
Obiettivo	Determinare se l'ipotesi è valida in circostanze altamente controllate	Determinare se l'ipotesi è valida in circostanze usuali
Pazienti	Popolazione predefinita	Popolazione variegata
Criteri di inclusione	Molto rigidi	Poco rigidi
Trattamento	Randomizzato, regimi definiti	Non randomizzato (secondo RCP e giudizio medico)
Aderenza	Generalmente elevata	Variabile
Follow-up	Limitato	Possibile lungo termine
Scopo	Approvazione agenzia regolatoria	Valutazione farmaco in <i>Real World</i>

RWE ed Agenzie regolatorie

Le agenzie regolatorie internazionali, come la *Food and Drug Administration* (FDA) e la *European Medicines Agency* (EMA), hanno pienamente riconosciuto il valore dei RWD e della RWE [20-21].

L'Agenzia europea per i medicinali (EMA), nel febbraio 2022, ha avviato un centro di coordinamento per i dati sanitari denominato *Data Analytics and Real World Interrogation Network* (DARWIN EU). Il ruolo del Centro di coordinamento è sviluppare e gestire una rete di fonti di dati sanitari *Real World* in tutta l'Unione Europea (UE) e condurre studi scientifici richiesti dalle Autorità di regolamentazione dei medicinali e, in una fase successiva, richiesti da altre parti interessate. DARWIN EU fornirà all'EMA e alle Autorità nazionali competenti

degli Stati membri dell'UE l'accesso a RWD validi e affidabili. Le evidenze rese disponibili riguardano, ad esempio, malattie, popolazioni di pazienti e uso, sicurezza ed efficacia dei medicinali, compresi i vaccini, lungo tutto il loro ciclo di vita. Servono a supportare i processi decisionali su sviluppo e autorizzazione dei medicinali e sulla farmacovigilanza, a vantaggio delle diverse parti interessate: industria farmaceutica, organismi di valutazione, pazienti e operatori sanitari [22,23]. La *Food and Drug Administration* dal 2008 ha attivato Sentinel, un sistema di sorveglianza attivo che utilizza dati sanitari elettronici esistenti provenienti da più fonti, allo scopo di creare un sistema elettronico nazionale per monitorare la sicurezza dei prodotti medici approvati [24]. Oggi Sentinel è il più grande database al mondo dedicato alla sicurezza dei prodotti medicinali, utilizzato per accelerare l'accesso e l'uso più ampio dei dati del mondo reale.

Conclusioni

Le evidenze generate nel mondo reale forniscono informazioni complementari, che possono integrare e/o ampliare quelle ottenute dai risultati dei *trial* clinici randomizzati. L'integrazione dei dati provenienti da studio di RWE con quelli degli RCT è indispensabile per confermare la sicurezza dei farmaci in popolazioni variegati e diversi *setting* clinici per tempi di *follow-up* mediante più lunghi. Inoltre, se opportunamente analizzati, i RWD possono fungere da valido supporto alle decisioni regolatorie e in particolare alle politiche del farmaco [25]. In questo ambito, lo studio dei *patterns* di utilizzo di diverse combinazioni di farmaci e delle relative associazioni con gli *outcomes* di salute o di natura economica, rappresenta una delle potenzialità dei RWD. Nonostante i numerosi vantaggi, solo poche linee guida di Società Scientifiche Internazionali scelgono un processo di revisione RWD ed utilizzano la RWE per stabilire le raccomandazioni di pratica clinica. [26]

Il ruolo del farmacista nella gestione del Real World Data (RWD) finalizzato allo sviluppo di studi clinici

Con il termine di *Real World Data* (RWD) si identificano abitualmente le informazioni raccolte al di fuori degli studi clinici convenzionali. I RWD reperibili nella pratica clinica possono riguardare le caratteristiche anagrafiche del paziente (età, sesso), il farmaco utilizzato, la posologia prescritta e anche i risultati clinici ottenuti. Possono inoltre essere estrapolate informazioni facilmente interpretabili sulla durata dei trattamenti, gli arruolamenti nel tempo, i giorni di terapia persi, l'aderenza, la tossicità.

Il farmacista SSN produce, gestisce, registra e analizza una notevole quantità di dati già solo nello svolgimento delle sue attività ordinarie.

La dispensazione dei medicinali tramite distribuzione diretta, ai reparti ospede-

dalieri, l'allestimento delle terapie personalizzate, la valorizzazione di registri di monitoraggio dei trattamenti farmacologici, la gestione delle segnalazioni di farmacovigilanza sono solo alcuni esempi di quanto il farmacista sia immerso nei dati. È inoltre possibile reperire e integrare altre fonti di dati quali cartelle cliniche elettroniche e non, diari terapeutici, anche digitali, se disponibili.

L'interazione in team multidisciplinare con altre figure professionali può ampliare il set di informazioni disponibili, con particolare riguardo agli *outcome* clinici.

Tra gli studi clinici, quelli di farmacoutilizzazione, hanno un notevole impatto nell'interpretazione dei RWD e rappresentano uno strumento di *governance* per garantire e monitorare un uso appropriato dei medicinali. Alcuni *out-come* di base possono essere ricavati dalla conduzione di studi di questo tipo, tra cui possiamo citare l'aderenza al trattamento, la persistenza, lo *switch*, l'analisi della posologia prescritta e le tossicità.

Per realizzare e quindi analizzare questi indicatori è necessario collegare tra loro le varie fonti di dati tramite processi di record linkage. Negli ultimi decenni l'attività di integrazione di fonti diverse ha avuto un grande sviluppo in moltissimi campi. Una procedura di integrazione di dati provenienti da fonti diverse va sotto il nome di record linkage quando viene realizzata come una tecnica algoritmica il cui scopo è identificare quali coppie di record di due basi di dati corrispondono ad una stessa unità.

Il ricongiungimento delle unità (siano esse individui, famiglie, imprese o altro) che sono presenti contemporaneamente in due o più basi di dati può risultare particolarmente semplice se alle unità presenti nelle due basi di dati è associato un unico codice identificativo, ad esempio il codice fiscale, assumendo che questo codice sia riportato correttamente in tutte le occasioni.

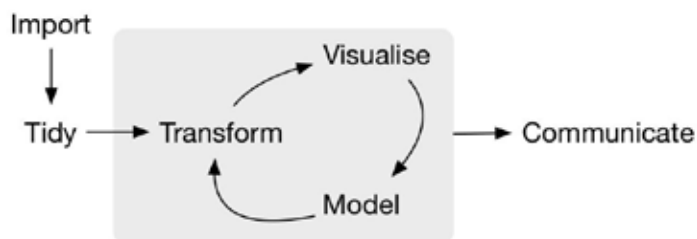
Il codice fiscale è l'elemento di identificazione maggiormente presente nelle fonti dati che il farmacista ha a disposizione.

Abbiamo detto che i dati immediatamente disponibili per il farmacista SSN sono molti. Tra questi possiamo ricordare:

- codice identificativo paziente (Codice Fiscale);
- dati anagrafici (età, sesso);
- dati medicinale (codice AIC, da cui risalire alle altre informazioni sul medicinale);
- data erogazione;
- quantità erogata (da cui è possibile calcolare la RDD – *Received Daily Dose*);
- quantità prescritta standard (espressa come DDD – *Defined Daily Dose*);
- quantità prescritta reale (espressa come PDD – *Prescribed Daily Dose*);
- intervallo tra le dispensazioni in farmacia, o *Pharmacy Refill*;
- spesa:

Se la disponibilità del dato costituisce di per sé un punto di partenza irrinunciabile per la conduzione di studi di farmacoutilizzazione, questa non è sufficiente per raggiungere il risultato. Sui dati è infatti necessario lavorare in modo rigoroso, logico e riproducibile.

Il diagramma di flusso riportato qui sotto rappresenta il percorso logico che il farmacista dovrebbe seguire quando si interfaccia con un dato grezzo, come possono essere le erogazioni in distribuzione diretta di un medicinale, le prescrizioni, i dati provenienti dalle SDO o dalle prestazioni ambulatoriali e così via.



Il percorso prevede di importare le informazioni in ambienti che permettano di ordinarle per poi trasformarle, visualizzarle e modellarle con l'obiettivo finale di una comunicazione efficace.

Tutti questi passaggi prevedono un lavoro diretto sul dato. Un lavoro forse un po' al limite delle competenze del farmacista, perché prevede il ricorso a un'informatica di livello intermedio/avanzato.

Sembra tuttavia fondamentale per la professione del farmacista SSN acquisire competenze di questo tipo, specialmente in questo momento storico.

Oltre che per una maggiore capacità di interpretazione, sviluppare competenze di analisi del dato può permettere al farmacista di confrontarsi, parlando la stessa lingua, con statistici, data manager e informatici, oltre a diventare più efficienti nel lavoro quotidiano di produzione di dati, cui si accennava in apertura, e quindi nell'interfaccia anche con la parte clinica, spesso poco abituata all'analisi dei dati.

Attraverso questo approccio è possibile quindi ricavare utili indici di farmacoutilizzazione dai dati a disposizione del farmacista SSN. Vediamone alcuni più in dettaglio.

Aderenza

Nel 2003 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce l'aderenza al trattamento come «la misura in cui il comportamento di una persona – nell'assumere farmaci, seguire una dieta e/o eseguire cambiamenti nello

stile di vita – corrisponde alle raccomandazioni concordate con il personale sanitario».

Parallelamente alla definizione di aderenza è stato pubblicato il manuale *Introduction to Drug Utilisation Research* che ha gettato le basi per gli studi di farmacoutilizzazione introducendo gli indici sui quali costruire le ricerche in tale ambito: la *Consumed Daily Dose* (CDD) e la PDD. La CDD è stata sostituita in seguito dalla RDD. Tali indici descrivono rispettivamente il punto di vista del clinico e del paziente e rappresentano la base per uno dei calcoli validati dell'aderenza al trattamento integrando e, in alcuni casi, sostituendo la DDD.

Esistono varie metodologie di calcolo di tale parametro e la maggior parte si basa sul *pharmacy refill*, cioè sul monitoraggio delle dispensazioni in farmacia. Il calcolo della RDD è dato dal rapporto tra la dose dispensata e la differenza in giorni tra due dispensazioni successive. La PDD, la posologia prescritta, deve essere attentamente monitorata soprattutto nei casi in cui sono previsti aggiustamenti posologici. In questo caso il metodo più accurato è dato dal rapporto tra la RDD e la PDD poiché, soprattutto nel caso di farmaci con posologia personalizzata (terapie antitumorali ad esempio), la DDD è di difficile standardizzazione quando addirittura non valorizzata dall'OMS e, se non si conosce la PDD, la valutazione dell'aderenza potrebbe diventare non affidabile o non fattibile.

I metodi di calcolo dell'aderenza maggiormente utilizzati quando si dispone di informazioni sul *pharmacy refill* sono la MPR (*Medication Possession Ratio*) e la PDC (*Proportion of Days Covered*).

La MPR rappresenta il numero di giorni in cui un paziente ha il medicinale a disposizione in un determinato periodo di tempo, divisa per il numero di giorni nel periodo di tempo.

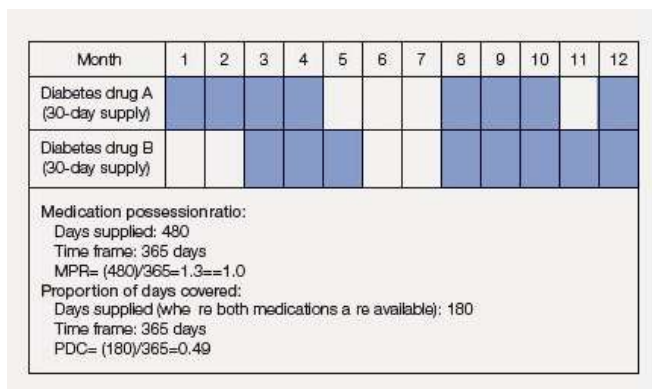
$$MPR = \left(\frac{\text{Sum of days' supply for all fills in period}}{\text{Number of days in period}} \right) \times 100\%$$

Sebbene l'MPR non misuri accuratamente l'aderenza al farmaco nella misura in cui il paziente sta effettivamente assumendo il farmaco come indicato, valuta se il paziente ha accesso al farmaco. Questa è una parte importante del processo di aderenza alla terapia. Inoltre, l'MPR può essere distorto se il paziente riceve i farmaci prima del necessario.

La PDC risolve il problema della possibilità di avere un MPR distorto limitando il rapporto di aderenza al 100%. La PDC è calcolata come rapporto tra il numero di giorni in cui il paziente è coperto dal farmaco e il numero di giorni in cui il paziente ha diritto ad avere il farmaco a portata di mano.

$$PDC = \left(\frac{\text{Number of days in period "covered"}}{\text{Number of days in period}} \right) \times 100\%$$

Il rapporto PDC fornisce una rappresentazione più accurata dell'aderenza al farmaco perché elimina la possibilità di essere irragionevolmente elevato.



Persistenza

La persistenza al trattamento rappresenta il tempo di utilizzo di un farmaco ed è calcolata come differenza in giorni tra la prima e l'ultima dispensazione. La persistenza può essere rappresentata graficamente e statisticamente dalla curva di Kaplan-Meier, assumendo la data di fine trattamento come l'interruzione della terapia da parte del paziente.

Tale curva esprime la "sopravvivenza" al trattamento ed è utilizzata in questo caso per mettere in correlazione un evento, l'interruzione della terapia studiata, con il fattore tempo. L'evento da studiare che sancisce l'uscita del paziente dal trattamento è qualsiasi evento che provochi l'interruzione del trattamento, ad esempio la progressione, lo *switch*, l'ospedalizzazione, l'intolleranza e/o la reazione avversa al farmaco.

È necessario, al fine della valutazione della persistenza, definire i parametri che identificano la data d'interruzione del trattamento. A tal proposito è necessario stabilire a priori il limite massimo ammissibile tra due dispensazioni cosicché, superato tale limite, si possa identificare la fine del trattamento.

Tale parametro non può essere standardizzato ma è relativo al tipo di farmaco, al trattamento e alla posologia.

Nell'analisi della persistenza sono utili la prima e l'ultima data e, se la prima data indica l'inizio del trattamento, l'ultima non è indicativa della fine del trattamento perché identifica quando il paziente ha ritirato l'ultima quota di far-

maco ma non quando ha interrotto la terapia. Potrebbe, infatti, pur avendo a disposizione l'intero ciclo di terapia, averlo utilizzato solo in parte. Partendo da questo presupposto è necessario fare delle assunzioni di metodo a priori in modo da uniformare per tutti i pazienti la metodologia di calcolo. In questo modo, l'ultimo intervallo viene considerato come se fosse un'assunzione ideale e la relativa dose completamente e correttamente assunta.

Bibliografia

1. John M. Last, A dictionary of Epidemiology, 1988.
2. Beaglehole R, Bonita R, Kjellström T. Epidemiologia di base, Folini editore, 1993.
3. Revicki DA, Frank L. Valutazione farmaco-economica nel mondo reale. Efficacia contro studi di efficacia. *Farmacoeconomia* 1999; 15 : 423–34..
4. David Thompson, Replication of Randomized, Controlled Trials Using Real-World Data: What Could Go Wrong?, Value in Health, Volume 24, Issue 1, January 2021.
5. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Prove del mondo reale: cos'è e cosa può dirci. *N inglese J Med.* 2016; 375 : 2293–2297. doi: 10.1056/NEJMs1609216.
6. Vaibhav B Katkade, Kafi N Sanders, elly H Zou-Real world data: an opportunity to supplement existing evidence for the use of long-established medicines in health care decision making. *J Multidiscip Healthc* 2018 Jul 2; 11: 295-304. doi: 10.2147/JMDH.S160029.eCollection 2018.
7. Food and Drug Administration. Utilizzo di prove del mondo reale per supportare il processo decisionale normativo per i dispositivi medici. Guida per il personale dell'industria e dell'amministrazione alimentare e dei farmaci. 2017.
8. Framework for FDA's Real-World Evidence Program. US: Food and Drugs Administration; 2018.
9. Roland M, Torgerson DJ. Understanding controlled *trials*: What are pragmatic *trials*? *BMJ* 1998; 316 (7127): 285.
10. Ware JH, Hamel MB. Pragmatic *trials* – guides to better patient care. *N Engl J Med* 2011; 364 (18): 1685-7.
11. Faner R, Tal-Singer R, Riley JH, Celli B, Vestbo J, MacNee W, et al. Lessons from ECLIPSE: a review of COPD biomarkers. *Thorax* 2014; 69 (7): 666-72.
12. Grimes D. A., Schulz K. F. An overview of clinical research: the lay of the land. *The Lancet* 2002; 338: 57-61.
13. Registri Sanitari: Aspetti metodologici, Paolo Bruzzi, 2015.
14. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observation studies and randomized, controlled *trials*. *N Engl J Med* 2000; 342: 1878-86.

15. Bassel Nazha et al, Benefits and limitations of real-world evidence: lessons from *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer, *Future Oncology* Vol 17 n 8, Nov 2020.
16. Cohen AT, Goto S, Schreiber K, et al. Why do we need observational studies of everyday patients in the real-life setting?: Table 1. *European Heart Journal Supplements* 2015; 17: D2–D8. 10.1093/eurheartj/suv035.
17. Blonde L, Khunti K, Harris SB, Meizinger C, Skolnik NS. Interpretation and impact of real-world clinical data for the practicing clinician. *Adv. Ther.* 35(11), 1763–1774 (2018). Provides a useful comparison of the advantages and limitations of randomized controlled trials (RCTs) and real-world studie.
18. Khozin S, Blumenthal GM, Pazdur R. Real-world data for clinical evidence generation in oncology. *J. Natl Cancer Inst.* 109(11), djx187 (2017).
19. Godwin M, Ruhland L, Casson I, et al. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3: 28 10.1186/1471-2288-3-28.
20. FDA. Developing a framework for regulatory use of real-world evidence; Public Workshop, <https://www.gpo.gov/ fdsys/pkg/FR-2017-07-31/pdf/2017-16021.pdf>.
21. EMA. Update on real world evidence data collection. https:// ec.europa.eu/health/home_en European Medicine Agency, Initiation of DARWIN EU® Coordination Centre advances integration of real-world evidence into assessment of medicines in the EU, disponibile al link <https:// www.ema.europa.eu/en/news/initiation-darwin-eur-coordination-centre-advances-integration-real-world-evidence-assessment#:~: text=The%20vision%20of%20DARWIN%20EU,lifecycle%20of%20a%20medicinal%20product>.
22. Agenzia europea per i medicinali . Data Analytics and Real World Interrogation Network (DARWIN EU), <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/big-data/data-analysis-real-world-interrogation-rete-darwin-eu>.
23. FDA's Sentinel Initiative, <https://www.fda.gov/safety/fdas-sentinel-initiative>.
24. Garrison LP, Neumann PJ, Erickson P, et al. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health* 2007; 10: 326-35. 10.1111/j.1524-4733.2007.00186.x.
25. Bell H, Wailoo AJ, Hernandez M et al. The use of real world data for the estimation of treatment effects in NICE decision making, <http://nicedsu>.

- org.uk/wp-content/uploads/2018/05/ RWD-DSU-REPORT-Updated-DECEMBER-2016.pdf.
26. Garrison LP, Jr., Neumann PJ, Erickson P, Marshall D and Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value in Health. The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2007; 10: 326-35.
 27. Khozin S, Blumenthal GM, Pazdur R. Real-world Data for Clinical Evidence Generation in Oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 2017; Nov 1; 109(11).
 28. Santoleri F, Lasala R, Abrate P, Musicco F, Costantini A. La Real World Data e la Farmacoutilizzazione: strumenti per il farmacista ospedaliero. *GIFAC* 2019; 33(2): 77-85 | DOI 10.1721/3186.31641.
 29. Scanu M. Metodi statistici per il record linkage. ISTAT 2013 (https://www.istat.it/it/files/2013/12/met_norme_03_16_metodi_statistici_record_linkage.pdf, ultimo accesso 31/03/2022).
 30. WHO. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva: WHO, 2003. (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf;jsessionid=47E7B44A3959B19400C2A9C50E1AD429?sequence=1>, ultimo accesso 31/03/2022).
 31. WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology & WHO Collaborating Centre for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacological Services. (2003). Introduction to drug utilization research. World Health Organization, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42627>, ultimo accesso 31/03/2022).
 32. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild C J, Fuldeore M J, Ollendorf DA and Wong PK. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value in Health. The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2008; 11: 44-7.
 33. Blumenthal GM, Gong Y, Kehl K, Mishra-Kalyani P, Goldberg KB, Khozin S, Kluetz PG, Oxnard GR and Pazdur R. Analysis of Time to Treatment Discontinuation of Targeted Therapy, Immunotherapy, and Chemotherapy in clinical *trials* of patients with non-small cell lung cancer. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 2019.
 34. Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Benner J, Gwadry-Sridhar F and Nichol M. A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value in Health. The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2007; 10: 3-12.

7. L'approccio del Farmacista nella realizzazione di uno Studio Osservazionale, esempi ed esplicazioni

B. Meini, A. Costantini, F. Santoleri, E. Pasut, M. Zito

Con l'entrata in vigore effettiva del Regolamento (UE) n. 536/2014 sulle sperimentazioni cliniche a partire dal 31 gennaio 2022, le modalità con cui le sperimentazioni cliniche dei medicinali sono condotte nell'Unione Europea (UE) subirà un cambiamento importante, grazie all'armonizzazione dei processi di valutazione e supervisione per sperimentazioni cliniche in tutta l'UE, tramite un sistema informativo per le sperimentazioni cliniche (CTIS), con lo scopo principale di riportare l'UE competitiva ed attrattiva in tema di ricerca clinica.

A livello nazionale, dopo una prima fase normativa che gettava le basi per la riorganizzazione dei Comitati Etici (Legge 11 gennaio 2018, n. 3, c.d. Legge Lorenzin, artt. 1 e 2), seguita solo dal D.Lgs. 14 maggio 2019, n. 52, l'Italia giunge al 31 gennaio 2022 in ritardo con gli atti conseguenti.

Contemporaneamente, anche l'ambito dei dispositivi medici e dispositivi diagnostici in vitro (IVD), è stato investito dal rinnovamento/adequamento normativo, rispettivamente con il Regolamento (UE) 2017/745 entrato in vigore il 26 maggio 2021 ed il Regolamento (UE) 2017/746 (entrata in vigore prevista per il 26 maggio 2022), in cui vengono declinate anche i relativi aspetti di indagine clinica.

Nell'ambito della normativa vengono comunque confermati i ruoli del farmacista ospedaliero e dei servizi farmaceutici territoriali sia componente dei Comitati Etici per la sperimentazione clinica sia come figura competente e delegata alla gestione dei campioni sperimentale.

Se presso gli IRCCS la ricerca è *mission* e parte integrante dell'attività, mentre nelle Aziende Ospedaliere Universitarie è complementare, diverso invece è nelle Aziende Sanitarie Locali dove la ricerca è un valore aggiunto all'attività clinica ordinaria, riconoscendone infatti l'impatto clinico, organizzativo, economico e sociale al fine di creare valore per l'utente finale (paziente), il pagatore (SSN/SSR) e l'équipe multidisciplinare (*reputation*).

È ormai noto che:

- l'assistenza più qualificata è quella che associa la **clinica** alla **sperimentazione**: in altre parole si cura meglio dove si fa ricerca;
- **ricerca** e **cura** devono procedere insieme con un'attenzione alla qualità della vita dei malati e alla sostenibilità da parte della SSN;

- la complessità della casistica, l'eccellenza nelle cure e la ricerca clinica permettono di realizzare la **formazione continua sul campo** dei professionisti, compreso il farmacista, così come previsto e riconosciuto anche dai programmi AGeNaS per quanto riguarda la ricerca *No Profit*.

La sperimentazione clinica oggi, è rappresentata da un meccanismo complesso che per funzionare ha bisogno di un TEAM multidisciplinare composto da diverse figure professionali (Investigatore Principale, farmacista di ricerca, statistico, infermiere di ricerca, tecnico di laboratorio, data manager). Ne consegue che il successo nella conduzione di un *trial* è il risultato dell'interazione tra queste differenti professionalità. L'assenza di un adeguato numero di professionisti dedicati alle sperimentazioni rappresenta uno dei fattori principali limitanti per fare ricerca clinica all'interno delle AASS.

Affinché quanto sopra di realizzi sono necessarie alcune condizioni generali:

- convivenza con la mission istituzionale dell'Azienda Sanitaria (A.S.);
- presenza di strutture adeguate e strumenti aziendali di supporto;
- politiche regionali, indirizzi e regolamenti aziendali;
- assenza di conflitto di interessi degli attori;
- conoscenza e competenze degli individui.

Il farmacista ospedaliero e dei servizi farmaceutici territoriali ha acquisito ormai da anni conoscenze e competenza nelle metodologie di *Health Technology Assessment* (HTA), *Budget Impact Analysis* (BIA), *Cost Effectiveness Analysis*, consultazione dei database amministrativi (*Big Data*). Con l'acquisizione di altre conoscenze e competenze (metodologia dei *trial* clinici e degli studi osservazionali, principi base di statistica e principali software informatici dedicati, conoscenza della patologia in studio e criteri di valutazione clinici; classificazione delle tossicità, normativa nazionale ed internazionale in materia di studi sui farmaci e dispositivi medici, principi di bioetica, conoscenza dei percorsi aziendali (chi fa che cosa), attenzione per i dettagli, capacità relazionali; buona conoscenza dell'inglese e della scrittura scientifica), il farmacista diventa protagonista attivo (ricercatore) negli ambiti della *Real Word Evidence* ed *Outcomes Research*.

Gli obiettivi che il farmacista ricercatore deve porsi quando formula un'ipotesi di ricerca, secondo la strategia PICOS (*Population Intervention Comparison Outcome Study Design*), devono essere:

- rivedere i profili di cura secondo prove di efficacia;
- sostenere l'innovazione terapeutica;
- dare risposta ai bisogni reali di sotto popolazioni e di singoli pazienti;
- ottimizzare l'utilizzo delle risorse assistenziali;
- promuovere un'azione organizzativa razionale;
- orientare l'accesso alle nuove tecnologie.

Con il periodo della pandemia dal Sars-CoV2 è emerso come il farmacista abbia acquisito consapevolezza del ruolo sia di ricercatore sia di professionista specializzato per il supporto all'ideazione e programmazione della conduzione di studi clinici ed osservazionali alla guida di team multidisciplinari.

La ricerca clinica di qualità è correlata ad un elevato standard terapeutico assistenziale presso la farmacia ed il centro in cui si svolge. È necessario ricordare che perché la ricerca clinica possa essere ritenuta valida nelle sue conclusioni deve essere condotta osservando delle precise regole etico-scientifiche e aver eseguito degli iter burocratici-amministrativi definiti dagli organi di controllo nazionali ed internazionali. Inoltre, per poter adempiere a queste regole e eseguire questi iter è necessaria professionalità, tempo, motivazione ed entusiasmo.

Gli Studi Osservazionali

Le fasi principali della ricerca sono:

1. formulazione del quesito di ricerca sulla base di un problema circoscritto;
2. revisione della letteratura correlata;
3. formulazione della ipotesi;
4. selezione del disegno dello studio appropriato;
5. elaborazione del protocollo di studio, definendo: popolazione oggetto dello studio, campionamento, intervento (se trattasi di studio sperimentale) e confronto, metodo di misurazione delle variabili, raccolta dei dati e loro elaborazione;
6. interpretazione dei risultati;
7. comunicazione dei dati.

La ricerca primaria comprende gli studi osservazionali e sperimentali, e si distingue dalla ricerca secondaria che integra i risultati della ricerca primaria attraverso la loro valutazione, selezione e sintesi. La ricerca secondaria comprende le revisioni sistematiche, le linee guida, i report HTA.

Nella sua figura di collaboratore al processo di cura del paziente il farmacista può essere fattivamente promotore di studi osservazionali. Questi sono caratterizzati dall'assenza di un intervento attivo: il ricercatore infatti si limita alla osservazione ed alla raccolta del dato.

Studi osservazionali ben strutturati e rigorosamente condotti sono di fondamentale importanza, ad esempio per verificare l'efficacia di un trattamento dopo la sua commercializzazione e l'impiego in una popolazione "reale", quasi sempre differente da quella dello studio clinico che ne ha portato alla immissione in commercio. Oppure per verificarne la sicurezza ed eventuali effetti avversi molto rari, non riscontrabili in popolazione campione di numero limitato come avviene nello studio registrativo.

Gli studi osservazionali possono essere [1-2]:

- descrittivi. Il ricercatore descrive solo l'evento. Ad esempio *case reports* e *case series* utilizzati per descrivere eventi avversi rari di farmaci;
- analitici. Il ricercatore oltre a descrivere l'evento ne analizza anche i dati statisticamente. Ad esempio gli studi di coorte, gli studi caso-controllo, gli studi trasversali. Non tutti questi studi richiedono un gruppo di controllo.

Occorre porre attenzione all'oggetto della ricerca perché non tutti i trattamenti possono essere oggetto di uno studio osservazionale in Italia: le *Linee guida per gli studi osservazioni sui farmaci* del 2008 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) prescrivono che gli studi osservazionali possono essere condotti solo per terapie farmacologiche prescritte nella normale pratica clinica e nelle indicazioni d'uso dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del farmaco oggetto di studio [3]. Gli studi osservazionali di trattamenti *off-label* non possono quindi essere autorizzati dal Comitato Etico.

Applicazioni pratiche: farmacoutilizzazione

La farmacoutilizzazione è caratterizzata da un insieme di metodi analitici e descrittivi per la quantificazione, comprensione e valutazione dei processi di prescrizione, dispensazione e consumo dei farmaci nonché testare gli interventi per migliorare la qualità di questi processi [1]. Gli studi osservazionali sono uno strumento importante per realizzare analisi di farmacoutilizzazione che ha come obiettivi principali la descrizione dei livelli di aderenza al e persistenza al trattamento. Queste analisi pongono le basi per eseguire analisi di efficacia in *Real Life* e rappresentano un ponte di collegamento tra i farmacisti ed i clinici.

A tal proposito si riportano 4 esempi pratici che descrivono quanto detto in precedenza con un approccio che potrebbe essere definito di tipo piramidale (Fig. 1):



Fig. 1 – Approccio piramidale: dalla farmacoutilizzazione al *Patient Management*.

1. **Analisi di farmacoutilizzazione:** Patient Adherence and Persistence with Imatinib, Nilotinib, Dasatinib in Clinical Practice [2];
2. **Analisi di efficacia in *Real-Life* monocentrica:** Medication Adherence to Tyrosine Kinase Inhibitors: 2-Year Analysis of Medication Adherence to Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia and Correlation with the Depth of Molecular Response [3];
3. **Analisi di efficacia in *Real-Life* multicentrica:** Adherence, persistence and efficacy of dasatinib and nilotinib in the treatment of patients resistant or intolerant to imatinib with chronic myeloid leukemia in chronic phase: an Italian multicenter study over two years in real life [4];
4. **Progetti di Patient management:** Using a treatment diary to improve the medication adherence in patients with chronic myeloid leukaemia [5].

Nel primo lavoro [2] è stata condotta un'analisi di farmacoutilizzazione con lo scopo di descrivere l'aderenza e la persistenza ad un anno nei pazienti affetti da Leucemia Mieloide Cronica (LMC) in trattamento con Imatinib, Dasatinib e Nilotinib. La coorte di pazienti analizzata è stata di 102 la maggior parte in trattamento con Imatinib, 63. In questo studio è stata descritta la metodologia di analisi del calcolo dell'aderenza come rapporto tra la *Received Daily Dose* (RDD) e la *Prescribed Daily Dose* (PDD). La RDD è la dose dispensata e, verosimilmente, assunta dal paziente ed è calcolata come rapporto tra la dose totale dispensata e l'intervallo in giorni tra le due dispensazioni consecutive [6]. La PDD rappresenta la posologia così come indicata dal clinico e, soprattutto per alcune patologie come quelle onco-ematologiche, può differire dalla *Defined Daily Dose* (DDD) [7]. L'uso della PDD minimizza l'errore di valutazione nel calcolo dell'aderenza quando questa differisce dalla DDD [8].

Questo primo lavoro in ambito ematologico, condotto da soli farmacisti, ha descritto livelli di aderenza 0,83, 0,85 e 0,93 rispettivamente per imatinib, dasatinib e nilotinib e una media di persistenza ad un anno del 85% per tutti e tre i farmaci in studio.

Nel secondo lavoro [3], grazie al coinvolgimento dei clinici-ematologici dell'ospedale di Pescara, è stata studiata la correlazione tra i livelli di aderenza e l'efficacia in *Real Life* così come descritta dal trascritto BCR-Abl [9] nei pazienti affetti da LMC in trattamento con imatinib a due anni. In questo è stata dimostrata la correlazione tra aderenza ed efficacia terapeutica descrivendo che i pazienti che hanno avuto un'aderenza superiore al 90% erano anche quelli che mostravano una risposta migliore al trattamento farmacologico descritta come remissione completa di patologia. Viceversa, i pazienti con livelli di aderenza inferiori allo 0,8 erano quelli che progredivano e che necessitavano di passaggio ad una seconda linea di trattamento.

Nel terzo lavoro [4] è stata considerata proprio la seconda linea di trattamento attraverso una multicentrica che ha coinvolto 6 farmacie ospedaliere e relative ematologie in tutta Italia. In questo studio è stata calcolata, oltre all'aderenza al trattamento, la *Progression-Free Survival* (PFS) e l'*Event-Free Survival* (EFS). I dati a due anni analizzati sui pazienti affetti da LMC in fase cronica risultati intolleranti o resistenti ad imatinib e, quindi, in trattamento con dasatinib e nilotinib, hanno descritto livelli di PFS pari al 93% e di EFS pari al 76% come media tra i farmaci in studio. Non è stata trovata una differenza statisticamente significativa tra dasatinib e nilotinib che risultavano avere la stessa efficacia. Il dato allarmante, invece, è quello proveniente dalla EFS che, a differenza della PFS, descrive le interruzioni del trattamento da tutte le cause. Infatti, mentre la PFS descrive le interruzioni dovute solo a progressione di malattia, la EFS anche quelle dovute a tossicità. Questo dato risulta importante poiché il paziente, pur non andando in progressione, ha necessità di cambiare linea di terapia. Questo aspetto rafforza l'importanza delle segnalazioni in ambito di farmacovigilanza.

Il quarto lavoro [5] è un esempio di *Patient Management*. Ai pazienti affetti la farmacia dell'ospedale di Pescara è stato consegnato un diario di terapia allo scopo di offrire un supporto per seguire al meglio la propria terapia domiciliare. Il focus è stato quello sui pazienti ematologici al fine di seguire il percorso di approfondimento finora descritto. Al paziente, dopo breve colloquio introduttivo, è stato consegnato il diario di terapia con la richiesta di annotare l'orario e la dose assunta giornaliera e, in una scala da 1 a 5, riportare il proprio stato di salute generale. Ad ogni ritiro di farmaco successivo al primo al farmacista veniva riconsegnata la parte di diario compilata che poi è stata oggetto di valutazione. Sono stati così descritti i livelli di aderenza come riportati dal paziente e, confrontando i periodi di assunzione della terapia senza diario di terapia, valutato se l'intervento del farmacista attraverso il diario di terapia avesse migliorato l'aderenza al trattamento. Sono stati considerati i pazienti in trattamento con imatinib, dasatinib e nilotinib che hanno riportato valori medi di aderenza pari al 97,4% nel periodo di uso del diario contro l'86,5% senza diario. La qualità di vita riportata è stata in media di 3.46 su un range da 1 a 5. Tale studio ha permesso di dimostrare che l'attività esplicata dal farmacista in distribuzione diretta ha permesso, attraverso l'uso del diario di terapia, un miglioramento della qualità di cure intenso come un aumento di aderenza al trattamento che, come visto nei precedenti lavori e acclarato dal panorama scientifico internazionale, è propedeutico al successo terapeutico.

A conclusione di questa breve argomentazione sulla realizzazione di studi osservazionali nell'ambito della farmacoutilizzazione si può dedurre che il farmacista ha a disposizione tutti i mezzi per eseguire analisi che offrono spunti importanti di riflessione e miglioramento della pratica clinica. È necessario

abituarsi a misurare e monitorare la propria attività che ha risvolti importanti sulla salute pubblica.

Focus in Studi Osservazionali su Biosimilari

Attualmente l'industria biotecnologica rappresenta la colonna portante dell'intera ricerca farmaceutica mondiale; si tratta, infatti, di un settore in continua crescita. Negli ultimi anni, le recenti numerose scadenze brevettuali di farmaci biologici/biotecnologici sul mercato mondiale hanno aperto la strada alla produzione di farmaci biosimilari, fornendo così la possibilità di avere disponibili ulteriori risorse terapeutiche per il trattamento di numerose gravi patologie, con un notevole guadagno economico. Tra il 2013 e il 2016 sono stati approvati nuovi farmaci biosimilari, Remsima e Inflectra (infliximab) che rivestono, tra tutti, certamente un ruolo importante nella possibile sostituzione di Remicade, utilizzato ampiamente in campo dermatologico, gastroenterologico e reumatologico. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) definisce con il termine "biosimilare" un medicinale, autorizzato da EMA tramite procedura centralizzata, simile al prodotto biologico di riferimento già autorizzato e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale. I farmaci biosimilari sono quindi simili per qualità, efficacia e sicurezza ai biologici di riferimento ma hanno un costo inferiore, che consente di trattare un maggior numero di pazienti e di allargare l'accesso a terapie ad alto costo.

L'**infliximab** è un inibitore del *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- α), una citochina pleiotropica che esplica funzioni sia di tipo pro-infiammatorio che immunoregulatorio. Il TNF- α è prodotto principalmente da fagociti mononucleati attivati, ma anche da cellule T attivate, neutrofili, NK e mastociti. Le due forme TNF- α (di membrana mTNF e solubile sTNF), stimolano macrofagi e altre cellule a secernere citochine pro-infiammatorie, come le interleuchine (IL-1, IL-6 e IL-8), inducendo l'attivazione dei linfociti T e l'espressione di molecole di adesione da parte delle cellule endoteliali. Alla luce degli studi effettuati, il TNF- α sembra coinvolto nella fisiopatologia di patologie autoimmuni e infiammatorie croniche. Il primo anti-TNF- α ad essere stato introdotto sul mercato farmacologico nel 1998 è infliximab, anticorpo monoclonale umano-murino chimerico di tipo IgG1. Per le sue caratteristiche farmacologiche, trova impiego in varie patologie, da solo o in associazione con altri farmaci: artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante ed artrite idiopatica giovanile, psoriasi, Malattia di Crohn e Colite Ulcerosa.

Gli effetti indesiderati più comuni riscontrate con la somministrazione di infliximab sono diverse tra cui, neutropenia, leucopenia, dislipidemia, depressione, tachicardia, dolore addominale, nausea, alterazione della funzionalità epatica, aumento delle transaminasi, artralgia, mialgia.

Diversi studi, tra cui PROSIT-BIO Cohort, hanno confermato la sovrapposibilità del biosimilare rispetto all'*originator* (Fiorino et al, 2017), confermando che l'efficacia e la tollerabilità siano comparabili ma che dal punto di vista economico il biosimilare sia più vantaggioso.

Metodi. Per comprendere l'andamento delle prescrizioni e delle dispensazioni effettuate è stata condotta un'analisi di farmaco utilizzazione per il triennio 2019-2021. La UOC di Farmacia ha avviato un progetto che ha coinvolto l'UOC di Gastroenterologia. Sono state visionate e analizzate le cartelle cliniche dei pazienti trattati nel periodo in esame e le dispensazioni effettuate da parte della UOC Farmacia, confrontando il numero di flaconi di Infliximab *originator* e di Infliximab biosimilare. Dal numero delle confezioni dispensate è stato possibile ottenere il costo sostenuto dall'Azienda e, stimare, il risparmio avvenuto con l'introduzione nella pratica clinica del biosimilare.

Risultati. Dall'analisi delle dispensazioni effettuate è stato osservato un trend crescente per il biosimilare, confermato anche dai dati delle prescrizioni dell'ultimo triennio. Infatti, nel triennio 2019-2021, si è passati da 56 a 215 confezioni (Fig. 1). Inoltre, i dati clinici disponibili e ricavati dall'analisi delle cartelle cliniche hanno evidenziato una buona aderenza al trattamento con il biosimilare sia nei pazienti *naïve* che nei pazienti che hanno effettuato lo *switch* terapeutico da *originator* a biosimilare.

L'avvio al trattamento con Infliximab biosimilare dei pazienti è stato crescente ed in linea con le disposizioni nazionali: nel 2019 i pazienti in trattamento con Infliximab biosimilare rappresentavano il 25% mentre i pazienti in trattamento con Infliximab *originator* il 75%; nel 2020 i pazienti trattati con il biosimilare rappresentavano il 50% del totale; nel 2021 il 67% dei pazienti è stato trattato Infliximab biosimilare mentre il 33% ha fatto utilizzo di Infliximab *originator*.

Analizzando i dati di spesa, ogni flacone di Infliximab *originator* ha un costo pari a 456,50 euro rispetto ai 116,6 euro dell'Infliximab biosimilare. Il risparmio ottenuto dall'utilizzo del biosimilare è evidente (Fig. 2): considerando che nel 2021 sono state dispensate 327 e, di queste, 215 sono riferite al biosimilare, il risparmio ottenuto è stato pari a 73.078,5 euro.

Conclusioni. Per concludere, dall'analisi dei dati risulta evidente che l'utilizzo dei biosimilari si sta rivelando un'ottima risorsa terapeutica, con una importante riduzione dei costi necessaria alla sostenibilità del sistema sanitario nazionale e delle terapie innovative, in un contesto di razionalizzazione della spesa pubblica.

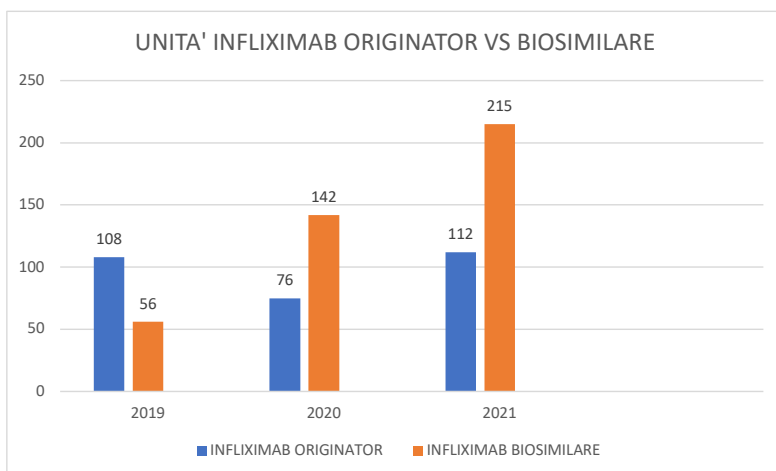


Fig. 1 – Confezioni dispensate nel triennio 2019-2021.

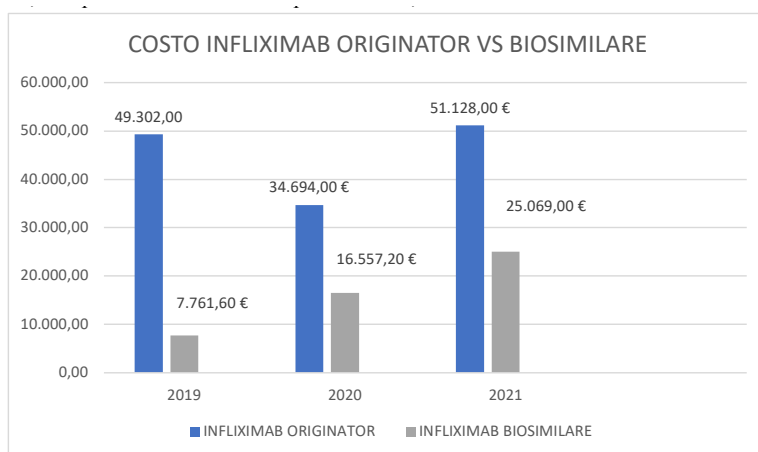


Fig. 2 – Prezzo totale delle confezioni dispensate nel triennio 2019-2021.

La scarsità è un fatto centrale della vita. Poiché le risorse (terra, denaro, combustibile, tempo...) sono scarse in rapporto agli usi che ne facciamo, è compito della razionalità allocarle.

H.A. Simon

Bibliografia

1. Cartabellotta N. – GIMBE news “Pillole di metodologia della ricerca – Architettura della ricerca clinica” 2010.
2. Cartabellotta N. – GIMBE news “Pillole di metodologia della ricerca – La formulazione dei quesiti di ricerca” 2010.
3. AIFA DETERMINAZIONE 20 marzo 2008 – “Linee guida per gli studi osservazioni sui farmaci”.
4. Hartzema AG TH, Chan KA. Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management. Cincinnati O, Harvey Whitney Books, 2008.
5. Santoleri F, Sorice P, Lasala R, Rizzo RC, Costantini A. Patient adherence and persistence with Imatinib, Nilotinib, Dasatinib in clinical practice. PloS one. 2013; 8(2): e56813.
6. Santoleri F, Lasala R, Ranucci E, La Barba G, Di Lorenzo R, Vetro A, et al. Medication Adherence to Tyrosine Kinase Inhibitors: 2-Year Analysis of Medication Adherence to Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia and Correlation with the Depth of Molecular Response. Acta Haematol. 2016;136 (1): 45-51.
7. Santoleri F, Ranucci E, La Barba G, Colasanto I, Scaldaferrì M, Cattel F, et al. Adherence, persistence and efficacy of dasatinib and nilotinib in the treatment of patients resistant or intolerant to imatinib with chronic myeloid leukemia in chronic phase: an Italian multicenter study over two years in real life. Current medical research and opinion. 2021; 37(3): 477-81.
8. Santoleri F, Lasala R, Logreco A, Ranucci E, Costantini A. Using a treatment diary to improve the medication adherence in patients with chronic myeloid leukaemia. Journal of oncology pharmacy practice: official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. 2019; 25(5): 1035-41.
9. Santoleri F SP, Carloni A, De Vita F, Belfiglio M, Costantini A. Farmacoutilizzazione e considerazioni economiche nella terapia della sclerosi multipla: il ruolo della Received Daily Dose. PharmacoEconomics – Italian Research Articles. 2012; 14(1): 39-45.
10. Sinnott SJ, Polinski JM, Byrne S, Gagne JJ. Measuring drug exposure: concordance between defined daily dose and days' supply depended on drug class. Journal of clinical epidemiology. 2016; 69: 107-13.
11. Amitai I, Leader A, Raanani P. Adherence to Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: The Challenge That Lies Ahead. Acta Haematol. 2016; 136 (1): 43-4.
12. Radich JP, Deininger M, Abboud CN, Altman JK, Berman E, Bhatia R, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice

- Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16 (9): 1108-35.
13. Biosimilars: potential implications for clinicians. Eleryan MG et al. 2016.
 14. Dutch medicines agency says biosimilars “have no relevant differences” to originators. 2016.
 15. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf
 16. Comparative Effectiveness of Biosimilar, Reference Product and Other Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs) Still Covered by Patent in Chronic Kidney Disease and Cancer Patients: An Italian Population-Based Study. Ingrassiotta et al. 2016.
 17. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. Yoo DH et al. 2013.
 18. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. Park W et al. 2016.
 19. The PROSIT-BIO Cohort: A Prospective Observational Study of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Infliximab Biosimilar. Fiorino et al. 2017.

Modulo III: Ricerca No Profit

Prefazione

*A cura dei Tutor Scientifici C. Polidori, G. Trifirò, P. Abrate,
M.E. Faggiano, A. Bortolami, A. D'Arpino*

A contrario di studi *Profit* in cui il promotore è un'azienda privata, ad esempio un'azienda farmaceutica, negli studi *No Profit* il promotore è un ente o istituzione pubblica (ASL, Ist. Ricerca, Onlus, Gruppo collaborativo, uno o più sperimentatori...). Le istituzioni pubbliche hanno tutta la capacità tecniche ed intellettuali di portare avanti uno studio *No Profit* attraverso i suoi professionisti quali medici e farmacisti ospedalieri che possono essere promotori attivi di questi studi anche se forse hanno un deficit organizzativo che si vuole certamente recuperare. La capacità di progettare di condurre e di registrare i dati insieme ad una garanzia della massima trasparenza ai soggetti coinvolti nella sperimentazione clinica fanno di questi protagonisti dei veri attori e promotori di buone pratiche cliniche ben stabilite da regolamenti europei. La partecipazione poi in particolare di questi professionisti a comitati etici ne rafforzano il loro coinvolgimento. Sicuramente il FO è costantemente bombardato da dati di vita reale che devono essere messi a disposizione di tale ricerca *No Profit* divenendo quindi una figura importantissima. Sicuramente al momento sono possibili principalmente due tipi di studi, quello farmaco-centrico e quello PDTA-centrico ma che deve essere rivolto anche ai dispositivi medici e a tutto il nutraceutico e cosmetico. I risultati, poi ben esposti seguendo tutte le indicazioni dello STROBE Statements faranno sì che le conclusioni/osservazioni dello studio possano essere messi a disposizione di tutti quei professionisti che vivono in un ambiente comune al ricercatore italiano. Esempi di studi *No Profit* sono già presenti in Veneto e altre regioni che spinte da considerazioni di ampliamento dell'offerta terapeutica cerca sempre di trovare risorse attraverso lo studio di appropriatezza terapeutica come risorsa ultima per acquisizione di nuove risorse e di politica sanitaria. L'Agenzia del farmaco italiana deve sicuramente svolgere un ruolo chiave nel promuovere e sostenere gli studi *No Profit*.

1. Progettazione, pubblicazione ed eticità nella Ricerca No Profit

A. Bortolami, G. Trifirò, E. Menditto, V. Russo, S. Crisafulli, Y. Ingrassiotta

Ricerca *No Profit*: definizione e normative

Secondo il Decreto Ministeriale (D.M.) del 17 dicembre 2004, uno studio *No Profit* è definito come uno studio finanziato e/o supportato da strutture o enti o istituzioni pubblici o di ricerca che non hanno fini di lucro (promotore), che non sono proprietari del brevetto del farmaco in studio o dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) e che non hanno cointeressenze economiche con l'azienda produttrice del farmaco in studio [1]. Le sperimentazioni cliniche di tipo *No Profit* sono finalizzate al miglioramento della pratica clinica e riconosciute a tal fine dal Comitato Etico competente come sperimentazione rilevante.

Il D.M. del 30 novembre 2021 [2], pubblicato in *Gazzetta Ufficiale* (GU) del 22 febbraio 2022, ha abrogato il D.M. del 17 dicembre 2004. Seppur senza sostanziali cambiamenti in termini di definizioni e requisiti delle sperimentazioni *No Profit*, il nuovo D.M. costituisce un importante passo in avanti per la collaborazione tra pubblico e privato, in quanto esso non prevede più che la proprietà dei dati relativi alla sperimentazione, la sua esecuzione e i suoi risultati appartengano esclusivamente al promotore, ma consente la cessione di dati e risultati di una ricerca senza fini di lucro sia in corso di sperimentazione, sia a sperimentazione conclusa, a fini registrativi: in seguito a tale cessione, le disposizioni specifiche e le agevolazioni previste per le sperimentazioni senza scopo di lucro non sono più applicabili.

Le disposizioni del D.M. 30 novembre 2021 non sono limitate alle sperimentazioni cliniche, ma valgono anche per gli studi osservazionali. Secondo la Determinazione AIFA del 20 marzo 2008, affinché uno studio su un farmaco sia considerato osservazionale, è necessario che il farmaco sia prescritto per le indicazioni d'uso autorizzate in Italia durante la normale pratica clinica [3]. Anche gli studi osservazionali possono essere sia senza scopo di lucro, sia a scopo di lucro. Per la qualifica di studio osservazionale senza scopo di lucro è necessaria la ricorrenza di tutti i requisiti previsti per gli studi sperimentali.

Il ruolo del Comitato Etico

Secondo il Decreto del Ministero della Salute dell'8 febbraio 2013, «*i comitati etici sono organismi indipendenti che hanno la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere delle persone in sperimen-*

tazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela. Ove non già attribuita a specifici organismi, i comitati etici possono svolgere anche funzioni consultive in relazione a questioni etiche connesse con le attività scientifiche e assistenziali, allo scopo di proteggere e promuovere i valori della persona. I comitati etici, inoltre, possono proporre iniziative di formazione di operatori sanitari relativamente a temi in materia di bioetica» [4]. I Comitati Etici devono essere costituiti da esperti indipendenti e comprendere almeno: tre clinici, un medico di medicina generale, un pediatra, un biostatistico, un farmacologo, un farmacista del servizio sanitario regionale, il direttore sanitario o un suo sostituto permanente (in relazione agli studi svolti nella propria sede) o il direttore scientifico dell'istituzione sede della sperimentazione (nel caso degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico), un esperto in materia giuridica e assicurativa o un medico legale, un esperto di bioetica, un rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alla sperimentazione ed un rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti. In relazione alla tematica dello studio, la composizione del comitato etico può prevedere la presenza di esperti clinici nel settore. Per l'attività di valutazione e decisione circa l'ammissibilità delle sperimentazioni, i comitati etici fanno riferimento a documenti e strumenti giuridici condivisi a livello internazionale nonché a tutte le normative vigenti in tale ambito a livello nazionale ed internazionale.

Per gli aspetti etici, i principali riferimenti sono la Dichiarazione di Helsinki [5] e la Convenzione sui diritti dell'Uomo e la Biomedicina [6]. Tali documenti sono finalizzati a tutelare la dignità, i diritti e le libertà dell'essere umano rispetto agli interessi della ricerca e sottolineano l'importanza del consenso informato. Il Regolamento (UE) n. 536/2014 definisce il consenso informato come *«l'espressione libera e volontaria di un soggetto della propria disponibilità a partecipare a una determinata sperimentazione clinica, dopo essere stato informato di tutti gli aspetti della sperimentazione clinica rilevanti per la decisione del soggetto di partecipare oppure, nel caso dei minori e dei soggetti incapaci, l'autorizzazione o l'accordo dei rispettivi rappresentanti legalmente designati a includerli nella sperimentazione clinica»* [7].

Nel caso degli studi *No Profit*, il comitato etico ha la responsabilità di valutare se lo studio è finalizzato o meno al miglioramento della pratica clinica, secondo quanto stabilito dal D.M. 17 dicembre 2004. Questa valutazione è fondamentale, in quanto i costi aggiuntivi associati alle sperimentazioni, supportate da promotori *No Profit* e ritenute dal comitato etico come finalizzate al miglioramento della pratica clinica, possono essere coperti dall'apposito Fondo aziendale della Ricerca, stabilito dal D.M. 17 dicembre 2004 [1]. In particolare, la valutazione del comitato etico deve essere volta a verificare

che lo studio soddisfi tutti i requisiti previsti dal Decreto e che esso sia indipendente in presenza di terzi finanziatori, in base ad eventuali accordi o atti di donazione che regolamentano il finanziamento dello studio.

Inoltre, secondo l'art. 6 del D.M. 30 novembre 2021 [2], la presentazione degli studi osservazionali e la relativa documentazione devono essere inserite dal promotore nel Registro studi osservazionali dell'AIFA, secondo la modulistica pubblicata nella rispettiva sezione del portale istituzionale della medesima Agenzia.

Gli studi osservazionali, suddivisi in prospettici e retrospettivi, seguono procedure di approvazione diverse. I primi necessitano del consenso informato e possono essere avviati solo dopo aver ricevuto parere favorevole da parte del Comitato Etico competente, valido per tutti i centri nei quali sarà svolto lo studio. Nel caso di studi osservazionali retrospettivi, si invia notifica al Comitato Etico anziché chiedere l'approvazione. In base allo specifico statuto di istituzione dei singoli Comitati Etici, questi potranno procedere con una formale approvazione o con una semplice presa d'atto.

Progettazione di studi osservazionali

La progettazione di uno studio osservazionale richiede l'identificazione della fonte dati più idonea per rispondere al quesito di ricerca (ad esempio banche dati amministrative, sistemi di segnalazione spontanea, registri di patologia/farmaco, banche dati di medicina generale, ecc.), della popolazione in studio (ad esempio bambini, adulti, anziani, donne in gravidanza, ecc.), dell'esposizione (ad esempio un singolo farmaco o una classe di farmaci) e dell'esito clinico di interesse. Nel protocollo deve essere espressa chiaramente l'ipotesi della ricerca, la tipologia di studio osservazionale, la scelta della dimensione campionaria ed i risultati attesi. Bisogna successivamente procedere con la pianificazione delle analisi dei dati e con la conduzione di analisi preliminari. È necessario che tutti questi fattori vengano accuratamente descritti in un protocollo di studio, che verrà sottoposto al Comitato Etico. Emendamenti sostanziali al protocollo dello studio devono essere notificate al Comitato Etico, in base a quanto previsto per le specifiche tipologie di studio. La stesura del protocollo di studio è obbligatoria nel caso di studi post-autorizzativi (*Post-Authorisation Studies*, PAS) imposti dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), che devono essere depositati online su *EU PAS Register*, un registro pubblico che ha lo scopo di aumentare la trasparenza dello studio, ridurre il *bias* di pubblicazione, promuovere lo scambio di informazioni ed assicurare l'aderenza ai requisiti previsti dalla legislazione europea sulla farmacovigilanza. Il protocollo di studio permette anche di facilitare la conduzione dello studio e comprenderne i limiti ed i punti di forza.

L'importanza di condurre studi *No Profit* è dovuta fondamentalmente a questi fattori:

- Migliorare la pratica clinica;
- Proposti e condotti direttamente da parte dei ricercatori;
- Multidisciplinarietà di più professionisti.

Le criticità degli studi *No Profit* sono dovute essenzialmente a difficoltà di tipo regolatorio e finanziario, non sempre applicabili con facilità e dalla carenze di studi non strutturati in modo sufficiente e innovativo.

È strategicamente importante fare studi osservazionali *Real World* poiché gli studi clinici randomizzati spesso mancano di validità esterna. Ad esempio in ambito oncologico gli studi di solito includono pazienti selezionati che rappresentano dal 2% al 4% della popolazione complessiva di cancro e possono sottorappresentare alcune categorie di pazienti, questi problemi potrebbero essere risolti da studi nel mondo reale, *Real World Data*, in cui la raccolta di dati dalle cartelle cliniche riflette l'esperienza della maggior parte dei malati di cancro.

I *Real World Data* (RWD) rappresentano i dati relativi allo stato di salute dei pazienti oppure ai servizi erogati e sono di solito raccolti nelle cartelle cliniche elettroniche e in vari database amministrativi delle strutture sanitarie regionali. Possono riguardare le ospedalizzazioni, le prescrizioni dei farmaci e le prestazioni sanitarie in ambito ambulatoriale.



La *Real World Evidence* è, come suggerisce il termine, un'evidenza clinica sull'uso, sui benefici e sui rischi di un determinato farmaco e non solo, ed è basata sui *Real World Data*.

Qualunque sia lo studio che si va a condurre, *trial* clinico o osservazionale, l'obiettivo è quello di generare evidenze sul rapporto rischi/benefici dei far-

maci, sulla loro efficacia e appropriatezza prescrittiva. Anche la EMA e FDA raccomandano e sottolineano l'importanza che hanno gli studi retrospettici e prospettici del mondo reale e quanto rappresentino uno strumento cruciale nel monitoraggio dei farmaci (Pasello G, CTR 2020).

Oltre alla valutazione dei farmaci, i Real World Data rivestono sempre più un ruolo strategico per valutare gli interventi sanitari per quanto concerne gli aspetti organizzativi dell'assistenza sanitaria e valutare i Percorsi Diagnostici dei pazienti.

Real world data in the era of Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs): Increasing evidence and future applications in lung cancer. Pasello G et al Cancer Treat Rev. 2020 Jul;87:102031. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102031. Epub 2020 May 16. PMID: 32446182

Esempio studio osservazionale *Real World*

Il valore aggiunto degli studi clinici osservazionali "real world" sono di valutare oltre alla sicurezza e l'efficacia dei farmaci in pazienti solitamente esclusi da studi clinici randomizzati anche l'appropriatezza dei percorsi assistenziali.

In tal senso lo Studio MOST "*From Diagnostic-Therapeutic Pathways to Real-World Data: A Multicenter Prospective Study on Upfront Treatment for EGFR-Positive Non-Small Cell Lung Cancer*". Pasello et al. rappresenta un esempio di studio real world in ambito oncologico che ha utilizzato le cartelle cliniche e i database amministrativi delle strutture ospedaliere.

Lo studio MOST è una raccolta di dati del mondo reale che riporta un'aderenza multicentrica ai percorsi diagnostico-terapeutici definiti per i pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule con mutazione del recettore del fattore di crescita epidermico in una regione. Ciò rappresenta un elemento essenziale della medicina basata sull'evidenza, poiché fornisce informazioni su pazienti e situazioni che possono essere difficili da valutare utilizzando solo i dati provenienti da studi randomizzati e controllati. Questo studio può essere di interesse per varie parti interessate (pazienti, medici e decisori), fornendo un quadro significativo del valore di una determinata terapia nella pratica clinica.

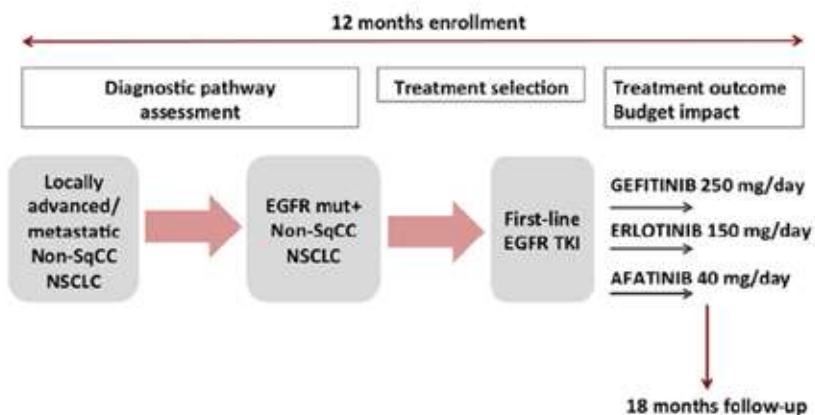
Introduzione

Il trattamento sistemico del cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) ha conosciuto una notevole evoluzione negli ultimi 30 anni. In particolare, il lancio di programmi di sequenziamento genomico ha reso possibile un'ulteriore classificazione di ogni sottotipo istologico attraverso l'identificazione di alterazioni molecolari alla base della crescita e progressione del tumore che potrebbero essere potenziali bersagli per il trattamento. La maggior parte delle scoperte sono state fatte nell'adenocarcinoma polmonare dove le mu-

di trattamento basati sull'evidenza per presentazioni di pazienti specifici, per bilanciare efficacia, sicurezza, tossicità e costi.

Metodi: lo studio MOST è uno studio osservazionale multicentrico condotto in 18 oncologie mediche della Regione Veneto, volto a monitorare il percorso diagnostico-terapeutico di pazienti con tumore polmonare non squamoso con mutazione di EGFR, considerando i trattamenti di prima linea con TKI che consisteva in uno dei tre farmaci raccomandati disponibili in questo contesto al momento della conduzione dello studio: gefitinib; erlotinib e afatinib 40 mg.

Nella figura sottostante schematica rappresentazione dello studio:



Obiettivi: L'endpoint primario dello studio era valutare la compliance dei centri partecipanti ai percorsi diagnostico-terapeutici e alle raccomandazioni terapeutiche definite ed espresse dal Veneto in particolare:

- proporzione di NSCLC non squamoso con test di mutazione EGFR disponibile alla diagnosi;
- lasso di tempo tra la data di ricezione della biopsia diagnostica presso l'unità di patologia e il referto istologico (compreso il test di mutazione dell'EGFR);
- numero di analisi di mutazione dell'EGFR eseguite automaticamente dal patologo (test dei riflessi) o su richiesta del medico;
- proporzione di pazienti con mutazione dell'EGFR che hanno ricevuto EGFR TKI di prima linea e con ciascun EGFR TKI.

L'endpoint secondario dello studio era valutare in una pratica "reale" l'esito del trattamento dei centri partecipanti e l'analisi dell'impatto sul budget degli EGFR TKI di prima linea.

La fonte dei dati sono le cartelle cliniche e i dati sono stati raccolti in una scheda elettronica (*Case Report Form*).

L'esito del trattamento è stato riportato in termini di mediana al fallimento del trattamento (mTTF). È stato valutato l'impatto di ciascun farmaco sulla spesa del sistema sanitario regionale nella pratica clinica rispetto alla previsione basata sullo studio cardine.

Risultati: Il test di mutazione dell'EGFR è stato eseguito in 447 pazienti arruolati, entro 12 giorni lavorativi (Fig. 1); 126 casi mutanti di EGFR sono stati arruolati e hanno ricevuto un TKI EGFR come trattamento di prima linea nel 98% dei casi: 69 (55%) gefitinib, 33 (27%) erlotinib e 22(18%) afatinib (Fig. 3).

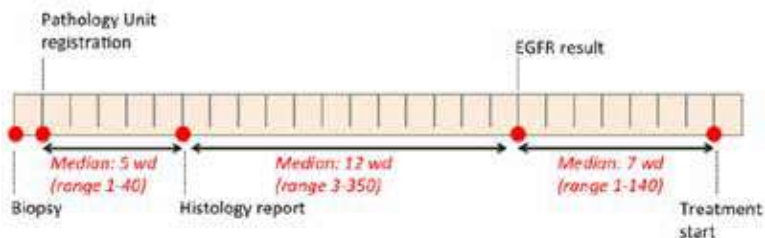


Fig. 1 – Tempo Esito test EGFR.

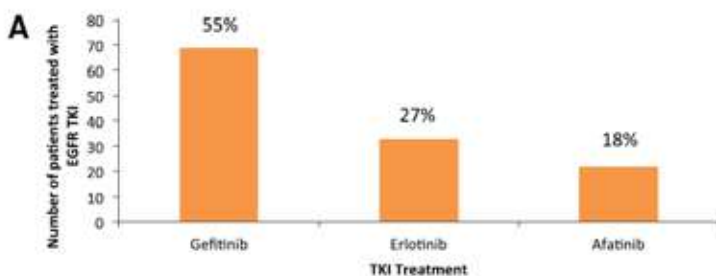


Fig. 2 – Distribuzione trattamento con EGFR.

Il mTTF è stato di 15,3 mesi nei pazienti che hanno ricevuto un TKI EGFR, senza differenze tra i tre gruppi di studio (Fig. 4). L'analisi dell'impatto del budget ha mostrato una stima della spesa di € 3.238.602,17 secondo il TTF mediano dei pazienti trattati nell'ambito dello studio MOST, mentre la stima del costo secondo la sopravvivenza libera da progressione mediana dagli studi cardine di fase III è stata di € 1.613.318,19 (Fig. 4).

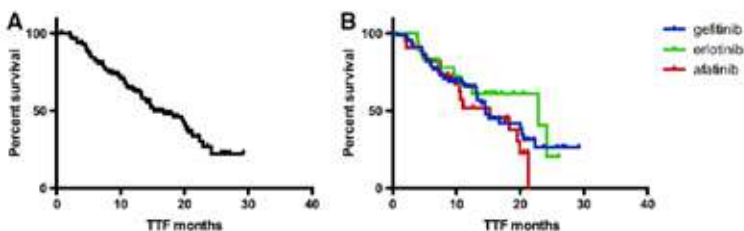


Fig. 3 – Mediana al fallimento del trattamento (mTTF).

Drug	Reimbursement method	MOSt pts (n = 109)	% treatment interruption (MOSt)	% treatment interruption (pivotal trials)	mTTF MOSt, mo	mPFS, mo	Monthly price, €	Cost/patient based on PBR excluded, €	Real BI based on mTTF (MOSt-PBR excluded), €	Cost/patient based on mPFS (pivotal trials, PBR excluded), €	Theoretical BI based on mPFS (PBR included), €	\$I gap (real-theoretical), €
Gefitinib	3 mo PBR	89	19	14	14.6	9.5	2,390	27,414.63	2,007,969.98	20,808.14	1,234,794.73	771,165.25
Erlotinib	50% CS (first two packs)	18	NA	NA	22.8	9.7	1,365	60,814.08	75,013.48	16,221.76	291,991.66	443,021.81
Afatinib	6 mo PBR	22	18	14	15.1	11	1,794	31,979.62	495,639.68	19,751.89	284,811.49	209,827.21
Total		109							3,236,602.17		1,811,537.88	1,425,044.29

Abbreviations: BI, budget impact; CS, cost sharing; mPFS, progression-free survival; mTTF, time to treatment failure; NA, not applicable; PBR, payment by result; pts, patients.

Fig. 4 – Budget Impact Analysis.

Conclusion: L'importanza della raccolta di dati sanitari clinici e amministrativi nel mondo reale per migliorare le prove scientifiche sulla sicurezza e l'efficacia dei trattamenti medici è evidenziata anche da questo studio.

Inoltre questo studio, che determina il tempo al fallimento del trattamento con EGFR TKI, permette di calcolare effettivamente la spesa del servizio sanitario regionale per i tre farmaci mentre la negoziazione del prezzo è definita sulla base di studi cardine di fase III. La nostra analisi dell'impatto sul budget, basata sui criteri di rimborso e sulla diversa durata del trattamento tra lo studio MOST e gli studi RCT, ha mostrato un divario di € 1.625.283,98, suggerendo così la potenziale applicazione dei dati del mondo reale nel processo di negoziazione del prezzo dei farmaci.

Tappe per lo sviluppo di un progetto di ricerca

La ricerca sanitaria

L'integrazione tra l'assicurazione di assistenza sanitaria, le attività di formazione volte al miglioramento della qualità ed efficacia delle prestazioni sanitarie e la ricerca scientifica come motore del progresso sanitario, rappresentano una *trait d'union* fondamentale fin dall'istituzione del Servizio sanitario Nazionale (SSN). Nello specifico, nel presente capitolo ci soffermeremo sulle basi della **ricerca sanitaria**, definita dal Ministero della Salute: «*La ricerca sanitaria è da intendersi parte integrante delle attività del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) in quanto è elemento fondamentale per garantire ai cittadini una*

sanità efficace, efficiente e di buona qualità, rispondente ai reali bisogni di assistenza e cura del Paese. L'obiettivo della ricerca sanitaria non è progresso scientifico e tecnologico fine se stesso, ma il miglioramento dell'assistenza, delle cure e dei servizi, con l'obiettivo finale di incrementare significativamente la salute dei cittadini e pertanto le loro aspettative e qualità di vita».

La ricerca sanitaria, pertanto, non si limita esclusivamente allo studio delle patologie e allo sviluppo di nuovi approcci terapeutici, ma è anche un utile strumento di *governance* per le politiche sanitarie. Fanno d'altronde parte della ricerca sanitaria, anche le attività di formazione e di informazione rivolte agli operatori sanitari.

In tale contesto per promuovere l'innovazione e lo sviluppo della ricerca scientifica, nonché per migliorare l'assistenza sanitaria, ogni anno sono pubblicati numerosi **bandi di ricerca finanziata** sia sul territorio nazionale che su quello europeo. Alcuni dei più importanti sono i seguenti:

- Horizon Europe - Commissione europea;
- Bandi di ricerca Finalizzata - Ministero della Salute;
- Bandi di Ricerca Indipendente - Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

La partecipazione ai bandi di ricerca finanziati richiede il possesso di requisiti particolari e la corrispondenza a specifiche aree tematiche alle quali attenersi. Pertanto, il primo passo da espletare è individuare il programma più adatto a finanziare la propria idea progettuale. Nel caso, ad esempio, dei Bandi di ricerca Finalizzata esistono diverse tipologie, tra le quali si può scegliere:

- Progetti ordinari di ricerca finalizzata (RF): sono la principale tipologia di progetto.
- Progetti cofinanziati (CO): sono progetti di ricerca cui è assicurato un finanziamento privato da aziende con attività in Italia, al fine di garantire lo sviluppo di idee e/o il cui brevetto è di proprietà del PI o dell'Ente del SSN che presenta il progetto.
- Progetti ordinari presentati da giovani ricercatori (GR): progetti di ricerca presentati da ricercatori con età inferiore ai 40 anni.

Una volta individuato il target, è consigliabile avere un'idea chiara di ciò che il proprio progetto intende realizzare in modo da poter verificare che l'idea di ricerca sia in linea con i criteri di ammissibilità del bando. Lo step successivo consiste nella "stesura dell'idea" attraverso la creazione del **protocollo di ricerca** che descriva in maniera chiara ed organizzata tutti gli aspetti che riguarderanno il futuro progetto.

In questo capitolo cercheremo di fornire alcuni suggerimenti su quali sono i principali passaggi da seguire per la presentazione di una proposta di un progetto nell'ambito della ricerca finanziata.

La ricerca finanziata

I programmi di ricerca sanitaria in Italia sono promossi, tra gli altri, dal Ministero della Salute e si differenziano in **ricerca corrente** e in **ricerca finalizzata**, così come normato dagli artt. 12 e 12 bis del D.Lgs. n. 502/1992, attraverso le due tipologie di ricerca.

Per **ricerca corrente** si intende quella ricerca orientata allo sviluppo delle conoscenze in ambito biomedico e di sanità pubblica, è condotta attraverso progetti degli organismi di ricerca nazionale e dei soggetti istituzionali pubblici e privati la cui attività di ricerca è stata riconosciuta dallo Stato come orientata al perseguimento di fini pubblici. I maggiori destinatari della ricerca corrente sono gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, pubblici e privati-IRCCS.

La **ricerca finalizzata** invece, è articolata in progetti e attua gli obiettivi definiti dalle linee strategiche del Piano Sanitario nazionale. Alla realizzazione dei progetti possono concorrere enti di ricerca pubblici e privati, le Università e anche le imprese pubbliche o private.

Vi è poi la **ricerca indipendente sui farmaci**, un tipo di ricerca che va ad investigare su aree per le quali manca un concreto interesse di tipo commerciale, ma che comunque hanno un grande impatto in ambito sanitario. Difatti, l'AIFA è stato il primo ente Europeo ad aver inserito fra le proprie *mission* istituzionali la promozione della **ricerca indipendente sui farmaci** non solo per il suo interesse riguardante gli aspetti prettamente scientifici, ma anche per quelli di natura regolamentare.

A tal proposito, la ricerca indipendente sui farmaci finanziata con Bando AIFA pone particolare attenzione ad alcune aree tematiche di interesse in un determinato periodo. Ad esempio, il Bando AIFA 2017, promuoveva ricerche con particolare attenzione alle seguenti aree tematiche

- a. Malattie rare;
- b. Malattie pediatriche;
- c. Medicina di genere;
- d. Sicurezza ed efficacia dei farmaci nelle popolazioni anziana e ultra-anziana;
- e. Resistenza agli antimicrobici.

Il Bando AIFA 2018, invece, verteva verso cinque differenti aree tematiche:

- a. Malattie rare;
- b. Studi clinici controllati comparativi;
- c. *Chimeric Antigen Receptor* T-cell (cellule CAR-T).

Pertanto, in tutte queste aree tematiche la ricerca clinica indipendente può contribuire a sviluppare nuove conoscenze, indispensabili sia per ottimizzare la pratica clinica corrente, sia per orientare meglio le decisioni di natura regolatoria.

Le fasi dello sviluppo di un progetto di ricerca

La proposta di progetto di ricerca è il documento attraverso il quale viene descritto lo scopo della ricerca, obiettivo/i che si intendono perseguire, la metodologia applicata, gli strumenti statistici che saranno utilizzati e l'organizzazione delle varie fasi della ricerca. Pertanto, è necessario accertarsi che si fornisca al lettore una chiara descrizione del progetto proposto. Nella redazione di un progetto di ricerca, è dunque opportuno porsi alcuni quesiti:

1. Lo scopo dello studio è espresso in maniera chiara?
2. Gli obiettivi dello studio sono in linea con lo scopo?
3. È stato realizzato un disegno dello studio che rende facilmente perseguibile lo scopo della ricerca?

Di seguito è riportato un diagramma che descrive l'iter progettuale da seguire nella redazione di una proposta di progetto di ricerca.



Fig. 5 – Descrizione iter progettuale (adattato da EuroPA Formez “Come presentare una proposta di progetto nell’ambito dei finanziamenti diretti dell’UE”).

Fase 1: Idea del progetto

L’idea del progetto nasce con la finalità di fornire possibili soluzioni alla problematica descritte nel bando a cui si intende partecipare. Il primo step nella fase di stesura del protocollo di ricerca corrisponde alla definizione specifica dell’idea del progetto. Sarà necessario, pertanto, verificare se la propria idea di ricerca rispetti due criteri fondamentali:

- La mia idea di ricerca **colma i gap** conoscitivi rispetto alla materia in studio presente in letteratura sino a quel momento;
- La mia idea di ricerca **apporta novità** a ciò che è già pubblicato in materia.

Fase 2: Individuazione degli obiettivi di ricerca

L’obiettivo o gli obiettivi del progetto devono certamente essere in linea con i quesiti stabiliti dal Bando al quale si intende partecipare. Essi devono essere chiari, misurabili/quantificabili e soprattutto devono essere concreti e perseguibili.

Fase 3: Individuazione dei partner del progetto

Un punto nevralgico è rappresentato dalla scelta del giusto partenariato. Di fatti, il partenariato non è altro che un rapporto di collaborazione tra tutti coloro che prenderanno parte al progetto di ricerca e che hanno interessi comuni finalizzati al perseguimento degli obiettivi dello studio. La costituzione di un buon partenariato rappresenta un aspetto particolarmente rilevante nella realizzazione del progetto di ricerca. Di fatti, nella stesura del protocollo, è degno di nota specificare e comprovare eventuali collaborazioni pregresse o in essere, con i partner del progetto. Pertanto, il partenariato deve essere costituito già nelle fasi iniziali di elaborazione dell'idea.

In questa fase, un passaggio cruciale è rappresentato dalla scelta del *Principal Investigator* (PI), noto anche come responsabile scientifico del progetto. Il PI deve rispondere a caratteristiche specifiche quali:

- Deve avere **comprovata esperienza e competenze** nella tematica di interesse;
- Deve avere **capacità di svolgere attività di ricerca in modo indipendente**;
- Deve avere un **numero significativo di pubblicazioni** come *autore principale* in riviste accreditate in ambito internazionale.

Il PI è l'unico soggetto responsabile della realizzazione del progetto nei confronti della commissione esaminatrice poiché:

- è colui che riceve il finanziamento della commissione e ne assicura la distribuzione a ciascun partecipante;
- gestisce le operazioni finanziarie;
- fornisce rendicontazioni sullo stato di avanzamento del progetto.

Gli altri partner del progetto possono essere sia persone fisiche che enti/organizzazioni aventi precedente esperienza nella realizzazione di progetti finanziati, sia persone meno esperte ma che abbiano una comprovata esperienza nel settore di competenza del progetto. Il numero delle persone che prenderanno parte al progetto può variare in funzione della tipologia dello stesso, della durata, degli enti coinvolti, dal numero e dalla tipologia di interventi da effettuare. Infine, è bene considerare che i partner del progetto instaurano con il PI un rapporto di collaborazione e di coordinazione già nelle fasi iniziali di stesura della proposta; pertanto, una volta aggiudicato il progetto, il loro contributo consiste nel perseguimento di uno o più obiettivi dello studio.

Fase 4: Definizione delle attività

Un altro aspetto cruciale nella stesura di un protocollo di ricerca è la *feasibility*, ovvero l'applicabilità. Al fine di comprovare la fattività del progetto, è necessario indicare in maniera dettagliata, nel protocollo di ricerca, i tempi richiesti per la realizzazione di ogni fase del progetto. Generalmente, la timeline degli

obiettivi del progetto è mostrata graficamente attraverso l'utilizzo di un **diagramma di GANTT**.

Il diagramma di GANTT è un calendario che scandisce la cronologia e la durata delle varie attività del progetto. Esso è costituito da un asse orizzontale che rappresenta l'arco temporale del progetto, suddiviso in una o più fasi incrementalmente (ad esempio, giorni, settimane, mesi) e da un asse verticale che rappresenta le varie attività che compongono il progetto.

		mesi				1				2				3			
		quartili				1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
WBS	NOME ATTIVITÀ	DURATA (giorni)	INIZIO	FINE													
1	Fase	90	gg/mm/yyyy	gg/mm/yyyy													
1.1	Attività	60	gg/mm/yyyy	gg/mm/yyyy													
1.1.1	Obiettivo	30	gg/mm/yyyy	gg/mm/yyyy													
1.1.2	Obiettivo	90	gg/mm/yyyy	gg/mm/yyyy													
1.2	Attività	120	gg/mm/yyyy	gg/mm/yyyy													
1.2.1	Obiettivo	120	gg/mm/yyyy	gg/mm/yyyy													
1.2.2	Obiettivo	90	gg/mm/yyyy	gg/mm/yyyy													
2	Fase	90	gg/mm/yyyy	gg/mm/yyyy													
2.1	Attività	150	gg/mm/yyyy	gg/mm/yyyy													
2.1.1	Obiettivo	210	gg/mm/yyyy	gg/mm/yyyy													
2.1.2	Obiettivo	180	gg/mm/yyyy	gg/mm/yyyy													
2.2	Attività	150	gg/mm/yyyy	gg/mm/yyyy													
2.2.1	Obiettivo	120	gg/mm/yyyy	gg/mm/yyyy													
2.2.2	Obiettivo	30	gg/mm/yyyy	gg/mm/yyyy													

Fig. 6 – Esempio di diagramma di GANTT.

Fase 5: Stesura del protocollo

Titolo e parole chiave: Il primo passo nella stesura di un progetto scientifico è la scelta del titolo. Il titolo dovrebbe essere accattivante, chiaro e conciso che identifichi chiaramente l'obiettivo del lavoro svolto. Inoltre, è bene che il titolo contenga le parole chiave che nel progetto si ripetono maggiormente. Al titolo, solitamente, fa seguito un acronimo che viene richiamato in tutto il Progetto.

In aggiunta, è buona norma fornire un elenco di *keywords* il cui scopo è quello di facilitare l'inquadramento dello studio nell'ambito di interesse di una determinata disciplina. Le parole chiave potrebbero far riferimento ad esempio ad una patologia, agli strumenti dello studio, ai parametri di indagine.

Background: Il passo successivo corrisponde alla stesura del background dello studio. Un aspetto fondamentale nella redazione del rationale è la chiarezza e le competenze conoscitive con le quali si espone l'argomento oggetto della sperimentazione. Il background, pertanto, deve includere una *ratio* che espliciti i motivi per i quali la ricerca merita di essere condotta alla luce di ciò che è già noto. Il rationale deve essere considerato come lo strumento attraverso il quale si cerca di convincere il revisore a finanziare il proprio studio. Nella redazione del background dovremmo includere una valutazione critica delle conoscenze attuali sull'argomento, mettendo in luce lacune e carenze

conoscitive su ciò che è già pubblicato ed i vantaggi che la nostra sperimentazione potrà apportare. Inoltre, il razionale dovrebbe essere scritto in modo chiaro e puntuale rispettando le dimensioni riportate nel Bando.

Obiettivo: La proposta di progetto di ricerca può contenere uno o più obiettivi, il loro numero dovrebbe essere tenuto basso poiché troppi obiettivi sarebbero difficili da perseguire e potrebbero indicare una scarsa applicabilità del progetto. In primis, dovremmo definire un **obiettivo primario** che rappresenta l'obiettivo principale, ovvero quello che riveste un ruolo rilevante nello studio. L'**obiettivo secondario** può essere incluso o meno nello studio. Quest'ultimo riguarda obiettivi più generali, non specifici (come, ad esempio, la realizzazione di un database).

Disegno dello Studio: Nella progettazione di un progetto di ricerca è necessario definire accuratamente la metodologia ed il disegno dello studio (ad esempio, se si tratta di uno studio randomizzato controllato, un'indagine trasversale, caso-controllo, retrospettivo, etc.). Tale fase è di fondamentale importanza poiché esplica le modalità con cui i proponenti del progetto intendono realmente perseguire gli obiettivi preposti e, pertanto, va spiegata nel dettaglio.

Setting dello studio: Nella stesura di un protocollo, bisogna dedicare una sezione al *setting* dello studio, ovvero alla descrizione del luogo/organizzazione presso cui verrà condotta la sperimentazione. È altresì importante verificare se in letteratura sono stati precedentemente pubblicati studi che coinvolgono la stessa area geografica o la stessa popolazione, per poter rapidamente individuare eventuali problematiche riscontrate con lo stesso setting di sperimentazione.

Popolazione dello studio: In questa sezione dovrebbe essere effettuata una descrizione dettagliata della popolazione oggetto della nostra indagine scientifica seguendo alcune regole generali (numerosità, caratteristiche demografiche, etc) e definendo adeguatamente i criteri di inclusione e di esclusione. Quando parliamo di **criteri di inclusione** facciamo riferimento a quelle caratteristiche che descrivono perfettamente la popolazione di uno studio. Tali caratteristiche, sono necessarie affinché un partecipante possa essere incluso o meno nello studio, possono essere basate su fattori quali ad esempio l'età, il sesso, l'aver o il non avere una determinata patologia e così via.

I **criteri di esclusione** invece, riguardano tutte quelle caratteristiche che rendono i partecipanti non ammissibili allo studio. L'identificazione dei criteri

di esclusione è indispensabile per garantire che vengano arruolati solo i soggetti aventi requisiti richiesti riducendo in questo modo il più possibile i *bias*. Questo garantirà un maggior successo dello studio e ridurrà le probabilità di errore statistico durante la successiva analisi dei dati.

Fonte dei dati: Nella sezione dedicata alla fonte dei dati viene effettuata una breve descrizione sulla tipologia dei dati utilizzati per la conduzione dello studio. Le fonti dei dati possono essere svariate e dipendono dal tipo di ricerca che si intende condurre. Alcuni esempi sono i database amministrativi, le interviste, le cartelle cliniche.

Dimensione del campione e analisi statistiche: Un altro aspetto molto importante nella stesura di un protocollo di ricerca è la definizione della dimensione campionaria e l'analisi della potenza. Questo calcolo viene utilizzato per stimare il numero di partecipanti necessari per misurare l'*outcome* primario con una potenza accettata. Nella sezione dedicata all'analisi statistica si effettua una breve descrizione dei metodi statistici utilizzati per il raggiungimento degli obiettivi dello studio (ad esempio t-test, chi-quadrato). Tale descrizione deve indicare in maniera dettagliata in che modo i metodi statistici sono correlati al raggiungimento degli obiettivi dello studio.

Outcome dello studio: Nella redazione di un protocollo di studio, i ricercatori devono definire l'**outcome primario** ed eventualmente, uno o più **outcome secondari**. Generalmente, l'outcome primario fa riferimento ai risultati più importanti e rilevanti dello studio. Gli outcome secondari possono fornire informazioni di ulteriore interesse per la ricerca.

Considerazioni Etiche: Un valido protocollo di studio deve considerare l'inserimento di una sezione dedicata alle considerazioni di carattere etico. In questa sezione, non vengono presentate le autorizzazioni rilasciate dai vari comitati etici per condurre lo studio, piuttosto è una dichiarazione di impegno a procedere alla sperimentazione in conformità con i principi della condotta etica nella ricerca umana, nel rispetto dei dati personali e nel rispetto delle leggi e dei regolamenti del Paese in cui la ricerca è condotta.

Bibliografia: Infine, a supporto dell'idea progettuale, è necessario includere i riferimenti bibliografici più rilevanti utilizzati per la stesura del protocollo di ricerca, facendo attenzione ad evitare di citare gli abstract, le osservazioni non pubblicate, i lavori inviati alle riviste e in corso di valutazione, le fonti secondarie e le fonti non lette.

Fase 6 - Impatto e *Dissemination*

L'impatto rappresenta ogni tipo di beneficio che lo studio può apportare al Servizio Sanitario Nazionale. Esso non deve essere necessariamente di tipo finanziario poiché l'impatto apportato dall'innovazione può essere sociale, tecnico, commerciale, ambientale, e deve dunque proiettarsi al di là della durata del progetto.

La *Dissemination*, invece, non è altro che la divulgazione dei risultati di un progetto di ricerca. Si tratta di una attività di comunicazione che vada ad incentivare l'utilizzo dei risultati da parte di diversi *stakeholders* (altri ricercatori, industrie, *decision makers*).

Durante la stesura di un protocollo di ricerca è buona pratica realizzare un piano per la **diffusione e la valorizzazione dei risultati**. Il piano dovrebbe contenere le **misure da attuare** sia durante, sia dopo la fine del progetto ed inoltre, dovrebbe delineare la strategia da adottare per la gestione della conoscenza e la **protezione dei dati**.

Bibliografia

- Agenzia Italiana del Farmaco. Bando AIFA 2017 ricerca indipendente. Disponibile su: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1028586/Bando_AIFA_2017.pdf.
- Agenzia Italiana del Farmaco. Bando AIFA 2018 ricerca indipendente. Disponibile su: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Bando_AIFA_2018_Ricerca_Indipendente.pdf.
- Come scrivere un protocollo di ricerca. Disponibile su: <https://www.siec.it/ricerca/scrivere-un-protocollo-ricerca/>. Accesso aprile 2022. Italia.
- EuroPA Formez. Come presentare una proposta di progetto nell'ambito dei finanziamenti diretti dell'UE. Disponibile su: http://europa.formez.it/sites/all/files/guida_presentare_proposta_progetto_pdf.pdf.
- Libro bianco sui principi fondamentali del Servizio Sanitario Nazionale. Libera Università di studi sociali - Luiss "Guido Carli" Centro di ricerca sulle amministrazioni pubbliche "V. Bachelet. 2008.
- Ministero della Salute. Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'articolo 1 della legge. 23 ottobre 1992, n. 421. Disponibile su: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_793_listaFile_itemName_1_file.pdf.
- Ministero della Salute. Direzione generale della ricerca e della innovazione in sanità. Bando della ricerca finalizzata 2021. Disponibile su: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_283_0_file.pdf.
- Ministero della Salute. Direzione generale della ricerca e della innovazione in sanità. Programma Nazionale della Ricerca Sanitaria PNRS

2014-2016. Disponibile su: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2489_allegato.pdf.

- Ministero della Salute. Direzione generale della ricerca e della innovazione in sanità. Programma Nazionale della Ricerca Sanitaria PNRS 2017-2019. Disponibile su: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1025_listaFile_itemName_0_file.pdf.
- Ministero della Salute. Direzione generale della ricerca e della innovazione in sanità. Programma Nazionale della Ricerca Sanitaria PNRS 2020-2022. Disponibile su: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1025_1_file.pdf.
- Ministero della Salute. La ricerca sanitaria: realtà e prospettive. Disponibile su: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_navigazioneSecondariaRelazione_3_listaCapitoli_capitoliItemName_10_scarica.pdf.
- Decreto Ministeriale 17 dicembre 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", disponibile al sito: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Decreto_Ministeriale_17dicembre2004.pdf.
- Decreto Ministeriale 30 novembre 2021: "Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi", disponibile al sito: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2022/02/19/22A01189/sg>.
- Determinazione Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) 20 marzo 2008: "Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci", disponibile al sito: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2008/03/31/08A02109/sg>.
- Decreto Ministeriale 8 febbraio 2013: "Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici", disponibile al sito: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2013/04/24/13A03474/sg>.
- World Medical Association. Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects, disponibile al sito: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.
- Consiglio d'Europa. Trattato N° 164: "Convenzione per la protezione dei Diritti dell'Uomo e della dignità dell'essere umano nei confronti dell'applicazioni della biologia e della medicina: Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la biomedicina", disponibile al sito: <https://www.coe.int/it/web/conventions/full-list?module=treaty-detail&treaty-num=164>.

- Regolamento (UE) N. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la Direttiva 2001/20/CE, disponibile al sito: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=FR>.

2. Scelta delle Fonti Scientifiche e Bibliografia nella Ricerca *No Profit*

D. Scala, E. Menditto, V. Russo

La scelta delle fonti

Nella progettazione di una nuova ricerca, il primo passo da compiere consiste nel prendere conoscenza dello stato dell'arte relativo al tema prescelto, ossia analizzare il maggior numero di studi prodotti sull'argomento che si intende approfondire. Questa ricognizione permette da un lato di conoscere la letteratura di settore e dall'altro capire se l'idea fondativa della ricerca sia o meno originale. D'altronde, se l'idea della ricerca è originale, la raccolta e la selezione del materiale reperito attraverso una attenta e rigorosa ricerca bibliografica fornirà una solida base a cui fare riferimento per sostenere i risultati ottenuti, per confrontarli con i più importanti contributi precedenti e per suggerire eventuali approfondimenti dei temi trattati.

La scelta delle fonti e la stesura della bibliografia sono dunque aspetti fondamentali in un lavoro scientifico: la bibliografia deve essere sempre accurata e messa in ordine; ogni riferimento ad altri studi deve essere corredato della relativa citazione scritta correttamente, in modo che il lettore possa facilmente reperirla per una lettura integrale.

Per quanto riguarda le modalità di ricerca delle fonti e, in particolare, l'utilizzo della banca dati più di frequente consultata, ossia "Pubmed" (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), si rinvia a al Volume 2 de *I Manuali SIFO: Linee guida per la scrittura scientifica*.

In questa pubblicazione gli autori si concentrano nello spiegare le novità introdotte in Pubmed all'inizio del 2020 e non descritte nel precedente manuale. Suddette novità sono state finalizzate a trasformare Pubmed in uno strumento moderno, dotato di una modalità di ricerca veloce, affidabile ed intuitiva, in grado di mettere in contatto le persone con le principali fonti di informazione biomedica a livello mondiale (Fig. 1).

Nella nuova versione sono state conservate alcune funzioni come l'*Advanced Search* (ricerca avanzata), i *Search Details* (la visualizzazione degli elementi di strategia di ricerca), la *Search History* scaricabile (cronologia della sessione di ricerca con visualizzazione dei set inseriti), gli *Outside Tool Icons* (LinkOut al full text), la My NCBI (uno spazio di memoria in cui è possibile salvare le strategie di ricerca e le bibliografie), i Link ai termini MeSH. A queste si sono aggiunte nuove funzionalità quali la visualizzazione, nella pagina dei risul-

tati della ricerca, di frammenti dell'abstract in cui sono evidenziati in grassetto i termini utilizzati nella strategia di ricerca; la possibilità di poter scorrere nel formato abstract con frecce a sinistra e a destra, navigando all'interno dei risultati di ricerca; la possibilità di poter utilizzare la barra laterale durante la navigazione in un record; la possibilità, attraverso l'opzione "Cite", di poter visualizzare, memorizzare ed importare le citazioni bibliografiche nel formato desiderato (AMA, MLA, APA, NLM); la possibilità, attraverso l'opzione "Share", di condividere una o più citazioni su Twitter o Facebook, oppure copiarne il Permalink (indirizzo permanente internet di una citazione); la possibilità di poter visualizzare fino a 5 icone di LinkOut al full text ("Outside Tool icons") e accedere a tutte le funzionalità dal proprio dispositivo mobile. È stato inoltre migliorato l'algoritmo di ricerca permettendo una ricerca più ampia dei sinonimi, inclusa la forma plurale, la ricerca delle varianti ortografiche British/American (p.e. centre/center, behaviour/behavior) e il troncamento illimitato di un termine (prima limitato a 600 varianti). Con la funzione Best Match (ora di default) vengono infine visualizzati per primi gli articoli più pertinenti alla strategia di ricerca.



Fig. 1 – Interfaccia Pubmed versione 2020.

Nella Figura 2 è mostrata la citazione nel formato abstract con le nuove funzioni. Nel menù laterale è possibile trovare i Links al full text con l'icona dell'editore e l'icona di PubMed Central; la funzione "Cite" con la possibilità di visualizzare, memorizzare ed importare la citazione bibliografica nel formato desiderato; la funzione "Add to Favorites" (Aggiungi ai preferiti); la funzione "Share" (condividi su Twitter, Facebook oppure copia Permalink); il menù di navigazione all'interno della pagina.

La funzione Cite (Fig. 3) consente di visualizzare la citazione nei formati AMA, MLA, APA e NLM, di copiare il testo della citazione e di scaricare la citazione in formato .nbib, che ne consente l'importazione all'interno di software di gestione di citazioni bibliografiche (p.e. EndNote, Mendeley, RefWorks, ecc.).

Review > Head Neck. 2016 Apr;38 Suppl 1(Suppl 1):E2368-73. doi: 10.1002/hed.24338.
Epub 2015 Dec 26.

Intensity-modulated radiotherapy for head and neck surgeons

Stanley J Gultontov¹, Edward J Shin², Benjamin Lok³, Nancy Y Lee³, Ruben Cabanillas⁴

Affiliations + expand
PMID: 26705685 PMID: PMC5024779 DOI: 10.1002/hed.24338
Free PMC article


Abstract

The development of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) has played a major role in improving outcomes and decreasing morbidity in patients with head and neck cancer. This review addresses this vital modality with a focus on the important role of the head and neck surgeon. The technique as well as its benefits and points of caution are outlined, the definitions of tumor and treatment volumes are discussed, and the dose and fractionation are detailed. Following this are several sections dedicated to the role of the head and neck surgeon in the planning of both definitive and postoperative radiotherapy to the primary site and neck. There is a focus throughout on anatomic and surgical considerations; commonly encountered situations are illustrated. With a deeper understanding of this technique and their own pivotal contribution to target delineation, head and neck surgeons will be poised to expand their role and improve cancer care for their patients. © 2015 Wiley Periodicals, Inc. Head Neck 38: E2368-E2373, 2016.

Keywords: cancer; head and neck; intensity-modulated radiotherapy (IMRT); radiotherapy; target delineation.

© 2015 Wiley Periodicals, Inc.

Figures



Full Text View
WILEY Full Text Article
PMC Full text

ACTIONS
Cite
Favorites

SHARE
Twitter Facebook LinkedIn

PAGE NAVIGATION
Title & authors
Abstract
Figures
Similar articles
Cited by
Publication types
MeSH terms
Related information
Grant support
LinkOut - more resources

Fig. 2 – Citazione nel formato abstract.

Review > Head Neck. 2016 Apr;38 Suppl 1(Suppl 1):E2368-73. doi: 10.1002/hed.24338.
Epub 2015 Dec 26.

Intensity-modulated radiotherapy for head and neck surgeons

Stanley J Gultontov¹, Edward J Shin², Benjamin Lok³, Nancy Y Lee³, Ruben Cabanillas⁴

Affiliations + expand
PMID: 26705685 PMID: PMC5024779
Free PMC article

Abstract

The development of intensity-modulated outcomes and decreasing morbidity in patients with head and neck cancer. This vital modality with a focus on the important role of the head and neck surgeon. The technique as well as its benefits and points of caution are discussed, and the dose and fractionation are detailed. Following this are several sections dedicated to the role of the head and neck surgeon in the planning of both definitive and postoperative radiotherapy to the primary site and neck. There is a focus throughout on anatomic and surgical considerations; commonly encountered situations are illustrated. With a deeper understanding of this technique and their own pivotal contribution to target delineation, head and neck surgeons will be poised to expand their role and improve cancer care for their patients. © 2015 Wiley Periodicals, Inc. Head Neck 38: E2368-E2373, 2016.

Full Text View
WILEY Full Text Article
PMC Full text

ACTIONS
Cite
Favorites

SHARE
Twitter Facebook LinkedIn

PAGE NAVIGATION
Title & authors
Abstract
Figures
Similar articles

CITE

Gultontov SJ, Shin EJ, Lok B, Lee NY, Cabanillas R. Intensity-modulated radiotherapy for head and neck surgeons. Head Neck. 2016 Apr;38 Suppl 1(Suppl 1):E2368-73. doi: 10.1002/hed.24338. (pub 2015 Dec 26. PMID: 26705685; PMID: PMC5024779.

Copy Download .nbib Format: NLM
AMA
APA
MLA
NLM

Fig. 3 – La funzione Cite.

La Figura 4 riporta i risultati della ricerca su un argomento, ad esempio le *Medical Humanities Education*.

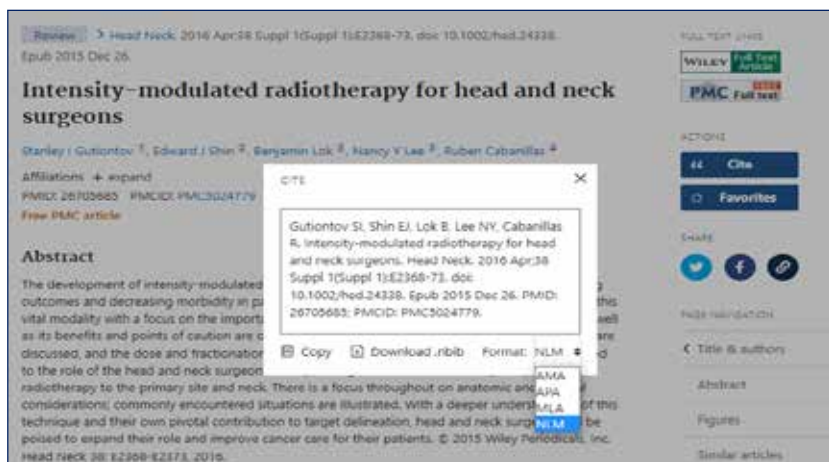


Fig. 4 – Visualizzazione risultati di una ricerca.

I risultati sono ordinati per “Best Match” (default) ed è presente il grafico della distribuzione degli articoli per anno di pubblicazione. È possibile limitare temporalmente la ricerca agendo direttamente sul grafico, mentre con le funzioni “Save”, “Email”, “Send to” è possibile salvare in un file, inviare via mail o esportare una o più citazioni selezionate. Sono visualizzati i frammenti di abstract. C'è la possibilità di restringere la ricerca agendo sui filtri, di accedere alla funzione Advanced search (ricerca avanzata), di impostare Alert, mediante “Create alert”, e le funzioni “Cite” e “Share”. Si possono scorrere i risultati dalla schermata dell'abstract posizionandosi con il mouse sulle linguette “Prev. Result” o “Next Result” in cui compare l'abstract dell'articolo precedente o successivo.

La Funzione “Send to” (Fig. 6) permette di esportare fino a cinquecento citazioni in uno spazio virtuale temporaneo (clipboard) che sparirà dopo otto ore di inattività; di salvare le citazioni in “My Bibliography”; di aggiungere fino a 1000 citazioni alle “Collections” contenute nel proprio profilo My NCBI; di esportare le citazioni nel formato Pubmed .nbib per poi importarle nei principali software di gestione di citazioni bibliografiche (*Citation Manager*).

La funzione Advanced Search permette di ricercare per campi specifici (Fig. 7), di visualizzare l'indice dei campi ricercabili (Fig. 8) e di costruire ricerche complesse.



Fig. 5 – Scorrimento dei risultati dalla schermata dell'abstract.



Fig. 6 – Funzione *Send to*.

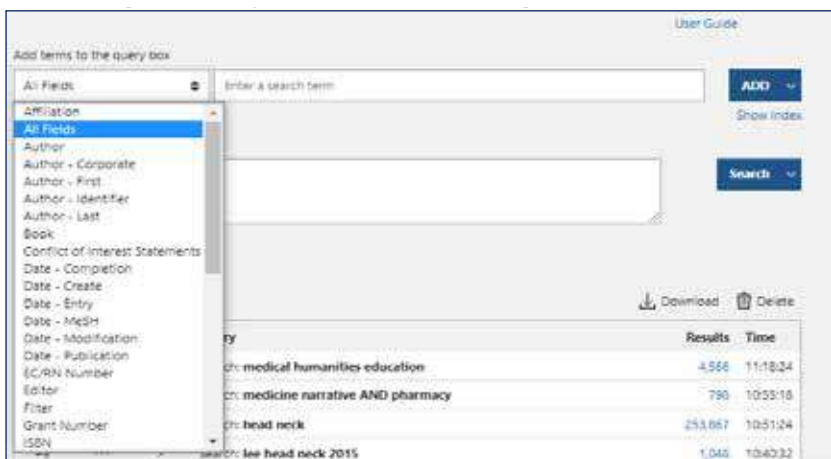


Fig. 7 – *Advanced Search*.

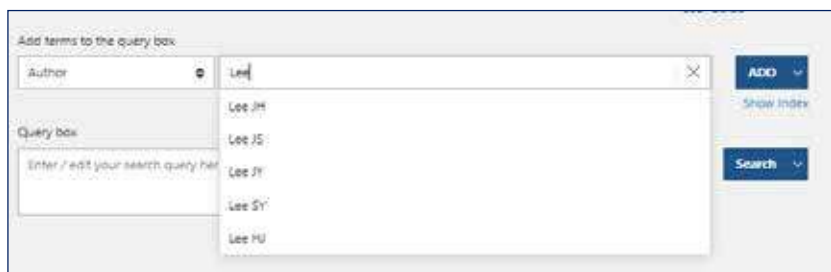


Fig. 8 – *Advanced Search*.

La funzione History and Search Details permette di visualizzare e scaricare la “Search history”, di visualizzare (cliccando su>) i dettagli della ricerca effettuata, di confrontare i risultati di più ricerche e di combinare tra loro ricerche eseguite in precedenza (Fig. 9).



Fig. 9 – *History and Search Details*.

Cliccando su “Details>” è possibile Visualizzare i “Search details” (“Dettagli della ricerca”) e relativa traduzione: le parole o la frase inserita in fase di ricerca dall’utente in linguaggio naturale viene tradotta automaticamente in una formula di ricerca più ampia che comprende parole tratte dal linguaggio libero, termini MeSH e Supplementary Concepts, cioè nomi di sostanze chimiche e farmaci (Fig. 10). Informazioni più esaustive, esempi ed esercizi sono disponibili direttamente in Pubmed ed accessibili dalla pagina principale.

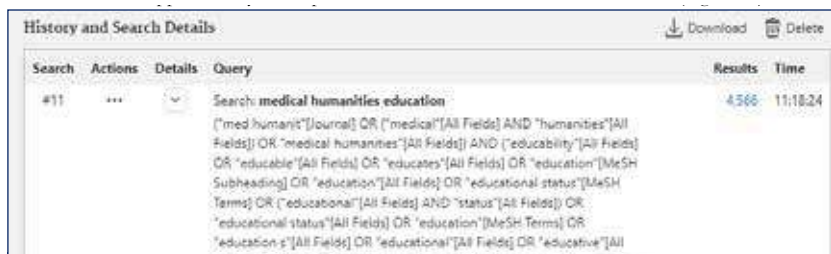


Fig. 10 – *Search Details*.

La redazione di un manoscritto

La redazione di un manoscritto non è altro che il momento finale di un ampio e articolato processo, che comprende diversi livelli operativi in stretta interrelazione tra di loro: dalla raccolta dei dati alla loro analisi, dalla redazione del protocollo di studio fino alla presentazione del manoscritto a un editore, ognuna di queste fasi è, infatti, collegata alle altre.

La fase di stesura di un manoscritto costituisce l'apice di un determinato processo di studio che si rende necessario per poter condividere i risultati raggiunti con la comunità scientifica. Da un punto di vista metodologico, ogni articolo o libro di carattere scientifico deve prefiggersi i seguenti propositi:

- Effettuare una sintesi delle informazioni ottenute maggiormente rilevanti;
- Rendere uno studio fruibile alla comunità scientifica;
- Accrescerne l'impatto (*Health Policy*).

Prima di avviare la fase di scrittura vera e propria, siccome le conoscenze scientifiche sono, per loro natura, sottoposte a un continuo aggiornamento, è necessario raccogliere e selezionare il materiale di supporto attraverso un attento studio della letteratura di riferimento. In tal modo, verrà realizzato un *corpus* sistematico di nozioni dalle quali attingere per sostenere e avallare le proprie argomentazioni.

Una volta raccolta la documentazione, occorre definire il protocollo dello studio. Il protocollo dello studio permette, infatti, di chiarire:

- quale sia stato l'obiettivo della ricerca;
- come sia stato condotto lo studio;
- quali risultati siano stati raggiunti;
- se sono state apportate modifiche rispetto al protocollo di partenza (e se queste hanno condizionato il risultato finale);
- quali implicazioni i risultati della ricerca possono avere per l'opinione pubblica sia in ambito universitario, sia nella pratica clinica.

I dati scientifici sono gli elementi su cui basare qualsiasi forma di scrittura biomedica, che si tratti di articoli originali, revisioni, *Research Report* o lettere agli editori.

Nelle prossime pagine saranno esaminati in modo particolare gli articoli originali (da ora in avanti articoli), poiché sono la forma di scrittura più diffusa nella letteratura biomedica.

La Scelta della Rivista

La redazione di un articolo richiede di scegliere innanzitutto la rivista nella quale pubblicarlo. Un aspetto fondamentale risiede nel non sottoporre l'articolo a differenti riviste contemporaneamente, in quanto spesso è una delle

condizioni per la mancata accettazione. Le riviste possono essere suddivise in quelle con e in quelle senza *peer review*. Esistono diverse tipologie di riviste biomediche, la scelta deve pertanto basarsi sull'attinenza dei contenuti dello studio con quelli della rivista. Per conoscere il *modus operandi* della rivista, prima di considerare la sottomissione di un articolo scientifico alla suddetta, è preferibile consultare la homepage oppure, più comunemente nella pagina *Instructions for authors*, ovvero le cosiddette linee guida per gli autori nelle quali sono riportate le regole e le norme di scrittura fissate dall'editore.

Un manoscritto prima di essere pubblicato, viene letto da uno o più *referee* (gruppo di esperti in materia detti anche revisori), che ne valutano l'originalità e la qualità. Tale processo di revisione è definita "revisione tra pari" o *peer review*. È l'editor della rivista scelta per la pubblicazione ad effettuare una valutazione preliminare dell'articolo e determinare se inviarlo ai referee per dare il via al processo di revisione (Fig. 11). Esistono due tipi di *peer review*:

- a singolo cieco, in cui gli autori dello studio non conoscono i referee che lo giudicheranno, i quali, così, potranno essere liberi di valutare lo scritto senza sentire il timore di influenze esterne;
- a doppio cieco, in cui gli autori non conoscono i revisori e viceversa.

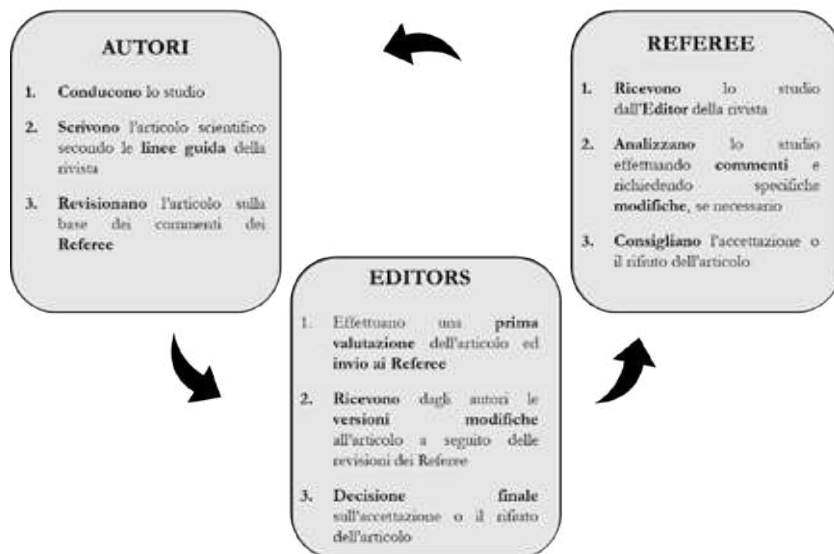


Fig. 11 – Il processo di pubblicazione di un articolo scientifico.

Le Linee Guida

Un altro passaggio imprescindibile nella composizione di un articolo riguarda la disamina del maggior numero possibile di lavori scientifici relativi all'argomento. A tal fine, può risultare utile il confronto con le principali linee guida esistenti, come riportate dall'EQUATOR Network *Enhancing the Quality and Transparency Of health Research* (Tabella 1).

Tabella 1. Linee guida per la corretta stesura dei principali tipi di studio.

Tipologia di studio	Linee Guida
Linee guida di pratica clinica	AGREE RIGHT
Studi preclinici condotti su animali	ARRIVE
Case report	CARE → Disponibili estensioni studio-specifiche
Valutazioni economiche	CHEERS
Trial controllati randomizzati	CONSORT
Studi di ricerca sull'aderenza terapeutica	EMERGE
Revisioni sistematiche e metanalisi	PRISMA → Disponibili estensioni studio-specifiche
Protocolli di studio	SPIRIT PRISMA-P
Studi qualitativi	SPQR COREQ
Studi di miglioramento della qualità	SQUIRE → Disponibili estensioni studio-specifiche
Studi diagnostici/prognostici	STARD TRIPOD
Studi osservazionali in epidemiologia	STROBE → Disponibili estensioni studio-specifiche

Tali linee guida sono redatte da un panel di esperti il cui scopo è fornire una griglia, che permetta di descrivere correttamente una specifica tipologia di studio. Il *CONSORT Statement 2010* fornisce, ad esempio, linee guida per il reporting di *trial* clinici randomizzati e include una *checklist* di venticinque tabelle e un diagramma di flusso. Le Linee Guida *EMERGE* sono, invece, richieste per la conduzione di studi di ricerca sull'aderenza alle terapie farmacologiche, riportando una *checklist* di dieci elementi. Un altro esempio ancora sono le Linee Guida *STROBE* che consistono in una *checklist* di ventidue elementi, i quali dovrebbero essere sempre inclusi nella descrizione degli studi osservazionali in ambito epidemiologico. Le Linee Guida *STOBE* sono disponibili in quattro versioni, la prima è la più generica, mentre le altre tre sono specifiche per la tipologia di studio osservazionale (studi di coorte, caso-controllo e cross-sectional). Naturalmente, queste linee guida sono da ritenersi delle "raccomandazioni" e non un rigido modello da riprodurre durante la conduzione di una ricerca.

La struttura del manoscritto

Da un punto di vista strutturale, un articolo scientifico originale deve essere composto dalle seguenti “sezioni”: titolo, abstract, parole chiave, introduzione, materiali e metodi, risultati, discussione, conclusioni, e bibliografia.

D'altro canto, l'articolo non può essere scevro di aspetti etici (Fig. 12), quali:

- **Authorship**, contenente tutte le informazioni dei co-autori dell'articolo quali nome, cognome, affiliazione ed indirizzo mail;
- **Contributo degli autori**, molto spesso specificato secondo le linee guida dell'*International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE);
- **Conflitti di interesse**, necessari da compilare soprattutto nel caso in cui la ricerca sia stata economicamente finanziata da enti esterni pubblici o privati;
- **Approvazione etica**, per cui bisogna specificare se lo studio ha richiesto l'approvazione etica. In caso positivo andrebbe dichiarato che lo studio è stato condotto in conformità con la Dichiarazione di Helsinki, e approvato da un *Institutional Review Board* (o Comitato Etico) indicandone l'Ente, il codice di protocollo e la data di approvazione. Nel caso in cui studio non richiedesse l'approvazione etica è necessario fornire una giustificazione dettagliata o in alternativa dichiarare “Non applicabile”;
- **Copyright e privacy**.

ELEMENTI STRUTTURALI	ELEMENTI ETICI
Titolo	Authorship
Abstract	Contributo degli autori
Keywords	Conflitti di Interesse
Corpo del Manoscritto	Approvazione etica
<i>Introduzione</i>	Copyright
<i>Materiali e Metodi</i>	Privacy
<i>Risultati</i>	
<i>Discussioni</i>	
<i>Conclusioni</i>	
<i>Riferimenti</i>	

Fig. 12. – Elementi strutturali ed etici per la stesura di un articolo scientifico.

Un manoscritto si compone di una serie di parti, che, a seguire, saranno analizzate nel dettaglio.

Titolo

Il titolo può considerarsi il “biglietto da visita” di un articolo e, pertanto, deve soddisfare alcuni requisiti:

- deve essere coerente con i contenuti del lavoro e indicare in modo preciso l'argomento dello studio;
- deve contenere alcune parole chiave capaci di sintetizzare i contenuti presenti nel lavoro e permettere al lettore di rintracciare l'articolo nei database elettronici.

Il titolo di un lavoro non deve essere né troppo lungo né troppo breve (in tal caso potrebbe rischiare di essere privo di informazioni rilevanti). Deve attirare l'attenzione del lettore, ma non deve essere ironico, pomposo, né contenere acronimi o abbreviazioni.

Abstract

Dopo il titolo, l'abstract è la prima parte di testo scritto che appare al lettore, sebbene sia di fatto solo una sintesi dell'intero articolo, spesso elaborata dopo averne terminato la stesura per poterne estrarre i concetti chiave. L'abstract deve contenere quei concetti che caratterizzano l'articolo e, allo stesso tempo, catturare l'interesse del revisore e del lettore; l'abstract deve, inoltre, rispettare le norme redazionali stabilite dalla rivista (ad esempio, deve avere dimensioni ridotte, in media 250-300 parole, non contenere figure, immagini, riferimenti bibliografici, abbreviazioni o acronimi).

Generalmente, sulla base della rivista scelta per la sottomissione dell'articolo, l'abstract può essere richiesto in forma strutturata o meno. La maggior parte delle riviste prediligono una forma strutturata che consiste nel riportare i punti chiave di ogni sezione dell'articolo quali: background, obiettivo/i, metodi, risultati e conclusioni dello studio.

Parole chiave

Le parole chiave, o più comunemente conosciute con il termine inglese “keywords”, devono essere scelte tra quelle che risultano essere più rilevanti e ricorrenti, vale a dire che siano in grado di rappresentare lo studio. Il loro scopo principale è quello di permettere al lettore di conoscere gli argomenti chiave dell'articolo prima di leggerlo integralmente in modo da poter individuare *ab initio* i principali argomenti trattati.

Un secondo scopo, non meno importante, è il loro utilizzo nella compilazione degli indici e dei repertori bibliografici. Pertanto, è preferibile ricavare le keywords dal testo del manoscritto e non dal titolo, aumentando così la possibilità di diffusione dell'articolo, una volta pubblicato. In ultimo, anche in questo caso è la rivista selezionata a dettare il numero minimo o massimo

richiesto di parole chiave (in genere da un minimo di tre parole a un massimo di dieci).

Introduzione

Nell'introduzione deve essere esplicitata l'ipotesi di ricerca e l'obiettivo dello studio. A questo proposito, è necessario mettere in rilievo gli elementi innovativi presenti nella ricerca rispetto alla letteratura scientifica di riferimento. E, a supporto di ciò, richiamare lo stato dell'arte sull'argomento e le fonti bibliografiche più significative relative al tema affrontato. In questa fase è molto importante non anticipare dati, risultati e conclusioni.

Materiali e Metodi

La sezione "Materiali e Metodi" è la parte principale di un articolo, poiché contiene tutto ciò che è stato fatto nella ricerca. In questa sezione, in primo luogo, deve essere dichiarata la forma di studio condotta, vale a dire se si tratta di un *trial*, di uno studio osservazionale, di uno studio di coorte, di uno studio caso-controllo o di uno studio di prevalenza. È poi necessario specificare il numero di soggetti inclusi nello studio e i criteri di inclusione e di esclusione degli stessi. Oltre a ciò, va indicata la tipologia di intervento, precisandone l'*outcome* e il modo in cui è stato misurato, e le analisi statistiche effettuate, spiegando quali test e quali software statistici sono stati usati. Se il metodo utilizzato è stato ricavato da un lavoro già pubblicato, è doveroso inserire i riferimenti bibliografici (maggiori saranno i riferimenti bibliografici inseriti, più "robusta" sarà considerata la ricerca realizzata).

Nella sezione "Materiali e Metodi" devono essere anche riportati i principi etici e il consenso dei soggetti considerati nello studio. In particolare, se lo studio è un *trial*, deve essere riportato il consenso firmato dai pazienti e le dichiarazioni di conformità ai principi etici. Inoltre, se le procedure hanno seguito gli standard prescritti dalle Autorità internazionali o dalla Dichiarazione di Helsinki del 1975. Se, invece, è uno studio osservazionale per il quale sono stati utilizzati dati retrospettivi, è necessario specificare se è stato richiesto il parere del comitato etico o l'autorizzazione da parte della direzione sanitaria.

Nella sezione "Materiali e Metodi" non vanno assolutamente inserite figure e tabelle. Gli aspetti relativi alle questioni etiche possono essere anche riportate in un paragrafo dedicato subito dopo il metodo o alla fine dell'elaborato sotto la denominazione di "Ethical statements".

Risultati

Nella sezione "Risultati" sono illustrati i risultati in sequenza logica, rispettando l'ordine con cui sono stati descritti nella sezione "Materiali e Metodi".

I risultati devono essere presentati in maniera chiara, concisa, ponendo l'accento sugli aspetti più rilevanti. Inoltre, devono essere descritti tutti i risultati, non soltanto quelli che presentano una maggiore significatività. Alcune riviste prediligono la suddivisione della sezione "Risultati" in più sottosezioni per argomentare separatamente i differenti risultati ottenuti.

Discussione

La sezione "Discussione" è, probabilmente, insieme all'abstract, la parte più letta di un articolo. In questa sezione sono analizzati i risultati della ricerca, ponendo l'accento sulle varie implicazioni nella pratica clinica. Tali risultati devono essere comparati con quelli di altri studi, evidenziandone tanto i punti di similitudine che quelli di divergenza. All'interno della "Discussione" è molto importante dichiarare i limiti della ricerca. Bisogna considerare che tutti gli studi possono avere dei limiti intrinseci e, in quanto tali, vanno dichiarati ed argomentati. D'altra parte, è anche necessario dare valore alla propria ricerca, specificando quali sono i punti di forza dello studio e dei risultati ottenuti. In ultimo, sarebbe interessante dichiarare in tale sezione quali potrebbero essere i futuri sviluppi che la ricerca che si è prodotta potrebbe avere.

Conclusioni

Ogni articolo dovrebbe concludersi con i risultati chiave della ricerca realizzata, includendo suggerimenti su eventuali possibili studi futuri.

Tabelle e Figure

L'uso di grafici e tabelle è fortemente consigliato per aumentare la comprensione e la sintesi della presentazione dei risultati. Tuttavia, è necessario non abbondare in grafici o in tabelle troppo piene di dati, che risulterebbero di difficile comprensione. Va anche considerato che la maggior parte delle riviste impone un numero massimo di grafici e tabelle (generalmente un massimo di cinque o sei tabelle e figure). Chiarezza e semplicità sono elementi essenziali nell'elaborazione di un grafico e di una tabella. È importante che i dati non vengano presentati due volte, nelle tabelle e nel testo. Generalmente, nelle tabelle e nei grafici sono presentati i dati, mentre nel testo i risultati.

Bibliografia

L'obiettivo della bibliografia è consentire al lettore di verificare le argomentazioni degli autori. È importante controllare con estrema cura la corrispondenza tra citazione nel testo e voce bibliografica. Anche in questo caso, la forma in cui riportare ogni riferimento è specificata dalla rivista e può leggermente differenziarsi. In genere, una referenza di un articolo scientifico dovrebbe in-

cludere le seguenti informazioni, in ordine differente in base alla preferenza della rivista: Autore/i, Titolo dello studio, Rivista, Anno di Pubblicazione, Volume del numero, Numero di pagine, *Digital Object Identifier System* o meglio conosciuto come *doi* (ossia il codice univoco identificativo per ogni articolo pubblicato). Tra gli strumenti utili per la gestione dei riferimenti bibliografici si cita Mendeley (<https://www.mendeley.com>) ampiamente conosciuto per il suo grado di diffusione ed utilizzo.

Ringraziamenti

I ringraziamenti sono un utile strumento adoperato per fornire una breve dichiarazione del contributo di ogni partecipante o consulente che non è incluso nella lista degli autori del manoscritto, ma che in qualche modo ha comunque contribuito in una o più fasi dello studio o della realizzazione dell'articolo scientifico.

Software per la redazione della bibliografia

I software di gestione bibliografica permettono di raccogliere, catalogare e organizzare diverse tipologie di materiali, prendere appunti, creare automaticamente bibliografie, formattare le citazioni secondo diversi stili bibliografici, condividere materiale bibliografico con altri collaboratori. A questo proposito, ad esempio, Mendeley è uno dei software più diffusi ed è completamente gratuito. Mendeley è catalogato tra i cosiddetti "reference manager" e aiuta l'autore a memorizzare, organizzare, annotare, condividere e citare i riferimenti della propria ricerca. Si compone di una versione web e di una versione desktop sincronizzate. L'applicazione web è integrata dalla versione desktop, la quale permette di interagire con i programmi di videoscrittura (Word o simili), generare bibliografie, inserire e aggiornare citazioni in un documento di testo secondo lo stile citazionale preferito o richiesto dalla rivista scelta per la sottomissione.

La creazione di un account personale permette non solo di crearsi una propria biblioteca virtuale, ma anche di partecipare alle tipiche attività delle "social community" come partecipare a gruppi online, condividere bibliografie e ricerche, inviare e ricevere messaggi, personalizzare il proprio profilo.

Come scaricare Mendeley?

Per poter utilizzare il software Mendeley, è necessario scaricarlo da internet collegandosi al sito <https://www.mendeley.com/>, e cliccando su: "Create a free account". Il passaggio successivo è la registrazione del proprio profilo, inserendo le informazioni richieste nella maschera. Completato il campo della registrazione, si può scegliere la versione adatta per word ed eseguire

il download. Se il software è installato correttamente, sul desktop dovrebbe apparire l'icona del programma. A questo punto è possibile accedervi, inserendo le proprie vostre credenziali di registrazione così da poter iniziare a creare la libreria personale.



Fig. 13 – Immagine della versione scaricabile di Mendely.



Fig. 14 – Finestra di registrazione di Mendely.

Come importare i riferimenti bibliografici?

I riferimenti possono essere importati direttamente dal web mediante le diverse piattaforme disponibili. Per procedere all'importazione dei riferimenti è necessario:

- Collegarsi alla piattaforma che si vuole consultare (PubMed);
- Eseguire una ricerca e selezionare i risultati di cui si desidera salvare i riferimenti;
- Cliccare sul pulsante "Save to Mendely".



Fig. 15 – Esempio di importazione bibliografia da PubMed.

Durante la fase di importazione apparirà una finestra di salvataggio nella quale è possibile impostare una serie di opzioni, come ad esempio:

- importare il pdf dell'articolo;
- selezionare una cartella di destinazione (precedentemente creata);
- aggiungere note e tags.

Un altro modo per aggiungere nuovi riferimenti e documenti in .pdf è di importarli direttamente da una cartella presente sul proprio pc. Per importare in questo modo è necessario:

- cliccare sulla sezione *Add new*;
- *Add Files*, per importare file;
- *Add Folder*, per importare cartelle di file;
- *Add Entry Manually*, per inserire manualmente i riferimenti, ovvero digitare tutti i campi; autore, titolo, ecc.

Seleziona il riferimento che si desidera importare e poi cliccare su "ok".

I riferimenti importati possono essere organizzati in cartelle e condivisi con gruppi di lavoro attraverso la funzione "Groups".

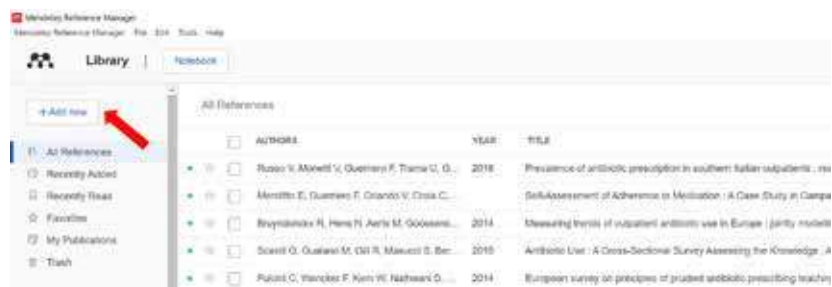


Fig. 16 – Esempio di importazione bibliografia da pc.

Come inserire citazioni e bibliografia durante la scrittura di un lavoro

Mendeley è un utile strumento che consente di inserire la bibliografia contemporaneamente alla stesura di un lavoro. Suddetta operazione può essere espletata nel modo seguente:

- aprire un documento word nel quale si intende inserire i riferimenti bibliografici;
- cliccare sulla sezione riferimenti;
- cliccare sulla voce “Open Mendeley” per selezionare gli stili bibliografici direttamente dal menu a tendina;
- cliccare su “Inserisci citazione”, cerca per autore, titolo o anno o seleziona un documento dalla libreria;
- seleziona l’articolo o il libro e cliccare su “ok” per citare automaticamente quel testo in word.

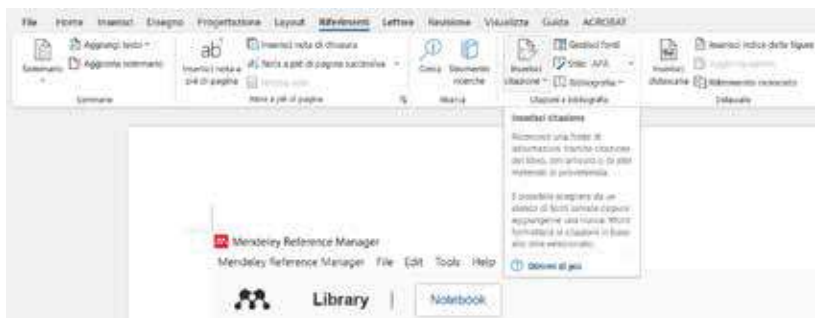


Fig. 17 – Esempio inserimento bibliografia nel testo.

La scelta dello stile citazionale da usare

Lo stile della citazione è un altro aspetto fondamentale da considerare in quanto cambia a seconda della rivista scelta. Mendeley permette di scegliere stili differenti in base alla preferenza della rivista.

Per stile citazionale si intende l'ordine con cui far apparire nella citazione le seguenti informazioni:

- Autore/i;
- Titolo dello studio;
- Rivista;
- Anno di Pubblicazione;
- Numero del volume;
- Numero di pagine;
- Digital Object Identifier System (doi).

Esistono diversi stili a seconda della disciplina da trattare, quindi è di fondamentale importanza concordare con il proprio relatore quale sistema di citazioni adottare. La raccomandazione generale è quella di sceglierne uno e mantenerlo per tutto l'elaborato. Gli stili più convenzionali e maggiormente adoperati sono *APA*, *Harvard*, *Chicago*, *MLA*, *Oscola*, *Vancouver*.

Esistono stili citazionali specifici che derivano da scelte redazionali delle case editrici. Mendeley, in qualità di reference manager specifico, comprende tutti gli stili standardizzati riconosciuti dalla maggior parte delle riviste, associazioni scientifiche o università.

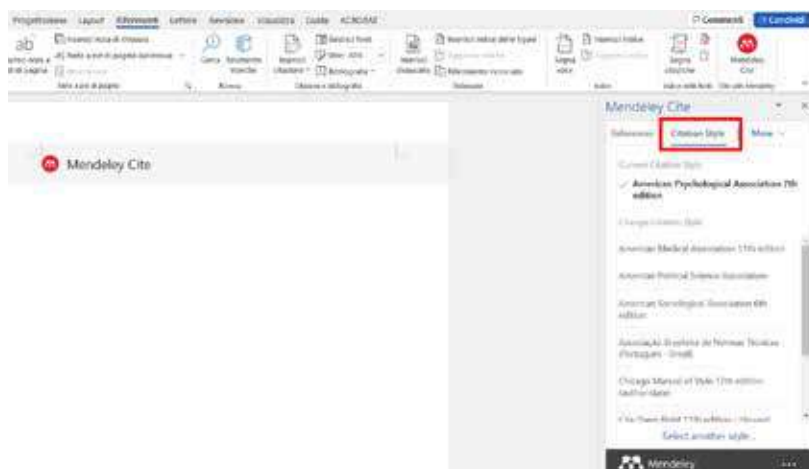


Figura 18 – Scelta dello stile citazionale in Mendeley.

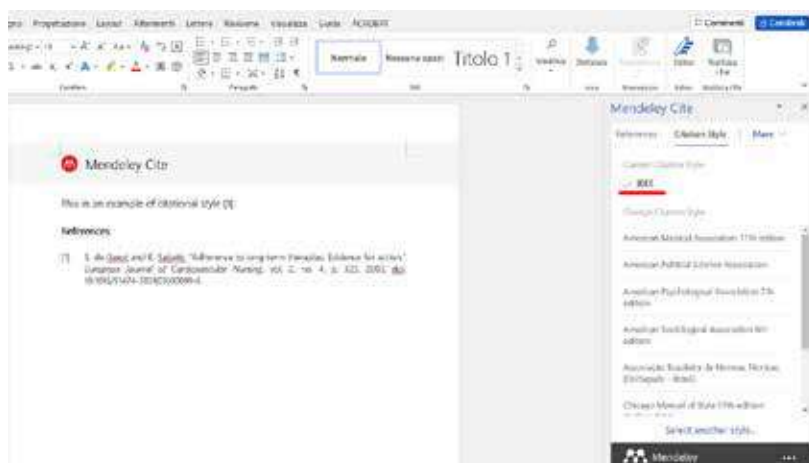


Fig.19 – Esempio di stile citazionale.

Bibliografia

- Beynon R, Leeflang MM, McDonald S, Eisinga A, Mitchell RL, Whiting P, Glanville JM. Search strategies to identify diagnostic accuracy studies in MEDLINE and EMBASE. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Sep 11;2013(9):MR000022. doi: 10.1002/14651858.MR000022.pub3. PMID: 24022476; PMCID: PMC7390022.
- De Geest S, Zullig LL, Dunbar-Jacob J, Helmy R, Hughes DA, Wilson IB, Vrijens B. ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE). *Ann Intern Med.* 2018 Jul 3;169(1):30-35. doi: 10.7326/M18-0543.
- EQUATOR Network. Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research. Search for reporting guidelines for main study types. Disponibile su: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/>. marzo 2022.
- International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Defining the Role of Authors and Contributors. Disponibile su <<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>> (marzo 2022).
- International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Defining the Role of Authors and Contributors. Disponibile su <<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>> (marzo 2022).
- Li L, Smith HE, Atun R, Tudor Car L. Search strategies to identify observational studies in MEDLINE and Embase. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Mar 12;3(3):MR000041. doi: 10.1002/14651858.MR000041.pub2. PMID: 30860595; PMCID: PMC8103566.
- Linee Guida CONSORT-statement; Disponibile su: <http://www.consort-statement.org>. marzo 2022.
- Linee Guida CONSORT-statement; Disponibile su: <http://www.consort-statement.org>. marzo 2022.
- Linee Guida STROBE; Disponibile su <<https://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-home>> (marzo 2022).
- Linee Guida STROBE; Disponibile su <<https://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-home>> (marzo 2022).
- Scala D. Ricerca bibliografica e scelta delle fonti in I Manuali SIFO: Linee guida per la scrittura scientifica, volume 2. Edizioni Il Campano, Pisa, 2019
- Tummers M, van Hoorn R, Levering C, Booth A, van der Wilt GJ, Kievit W. Optimal search strategies for identifying moderators and predictors of treatment effects in PubMed. *Health Info Libr J.* 2019 Dec;36(4):318-340. doi: 10.1111/hir.12230. Epub 2018 Jul 13. PMID: 30006959.

3. Farmacovigilanza e Dispositivo-Vigilanza nella Ricerca *No Profit*

A. Marra, M. Ferri, M.R. Puzo, M.C. Galizia;

Cos'è la Farmacovigilanza?

La scienza e le attività collegate alla identificazione, valutazione, conoscenza e prevenzione delle reazioni avverse o di altri problemi collegati ai farmaci.

COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT Accompanying the document Commission Report Pharmacovigilance related activities of Member States and the European Medicines Agency concerning medicinal products for human use (2012 – 2014) **Brussels, 8.8.2016 SWD(2016) 284 final**

“Pharmacovigilance is **planned monitoring of the safety** of medicines so that anything that affects their safety profile can be **swiftly detected, assessed, and understood and appropriate measures** can be taken to **manage** the issue and **assure** public health.”

Fig. 1 – Fonte: *Organizzazione Mondiale della Sanità*.

Gli obiettivi principali dell'attività di farmacovigilanza sono:

- individuare il più rapidamente possibile nuove reazioni avverse (ADR);
- migliorare e allargare le informazioni su reazioni avverse sospette (SUSAR) o già note;
- valutare i vantaggi di un farmaco su altri farmaci o su altri tipi di terapia
- divulgare tali informazioni per rendere più corretta e adeguata la pratica clinica terapeutica.

I due volti della Farmacovigilanza

L'attività di Farmacovigilanza si sviluppa per tutta la durata della vita di un farmaco, dalla fase pre-registrativa, nell'ambito degli studi interventistici alla fase post-marketing, inclusi gli studi osservazionali, con modalità simili, al fine di ottenere il maggior numero di informazioni di sicurezza sul farmaco e con l'obiettivo di garantire che il profilo rischio/beneficio di un farmaco sia sempre favorevole per il paziente e la popolazione.



Fig. 2 – I due volti della Farmacovigilanza.

Farmacovigilanza nelle sperimentazioni cliniche

La farmacovigilanza nell'ambito delle sperimentazioni cliniche è definita come la raccolta e la segnalazione di eventi avversi e reazione avverse a farmaci che sono utilizzati nell'ambito delle sperimentazioni cliniche

In questo contesto, gli obiettivi della farmacovigilanza sono:

- 1) raccogliere informazioni sul profilo di sicurezza del medicinale oggetto della sperimentazione
- 2) garantire la sicurezza dei partecipanti alla sperimentazione, interrompendola tempestivamente qualora il rapporto rischio/beneficio non fosse più favorevole.

La *EU Clinical Trials Directive* (2001/20/EC) recepita in Italia con il decreto legislativo 211/2003 descrive le norme di buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico ed, in particolar modo, nell'ambito del decreto vi sono specifici i riferimenti in ambito di farmacovigilanza. Ovviamente non si applica agli studi osservazionali che ricadono negli utilizzi per marketing e pertanto l'attività di farmacovigilanza è normata dal D.Lgs. n. 219 del 2006.



Tale normativa non si applica agli studi osservazionali che sono eseguiti nella fase post-marketing.

Si sono poi succeduti una serie di atti normativi che hanno regolamentato l'attività di Farmacovigilanza in ambito di sperimentazioni cliniche, come ad esempio il D.M. 17 dicembre 2004 per le sperimentazioni No Profit. Fino all'adozione della LLGG europee sulle sperimentazioni cliniche recepite con Determinazione AIFA nel 2012



Successivamente è stato emanato D.M. 30 aprile 2015 "*Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell'articolo 1 della legge 24 dicembre 2012, n. 228 (Legge di stabilità 2013)*" in cui si sono recepiti il Regolamento UE 1235/2010, in vigore dal 2 luglio 2012 e la Direttiva 84/2010/UE).

Analogamente a quanto previsto per le sperimentazioni promosse da aziende farmaceutiche, anche nelle sperimentazioni *No Profit* la responsabilità dell'attività di farmacovigilanza è in capo al Promotore.

Il D.M. 17 dicembre 2004 (sostituito dal D.M. 30 novembre 2021), prevede infatti che:

- nel caso di sperimentazioni multicentriche, deve essere individuato un promotore unico, responsabile anche delle attività di farmacovigilanza;
- le aziende devono rendere disponibili al promotore unico i dati di farmacovigilanza (es. l'IB).

Il promotore è tenuto a svolgere le seguenti attività:

- monitorare gli eventi avversi nel proprio centro (nel caso di sperimentazione promossa da az. sanitaria/ospedaliera/IRCSS);
- registrare le segnalazioni degli altri centri partecipanti (nel caso di sperimentazioni multicentriche);
- garantire l'inoltro alle Autorità competenti ed ai Comitati Etici delle informazioni previste dalla normativa.

Il D.M. 17 dicembre 2004 è stato abrogato dal D.M. 30 novembre 2021 (G.U. n.42 del 19-2-2022): *“Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi, ai sensi dell'art. 1, comma 1, lettera c), del decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52”*, il quale recita all'Art. 5 *“Comunicazione per la gestione della sicurezza delle Sperimentazioni”* al comma 2: *«Le imprese farmaceutiche aventi titolo sul medicinale oggetto di sperimentazione e i promotori delle sperimentazioni senza scopo di lucro hanno il reciproco obbligo di comunicarsi i dati di sicurezza per i successivi adempimenti in materia di farmacovigilanza e sicurezza delle sperimentazioni cliniche e per le decisioni di propria competenza»*.

Tutti gli **eventi avversi** (EA) per i quali, a giudizio dello sperimentatore o del promotore della sperimentazione clinica, vi sia un ragionevole sospetto che possa esistere un rapporto di causalità con un medicinale sperimentale (IMP) sono da considerarsi **ADR**.

A seguito di un EA devono essere effettuata una serie di azioni:

1. registrazione e valutazione dello sperimentatore;
2. invio segnalazione al promotore;
3. valutazione del promotore;
4. inserimento in EudraVigilance (EVCTM).

1. Registrazione e valutazione dello sperimentatore

Lo sperimentatore ha il compito di valutare la gravità dell'EA e il rapporto di causalità tra l'IMP e/o la terapia concomitante e l'EA.

La valutazione espressa dallo sperimentatore non deve essere ridimensionata dal promotore della sperimentazione clinica; nel caso in cui il promotore della sperimentazione clinica non condivide la valutazione di causalità espressa dallo sperimentatore, entrambe le opinioni devono essere fornite nella notifica.

In tal caso l'approccio sarà di tipo conservativo e se almeno uno tra sperimentatore e promotore ritiene che l'evento sia correlato all'IMP, si dovrà ritenere a fini regolatori correlato.

Nel caso in cui un evento sia ritenuto correlato all'IMP, non si parla più di *“evento avverso”* ma di *“reazione avversa”*.

Valutazione del nesso di causalità

Valutazione dello Sperimentatore	Valutazione del Promotore	Causalità ai fini regolatori
Non correlato	Non correlato	Non correlato
Correlato	Correlato	Correlato
Non correlato	Correlato	Correlato
Correlato	Non correlato	Correlato

2. Invio segnalazione al promotore

Lo sperimentatore notifica immediatamente al promotore della sperimentazione qualsiasi evento avverso serio (SAE), ad eccezione di quelli identificati nel protocollo o nel dossier per lo sperimentatore come non soggetti ad obbligo di notifica immediata.

A questa notifica seguono dettagliate relazioni scritte (D.Lgs. n. 211/2003, art. 16).

3. Valutazione del promotore

Il promotore della sperimentazione deve provvedere alla registrazione dettagliata di tutti gli EA notificatigli dallo sperimentatore (D.Lgs. n. 211/2003, art. 16. par. 4).

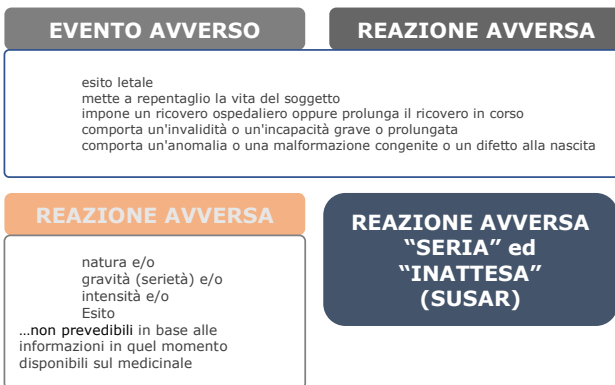
È compito del promotore:

- valutazione della *Seriousness*;
- valutazione del nesso di causalità;
- valutazione della prevedibilità (*Expecteness*).

Lo sponsor deve garantire che siano notificati (all'Autorità competente e al Comitato Etico Coordinatore che ha espresso il parere unico) tutti gli eventi avversi che si sono verificati-manifestati sul territorio nazionale, che:

- hanno una ragionevole possibilità di avere un nesso di causalità con il medicinale sperimentale;
- sono seri;
- sono inattesi.

Ovvero le cosiddette **SUSAR** (*Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction*) ogni sospetta reazione avversa grave e inattesa correlata all'IMP (medicinale in studio o in confronto), che si verifica nello studio in questione (D.Lgs. n. 211/2003, art. 16).



La segnalazione delle SUSAR deve avvenire attraverso una specifica moduli-
 stica, il **CIOMS FORM**

CIOMS FORM

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT										
I. REACTION INFORMATION										
1. PATIENT INITIALS (first, last)	1a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH			2a. AGE	3. SEX	4-6 REACTION ONSET			8-12 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION
		Day	Month	Year	Years		Day	Month	Year	<input type="checkbox"/> PATIENT DIED <input type="checkbox"/> INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION <input type="checkbox"/> INVOLVED PERSISTENCE OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY <input type="checkbox"/> LIFE THREATENING
7 + 13 DESCRIBE REACTION(S) (including relevant tests/lab data)										

Le informazioni minime che devono essere inserite nel CIOM FORM sono le seguenti:

- numero EudraCT;
- codice protocollo dello studio;
- soggetto identificabile codificato;
- autore della segnalazione;
- descrizione della reazione avversa;
- medicinale sperimentale sospetto (compreso il nome – codice della sostanza attiva)
- nesso causale.

IMP e NIMP

Alcuni protocolli clinici prevedono l'uso di medicinali che non sono IMP e che non vengono definiti nel decreto legislativo 211/2003, ma sono definiti nel D.M.CTA : **NIMP**:

ReNIMPs (Regardless Trial NIMPs) cioè NIMPs che comunque sarebbero stati somministrati ai pazienti, anche se questi ultimi non fossero stati inclusi nella sperimentazione

PeIMPs (Products equivalent to the IMP) ossia NIMPs equivalenti da un punto di vista regolatorio agli IMPs* che vengono somministrati ai pazienti solo in virtù della partecipazione di questi ultimi alla sperimentazione (costi a carico del promotore)

Nel caso in cui si verificassero delle SUSAR per NIMP la segnalazione dovrà avvenire come di seguito riportato:

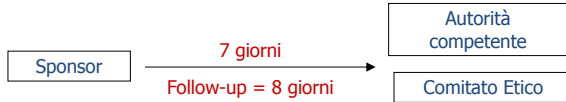
IMP	NIMP	
	ReNIMP	PeIMP
Segnalazione SUSAR a carico del promotore	Segnalazione ADR a carico dello sperimentatore, in qualità di operatore sanitario (ai sensi del Tit. IX del D.Lvo 219/2006)	Segnalazione SUSAR a carico del promotore

Il promotore inserirà i suddetti medicinali direttamente in EVCTM, *Eudra-Vigilance Clinical Trial Module*.

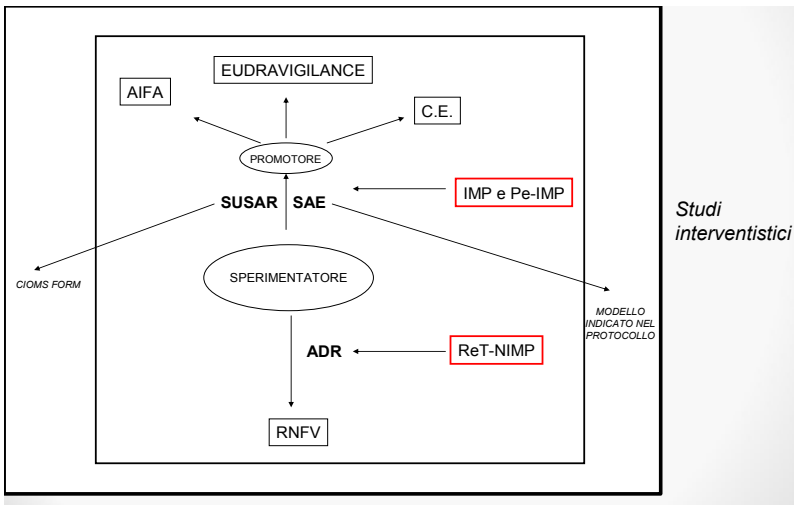
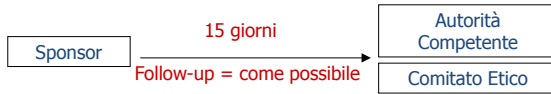
Dal 31 gennaio 2014 è diventata **obbligatoria la registrazione ad Eudra-Vigilance** per la segnalazione delle SUSAR e pertanto, a decorrere dall'1 febbraio 2014, i promotori, o le organizzazioni a contratto da questi delegate, sono tenuti ad inviare le SUSAR esclusivamente ad ***EudraVigilance Clinical Trial Module***(EVCTM).

In conclusione, lo Sperimentatore dovrà comunicare allo Sponsor eventuali SUSAR riguardanti IMP e PE-IMP, al Responsabile di FV dell'Azienda di appartenenza eventuali SUSAR correlate a Re t-IMP. Le prime verranno inserite nella banca dati Eudravigilance, le seconde seguiranno l'iter delle segnalazioni di sospette reazioni avverse post-marketing e saranno inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

SUSARs fatali o che mettono in pericolo la vita:



Tutte le altre Susars



Il Rapporto di aggiornamento sulla sicurezza dello sviluppo (*Development Safety Update Report– DSUR*)

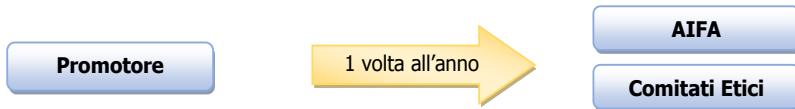
Durante lo sviluppo clinico di un farmaco sperimentale, l'analisi periodica delle informazioni relative alla sicurezza è fondamentale per la valutazione, in corso, del rischio a carico dei partecipanti allo studio.

A tal fine viene redatto un documento di analisi del rischio: DSUR.

Il DSUR è un documento volto a rappresentare uno standard comune per il reporting periodico sui prodotti medicinali in fase di sviluppo (tra cui i prodotti medicinali già in commercio che vengono sottoposti a ulteriori studi).

Il DSUR inoltre informa gli enti normativi e le altre parti interessate (come i comitati etici) a cadenza regolare in merito ai risultati di tali analisi e all'evoluzione del profilo di sicurezza di un farmaco sperimentale, mettendoli al corrente delle misure proposte o che verranno adottate per affrontare i problemi relativi alla sicurezza.

Lo sponsor fornisce agli Stati membri sul cui territorio si svolge e al Comitato Etico un elenco di tutte le sospette reazioni avverse serie inattese osservate nel corso dell'intero periodo ed una relazione sulla sicurezza delle persone sottoposte a sperimentazione clinica.



Il DSUR ha una struttura ben definita

Contenuto dello DSUR

1. Introduction
2. Worldwide Marketing Approval Status
3. Actions Taken in the Reporting Period for Safety Reasons
4. Changes to Reference Safety Information
5. Inventory of Clinical Trials Ongoing and Completed during the Reporting Period
6. Estimated Cumulative Exposure
 - a. Cumulative Subject Exposure in the Development Programme
 - b. Patient Exposure from Marketing Experience
7. Data in Line Listings and Summary Tabulations
 - a. Reference Information
 - b. Line Listings of Serious Adverse Reactions during the Reporting Period
 - c. Cumulative Summary Tabulations of Serious Adverse Events
8. Significant Findings from Clinical Trials during the Reporting Period
 - a. Completed Clinical Trials
 - b. Ongoing Clinical Trials
 - c. Long-term Follow-up
 - d. Other Therapeutic Use of Investigational Drug
 - e. New Safety Data Related to Combination Therapies
9. Safety Findings from Non-interventional Studies
10. Other Clinical Trial/Study Safety Information
11. Safety Findings from Marketing Experience
12. Non-clinical Data
13. Literature
14. Other DSURs
15. Lack of Efficacy

È una revisione e una valutazione globale annuale delle informazioni sulla sicurezza raccolte durante il periodo di reporting periodico, che:

- Esamina se le informazioni ottenute dallo sponsor durante il periodo di reporting sono in linea con le precedenti conoscenze in materia di sicurezza;
- Descrive nuove problematiche connesse alla sicurezza che potrebbero produrre un impatto sui partecipanti allo studio clinico;
- Riassume le attuali conoscenze e la gestione dei rischi identificati e potenziali;

- Fornisce un aggiornamento sullo stato della ricerca clinica e del programma di sviluppo, nonché sui risultati dello studio;
- Rassicura gli enti normativi che gli sponsor stanno adeguatamente monitorando e valutando l'evoluzione del profilo di sicurezza del prodotto medicinale.

tra di seguito la *line-listing* degli eventi avversi che deve essere:

7.2. Line Listings of Serious Adverse Reactions during the Reporting Period

SAE onset date	SAE stop date	Site name	Principal Investigator	Product number	Age	Sex	Assessment	Follow up	SAE	Categories of the SAE	Drug	Number of cases
14/01/2018	27/01/2018	Tor Vergata	Reggiani	0801	73	F	Possible	Y	Acute heart failure	Respiratory system	Inhalatore/proporzionato 100/400 mg, 2 inal	001
05/01/2018	05/01/2018	Tor Vergata	Reggiani	0801	78	F	Possible	X	Fracture	Respiratory system	Inhalatore/proporzionato 100/400 mg, 2 inal	001
08/01/2018	20/01/2018	Tor Vergata	Reggiani	0801	85	M	Possible	Y	Fracture	Respiratory system	Pubblicazione/inalazione Acetaminofen 100/325 mg, 3 inal	001
18/01/2018	08/01/2018	Arona	Barlo	1204	67	F	Possible	X	Cardiac arrhythmia with syncope	Respiratory system	Antidolorificanti/uso orale/compresse	001
05/01/2018	12/01/2018	Arona	Barlo	1204	75	M	Possible	Y	Angina pectoris	Respiratory system	Antidolorificanti/uso orale/compresse	001

Studi non interventistici (o "Osservazionali" o "Registri" o "Progetti FV" o "Uso Compassionevole" o "Uso Speciale")

La **Determinazione AIFA 20 marzo 2008, "Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci"**, prevede che le reazioni avverse verificatesi nell'ambito di questi studi vengano segnalate analogamente a quanto previsto dalle norme in vigore per le segnalazioni spontanee (post-marketing), concetto ribadito ed amplificato nel DM 30 aprile 2015. A questo scopo, può essere utilizzata la nuova Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) e procedura operativa AIFA Aggiornata (sezione 5.2 riferita alle "Segnalazioni da Studi"), entrata in vigore il 20 giugno scorso, con il nuovo modulo web conforme allo standard internazionale R3 (al link: <https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/>). La precedente modalità di segnalazione on line, era mediante la piattaforma "Vigifarmaco" (www.vigifarmaco.it), che è stata attiva fino al **09 giugno 2022**.

In riferimento alla Scheda esclusivamente dell'Operatore Sanitario, il riquadro di interesse per gli studi è il 13, come da successiva figura:

INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE E SUL SEGNALATORE

13. INDICARE SE LA REAZIONE SPONTANEA È STATA OSSERVATA NELL'AMBITO DI:

Segnalazione spontanea

Segnalazione da studio

Specificare il tipo di studio:

da usi speciali (uso compassionevole, legge 648/1996, uso terapeutico nominale) non interventistico

specificare il nome dello studio:

Aggiornamento: Procedura Operativa AIFA per Responsabili Locali di Farmacovigilanza (RLFV)

Nel Sito AIFA al link <https://www.aifa.gov.it/-/aggiornamento-procedura-operativa-aifa-per-i-responsabili-locali-di-farmacovigilanza-rlfv> si rende disponibile la nuova versione di procedura operativa per le attività dei Responsabili Locali di Farmacovigilanza (RLFV) aggiornata nei contenuti per adeguamento alle ultime modifiche regolatorie intervenute sulla RNF e sulla gestione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse – Revisione 02 del 10 dicembre 2021.

Nuova Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)

Con l'avvio della nuova Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) link nel sito AIFA <https://www.aifa.gov.it/rete-nazionale-di-farmacovigilanza>, il prossimo **20 giugno 2022** entrano in vigore **le nuove schede di segnalazione di sospette reazioni avverse** a farmaci e vaccini da parte degli operatori sanitari e dei pazienti/cittadini.

Per le segnalazioni on-line sarà disponibile sul portale AIFA **una nuova piattaforma che sostituisce il sistema Vigifarmaco, non più operativo dal 9 giugno 2022** (link <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reakioni-avverse>). La normativa europea sulla farmacovigilanza richiede a tutti gli operatori sanitari e ai cittadini di segnalare qualsiasi sospetta *reazione avversa* (grave e non grave, nota e non nota). **Una sospetta reazione avversa può essere segnalata o compilando** la scheda di segnalazione e inviandola al **Responsabile di farmacovigilanza** della propria struttura di appartenenza via e-mail o fax, *oppure* al **Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)** del medicinale che si sospetta abbia causato la *reazione avversa* o **direttamente on-line sul sito AIFA**. Per le segnalazioni tramite compilazione e invio delle schede al responsabile di farmacovigilanza (o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale), AIFA mette a disposizione le **schede aggiornate secondo il nuovo formato standard internazionale ISO Individual Case Safety Report (ICSR) ICH E2B(R3), previsto dall'art. 26(2)(a) del Regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012.**

A partire dal **30 giugno 2022**, tale formato sarà obbligatorio in tutti i Paesi dell'UE per inviare e ricevere segnalazioni di sospette reazioni avverse da e

verso *EudraVigilance*, la banca dati europea delle sospette reazioni avverse ai medicinali autorizzati o in fase di studio nell'Area Economica Europea (EEA), con cui la RNF è direttamente collegata.

Le schede sono state migliorate dal punto di vista grafico per una maggiore fruibilità e comprensione da parte dei compilatori. Sono stati, inoltre, introdotti ulteriori campi previsti dal nuovo standard per l'acquisizione di un numero maggiore di informazioni relative alle reazioni avverse, ai farmaci sospetti e agli esami di laboratorio e/o strumentali che consentiranno una sempre più accurata valutazione del profilo di sicurezza dei medicinali.

I dati raccolti all'interno delle schede di segnalazione saranno trattati in conformità alle norme sulla protezione dei dati previste dal Regolamento (UE) N 679/2016.

Le nuove schede sostituiscono quelle attualmente in uso e, al fine di agevolare la loro compilazione, **ogni scheda è pubblicata insieme ad una relativa guida alla compilazione.**

Focus sulla Dispositivo-Vigilanza nei DM

Per indagini cliniche con i dispositivi medici si intendono gli studi clinici, compresi gli studi di fattibilità, di dispositivi non ancora marcati CE, o marcati CE ma modificati in modo sostanziale oppure marcati CE ma impiegati per una destinazione d'uso diversa da quella oggetto della marcatura.

Tali indagini possono essere finalizzate alla marcatura CE e alla commercializzazione (cosiddette *Indagini Pre-Market*) o possono anche essere condotte per motivi di ricerca e studio (cosiddette *Indagini Pre-Market No Profit*).

Oltre queste ultime, sono considerate indagini cliniche *No Profit* anche quelle non pianificate a scopo commerciale e alla marcatura CE e possono essere promosse dalle Università, gli Ospedali, Istituti di Ricerca, Società Scientifiche, ed Istituzioni diverse dai fabbricanti.

Così come precisato nel documento del Ministero della Salute "Le indagini cliniche con dispositivi medici", pubblicato nel 2015, le indagini *No Profit* non sono esplicitamente disciplinate dalle Direttive Europee. «*Tuttavia, in Italia, come nella massima parte degli Stati membri, anche nei casi in cui non si evidenzia un obiettivo commerciale, tali indagini vengono valutate in base agli stessi principi utilizzati per le indagini commerciali*". Pertanto, "il Ministero della Salute applica, per la tutela della salute dei pazienti e per evidenti motivi di logica ed analogia, le stesse procedure previste per le indagini cliniche finalizzate alla marcatura CE».

Il 26 maggio 2021 è entrato in vigore il Regolamento (UE) n. 725/2017 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici, che modifica la Direttiva 2001/83/CE, il Regolamento (CE)

n. 178/2002 e il Regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le Direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio.

Tale regolamento, si cita testualmente, «*prendendo come base un livello elevato di protezione della salute dei pazienti e degli utilizzatori, fissa parametri elevati di qualità e sicurezza per i dispositivi medici, garantendo tra l'altro che i dati ricavati dalle indagini cliniche siano affidabili e solidi e che la sicurezza dei soggetti che partecipano a tali indagini sia tutelata*».

All'interno del Regolamento (UE) n. 745/2017, il Capo VI - "Valutazione Clinica ed Indagini Cliniche" con gli articoli dal 61 all'82 e l'Allegato XV "Indagini Cliniche", disciplinano in modo uniforme negli Stati membri le indagini cliniche con dispositivo medico.

Articoli del regolamento riferiti alle indagini cliniche con Dispositivi Medici	
CAPO VI – VALUTAZIONE CLINICA ED INDAGINI CLINICHE	certificazione CE
Articoli:	
61 – Valutazione Clinica	75 – Modifiche sostanziali di indagini cliniche
62 – Prescrizioni generali relative alle indagini cliniche condotte per dimostrare la conformità dei dispositivi	76 – Misure correttive che gli Stati membri devono prendere e scambio di informazioni tra Stati membri
63 – Consenso informato	77 – Informazioni da parte dello sponsor al termine di un'indagine clinica o in caso di interruzione temporanea o di conclusione anticipata
64 – Indagini cliniche su soggetti incapaci	78 – Procedura di valutazione coordinata delle indagini cliniche
65 – Indagini cliniche su minori	79 – Revisione delle procedura di valutazione coordinata
66 – Indagini cliniche su donne in gravidanza o allattamento	80 – Registrazione e segnalazione di eventi avversi che si verificano durante le indagini cliniche
67 – Misure nazionali supplementari	81 – Atti di esecuzione
68 – Indagini cliniche in situazioni di emergenza	82 – Prescrizioni relative ad altre indagini cliniche
69 – Risarcimento danni	ALLEGATO XV – INDAGINI CLINICHE
70 – Domanda di indagine clinica	
71 – Valutazione da parte degli Stati membri	
72 – Condizione di un'indagine clinica	
73 – Sistema elettronico per le indagini cliniche	
74 – Indagini cliniche relative a dispositivi recanti la	

Secondo quanto stabilito dal Ministero della Salute, le indagini cliniche *No-Profit*, al pari delle indagini cliniche commerciali, devono rispondere alle "Prescrizioni generali relative alle indagini cliniche condotte per dimostrare la conformità dei dispositivi" (art. 62 del Regolamento (UE) n. 745/2017) e quindi, così come previsto al comma 1 di detto articolo, devono essere «*progettate, autorizzate, condotte, registrate e trascritte conformemente alle disposizioni del presente articolo e degli articoli da 63 a 80, degli atti adottati a norma dell'art. 81 e dell'Allegato XV se sono effettuate nell'ambito della valutazione clinica per fini di valutazione della conformità per uno o più dei seguenti fini*»:

a) *stabilire e verificare che in condizioni normali d'uso i dispositivi siano progettati, fabbricati e confezionati in modo tale da poter espletare una o più delle finalità specifiche elencate all'art. 2, punto 1, e fornire le prestazioni previste specificate dal fabbricante;*

- b) *stabilire e verificare i benefici clinici di un dispositivo specificati dal fabbricante;*
- c) *stabilire e verificare la sicurezza clinica del dispositivo e gli eventuali effetti collaterali indesiderati in condizioni normali d'uso del dispositivo e valutare se essi rappresentano un rischio accettabile rispetto ai benefici conseguiti dal dispositivo».*

Dal punto di vista operativo, così come precisato dal Ministero della Salute nella circolare del 25 maggio 2021, anche per le indagini cliniche *No Profit*, «*alla data del 26 maggio 2021 non trovano applicazioni gli obblighi e le prescrizioni del Regolamento riferiti alla banca dati europea EUDAMED, non essendo questa già operativa, per quanto previsto dagli articoli da 70 a 82 per le indagini cliniche*». Pertanto, nel frattempo, continuano ad applicarsi le Direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE per ottemperare agli obblighi previsti dai medesimi articoli per lo scambio di informazioni.

Se le indagini cliniche *No Profit* riguardano i dispositivi medici recanti la marcatura CE, al fine di valutare ULTERIORMENTE i dispositivi nell'ambito della loro destinazione d'uso, «*vanno applicate le disposizioni aggiuntive previste dall'art. 74, par. 1, che richiede notifica preventiva, con un anticipo di 30 giorni dall'inizio dell'indagine clinica e si applicano altresì, gli artt. 62, 75, 76, 77, 80 e quanto previsto dall'Allegato XV*».

Qualora, invece, per un dispositivo medico che reca già la marcatura CE, debba essere condotta un'indagine clinica *No Profit* per valutare la conformità al di fuori dell'ambito della sua destinazione d'uso, si applicano l'art. 62 del Regolamento e le previsioni relative ai dispositivi non recanti la marcatura CE.

Nel caso di modifiche sostanziali al protocollo, in corso di indagini cliniche *No Profit*, si applicano le disposizioni previste dall'art. 75 del Regolamento, al fine di valutare le modifiche sostanziali ad un'indagine clinica, ed in esso sono definite anche le tempistiche di presentazione delle notifiche.

Lo scambio di informazioni, anche in questo caso segue i dettami dell'art. 103 e le disposizioni previste dall'Allegato XV.

La notifica al Ministero della Salute deve essere accompagnata dal parere positivo già espresso da un Comitato Etico che sia valido a livello nazionale, in quanto il pronunciamento del Comitato Etico è obbligatorio e potenzialmente interdittivo.

Fino all'entrata in vigore della banca dati EUDAMED la notifica dell'esito da parte del Ministero della Salute continuerà ad essere inviata via pec.

Quanto ai Comitati Etici, quelli che possono esprimere il parere valido ai fini della convalida della domanda di inizio di un'indagine clinica da parte del Ministero della Salute deve essere uno dei Comitati Etici istituito secondo il Decreto 8 febbraio 2013 e quindi riconosciuto a livello nazionale.

In caso di sperimentazioni **multicentriche**, il parere viene definito: **Parere Unico** e viene espresso dal CE cui afferisce lo sperimentatore coordinatore per l'Italia.

In caso di sperimentazioni **monocentriche**, il parere viene definito: **Parere ed** è espresso dal CE cui afferisce lo sperimentatore principale.

Anche nell'ambito delle indagini cliniche *No Profit*, valgono le disposizioni applicabili ai Comitati Etici del Ministero della Salute e di seguito elencate:

«*Il parere del Comitato Etico che può esprimere il parere valido a livello nazionale, in ragione della sua natura **consultiva**, della sua **obbligatorietà** e dei suoi **potenziali effetti interdittivi**, deve essere formulato **prima dell'adozione della decisione ministeriale** sull'autorizzazione all'indagine clinica o sul respingimento di una domanda o sul rifiuto di una modifica sostanziale.*

*Per le domande di autorizzazione e le notifiche di modifiche sostanziali non corredate dal parere del Comitato Etico che può esprimere il parere valido a livello nazionale, il **Ministero della Salute richiede l'acquisizione del medesimo** entro i termini previsti per l'adozione della decisione ministeriale (45 gg estensibili a 65).*

*Nel caso di silenzio o di pronunciamento interlocutorio del Comitato Etico che può esprimere un parere valido a livello nazionale e chiamato da uno sponsor ad esprimersi sull'indagine clinica, il **Ministero della Salute sollecita il formale pronunciamento sulla revisione etica dell'indagine**, informando anche il centro nazionale di coordinamento dei Comitati Etici, affinché sia noto, a quest'ultimo, l'impedimento che preclude l'adozione della decisione ministeriale.*

*Nei casi di parere condizionato espresso dal Comitato Etico che può esprimere il parere valido a livello nazionale, **la clausola condizionante verrà considerata quale pronunciamento interlocutorio** qualora non risulti risolta alla scadenza dei termini temporali vincolanti per l'adozione dei provvedimenti ministeriali previsti dal regolamento».*

In corso di indagini cliniche, anche di quelle *No Profit*, valgono le disposizioni previste all'art. 80 del Regolamento europeo "**Registrazione e segnalazione di eventi avversi che si verificano durante le indagini cliniche**":

- «1. Lo sponsor registra integralmente tutti i seguenti aspetti:
- a) qualsiasi evento avverso di una tipologia individuata nel piano di indagine clinica quale fattore critico per la valutazione dei risultati di tale indagine;
 - b) qualsiasi evento avverso grave; 5 maggio 2017 L 117/69 Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea IT
 - c) qualsiasi difetto di un dispositivo che avrebbe potuto causare un evento avverso grave in assenza di misure appropriate o di un intervento o se le circostanze fossero state meno favorevoli;
 - d) qualsiasi nuova conclusione relativa a ogni evento di cui alle lettere da a) a c)».

4. La Sperimentazione Clinica *No Profit* in Italia: metodologia e progettazione secondo la FADOI

D. Manfellotto, S. Frasson, G. Gussoni

La FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti) è una Società Scientifica fondata all'inizio degli anni '90 con l'obiettivo di consolidare il ruolo della Medicina Interna all'interno della organizzazione ospedaliera e sanitaria italiana. Attraverso l'omonima Fondazione, organismo giuridico che riveste il ruolo di Provider ECM e promotore di ricerca clinica *No Profit*, FADOI opera per lo sviluppo delle conoscenze medico-scientifiche e si prefigge lo scopo di contribuire – direttamente o in collaborazione con Università, strutture sanitarie pubbliche e/o private, altri Enti di ricerca e altre Fondazioni e Associazioni – allo sviluppo della ricerca clinica, di attività di formazione e aggiornamento e di iniziative di educazione sanitaria della popolazione nel campo delle malattie di interesse per la Medicina Interna.

La Medicina Interna è una specializzazione medica eclettica e con una forte vocazione multidisciplinare, che ha come principale ambito di attività le diagnosi difficili, e la gestione di pazienti complessi, spesso anziani, pluripatologici e politrattati. Per una disciplina così complessa, l'impegno nella ricerca clinica non rappresenta solo un interesse, ma una vera e propria necessità per guidare un miglioramento continuo dell'assistenza e delle cure.

La Fondazione FADOI opera attraverso due strutture organizzative societarie, il Dipartimento per la Ricerca Clinica e il Dipartimento per la Formazione e l'Aggiornamento, fra loro collegate dalla attività del "Centro Studi FADOI", una struttura professionale e con personale dedicato che cura la progettazione e l'implementazione di progetti di ricerca ed educazionali promossi da FADOI a livello nazionale e internazionale. Nello specifico della ricerca clinica, l'organizzazione di "Centro Studi FADOI" è in grado di realizzare in autonomia gran parte delle attività connesse agli studi clinici (dalla generazione delle domande di ricerca alla stesura del protocollo, dall'ottenimento delle necessarie autorizzazioni etico-amministrative allo sviluppo di schede raccolta dati elettroniche, dall'attività di *Project Management* che garantisce l'*oversight* di tutte le operazioni correlate allo sviluppo del progetto fino alla analisi statistica e al *reporting* interno ed esterno dei risultati ottenuti). Nei suoi 15 anni di attività "Centro Studi FADOI" ha realizzato oltre 50 studi clinici *No Profit*, osservazionali e interventistici, nazionali ed

internazionali, con pubblicazioni su riviste *peer review* e un *Impact Factor* complessivo superiore a 200.

Attraverso la sopra descritta organizzazione che integra competenze cliniche e professionali e armonizza le principali missioni e dimensioni della Società Scientifica (ricerca, formazione, promozione della disciplina della Medicina Interna) FADOI ha cercato di costruire negli anni un processo virtuoso per il quale la ricerca si lega a doppio filo con la formazione e con l'assistenza: dall'assistenza emergono gli *unmet clinical needs* che forniscono stimolo, impulso e indirizzi alla ricerca, e dal canto suo la ricerca propone conoscenze e strategie da utilizzare in ambito assistenziale. In tale prospettiva, e tenendo fede all'attitudine della Medicina Interna verso le dinamiche multidisciplinari e multiprofessionali, FADOI ha alcuni anni or sono promosso la costituzione di una Associazione scientifica (ANIMO) che riunisce gli infermieri che operano in reparti di Medicina Interna, e con la quale viene realizzata la maggior parte dei progetti di ricerca e degli eventi formativi promossi da FADOI.

La combinazione fra ricerca clinica (intesa come raccolta pianificata, sistematica e strutturata di dati) e la formazione è stata di fatto utilizzata da FADOI in una serie di progetti, che si sono nel tempo raffinati da un punto di vista metodologico, e nei quali una osservazione *real-life* del comportamento clinico e degli esiti è stata condotta *before & after* un intervento educativo dedicato ai Centri partecipanti a questi studi. Attraverso queste ricerche pragmatiche è stato possibile dimostrare che un intervento educativo strutturato e mirato è in grado di influenzare positivamente l'appropriatezza della gestione delle malattie (sia acute che croniche) e di migliorarne gli esiti.

La promozione e realizzazione di progetti di ricerca crea un vantaggio diretto ai pazienti che, attraverso le evidenze prodotte e la stessa partecipazione agli studi possono accedere a trattamenti innovativi, indagini diagnostiche accurate, nonché ad un monitoraggio più assiduo; ma di significativi vantaggi possono beneficiare gli stessi professionisti sanitari in termini di acquisizione di un rigore metodologico che la ricerca impone, oltre che di motivazione, crescita professionale e scambi culturali. In questo contesto anche la partecipazione agli studi di realtà cliniche di dimensioni contenute, periferiche e con minore esperienza nella ricerca clinica può rappresentare un valore aggiunto. Soprattutto negli studi pragmatici, che mirano a obiettivi strategici per la pratica clinica, come ad esempio la definizione della durata o dell'intensità di un trattamento standard, la valutazione di una terapia di mantenimento, la riduzione degli effetti collaterali, le strategie complessive di gestione di una malattia ecc., la possibilità di contare sul contributo di dati *real-world* prodotti su larga scala non può che aumentare la validità e la rappresentatività dei risultati.

Si viene così a realizzare un modello di "*ricerca diffusa*" che potrebbe ac-

compagnarsi ad un significativo miglioramento delle conoscenze, così come della efficienza assistenziale del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). FADOI conta su un network di oltre 200 centri in Italia, mappati e stratificati in base a peculiarità di interessi clinici (esempio malattie cardiovascolari, o respiratorie, endocrino-metaboliche etc.) e all'*expertise* nella partecipazione a progetti di ricerca: l'ampiezza di questo bacino di Centri e la loro versatilità consente così a FADOI di disporre di una adeguata base per la selezione degli Ospedali da coinvolgere nei progetti.

L'impegno di ricerca clinica di FADOI si è fino ad ora quasi esclusivamente realizzato nell'ambito della ricerca clinica cosiddetta "*No Profit*", altresì definita "indipendente" o "senza scopo di lucro" o "non commerciale", anche se forse la denominazione più corretta sarebbe "*ricerca da Promotori senza scopo di lucro*". Questo tipo di ricerca dovrebbe essere considerata non come alternativa ma come complementare alla ricerca industriale, e per essa potremmo identificare una serie di missioni, che a titolo esemplificativo e non esaustivo potrebbero comprendere:

- integrare le conoscenze scientifiche sulle nuove terapie, con focalizzazione sulle strategie oltre che sul singolo trattamento;
- studiare popolazioni (e patologie) trascurate dalla ricerca commerciale;
- confrontare nuove terapie con altre già consolidate;
- perseguire obiettivi (es. sicurezza dei trattamenti/percorsi diagnostici) e sviluppare modelli di ricerca (es. osservazionale/pragmatica) tendenzialmente poco praticati dai promotori industriali, e possibilmente aderenti a *real-life*;
- favorire l'integrazione fra ricerca e formazione;
- focalizzare la propria attenzione sugli *unmet clinical need*;
- valorizzare il ruolo dei pazienti come "esperti della malattia", per meglio rispondere alle loro esigenze e ottimizzare la pianificazione dei progetti.

La cornice normativa per gli studi *No Profit* nel nostro Paese è stata caratterizzata dal D.M. 17 dicembre 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*", che ha definito i termini di classificazione di questa tipologia di studi e previsto per essi alcuni benefici: l'esenzione dal pagamento della tariffa dei Comitati Etici; le spese per i medicinali utilizzati nell'ambito dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio rimangono a carico del SSN; l'assicurazione per lo studio dovrebbe essere ricompresa nell'ambito della copertura assicurativa prevista per l'attività clinica generale o di ricerca della struttura aziendale/ospedaliera.

Veniva altresì posto il vincolo secondo il quale una ricerca classificata come *No Profit* non poteva essere finalizzata né utilizzata allo sviluppo industriale

del farmaco e comunque a fini di lucro. Concetto quest'ultimo comprensibile in linea teorica, di fatto limitante e limitativo, sia a livello scientifico sia etico, perché di fatto comprometteva la possibilità che un risultato positivo generato da una ricerca *No Profit* potesse avere una declinazione registrativa e quindi una collocazione riconosciuta nella pratica clinica.

Il D.M. 17 dicembre 2004 ha direttamente e indirettamente generato, nei primi anni della sua applicazione, un significativo incremento della ricerca *No Profit* in Italia, ma questa spinta si è presto esaurita, e nell'arco degli ultimi 10 anni il numero di sperimentazioni cliniche *No Profit* su farmaco si è praticamente dimezzato.

Le motivazioni alla base di questa involuzione sono diverse:

- *limitato reale impatto di alcuni dei benefici previsti dal DM del 2004*, che si sono rivelati raramente applicabili (fondi *ad hoc* disponibili solo in poche strutture), o depotenziati da successivi interventi normativi e dalla prassi (per quanto riguarda la copertura assicurativa degli studi), o insufficienti a coprire il ventaglio di sperimentazioni farmacologiche *No Profit* di fatto autorizzate (gran parte delle quali non riguardavano ambiti coperti dall'AIC e per le quali non era quindi prevista la fornitura del farmaco a carico del SSN);
- *fare ricerca richiede competenze e formazione sempre più specifiche, evolute ed aggiornate*. Basti pensare che, con l'entrata in vigore dal 31 Gennaio 2022 del Regolamento (EU) n. 536/2014 sulle sperimentazioni cliniche, l'autorizzazione per uno studio interventistico su farmaco deve essere richiesta tramite un portale unico europeo. Se da un lato questo sistema potrà probabilmente snellire i processi nei grandi *trial* internazionali industriali, per altre realtà, almeno a breve-medio termine, potrebbe diventare un passaggio limitante poiché richiede competenze e una formazione specifica delle quali il singolo ricercatore o gruppi di ricercatori non strutturati difficilmente dispongono;
- *fare ricerca di qualità richiede risorse sia in termini di personale dedicato che di finanziamenti*. Purtroppo, nell'ambito della ricerca *No Profit*, si assiste spesso alla difficoltà di passare dalla fase di progettazione a quella di messa in opera dello studio, nella maggior parte dei casi a causa della mancanza di risorse. A parità di dimensioni e complessità del disegno sperimentale, gli studi *No Profit* hanno costi di gestione mediamente molto inferiori a quelli industriali (basti pensare ai *fee* spesso anche significativi che questi ultimi garantiscono ai Centri partecipanti), ma per poter promuovere una ricerca vi sono in ogni caso delle spese, come ad esempio per: l'allestimento di una scheda raccolta dati (preferibilmente elettronica); un sistema di monitoraggio centrale e/o *on site* dei dati raccolti; le attività di *Project Management* e *Data Management*, farmacovigilanza e *Quality*

Assurance. A questi possono aggiungersi i costi relativi ai materiali necessari allo svolgimento dello studio, o ad eventuali esami extra-routine che devono essere rimborsati al SSN.

Un aspetto che non va mai trascurato è quello riguardante il livello di *qualità* con il quale gli studi clinici devono essere condotti. È necessario sottolineare che il Regolamento (EU) n. 536/2014 non prevede distinzioni fra ricerca commerciale e non commerciale per quanto riguarda gli standard di qualità che gli studi devono garantire, e giova anche ricordare che, per quanto possa apparire banale, la qualità costa. Le strade attraverso le quali è reperibile un finanziamento per una ricerca clinica *No Profit* possono schematicamente essere rappresentate da:

Finanziamenti pubblici nazionali e internazionali → In ambito italiano i tre principali filoni di finanziamento, ciascuno con propri obiettivi, ambiti di applicazione e possibilità di accesso per le diverse tipologie di promotore, sono rappresentati dal Bando per la ricerca finalizzata del Ministero della Salute, dai Bandi PRIN del Ministero dell'Università e della Ricerca, e dal Bando per la ricerca indipendente dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Fra le principali criticità correlate a questi bandi, oltre all'entità dei finanziamenti globalmente sottodimensionata rispetto alle esigenze e alle potenzialità del sistema di ricerca del nostro Paese, vi sono la complessità e rigidità delle procedure di *application*, la bassa e incerta cadenza con la quale vengono proposti, e le tempistiche molto lunghe che intercorrono tra la presentazione della domanda e l'effettivo finanziamento. In un mondo nel quale le conoscenze scientifiche si evolvono a velocità vertiginosa e con una competizione sempre più globale, le possibilità di obsolescenza della domanda di ricerca e della soluzione che lo studio proposto per questi bandi intendeva affrontare diventano un rischio reale. Un discorso a parte meriterebbe, nella fase storica attuale, la possibilità di accedere a finanziamenti nell'ambito del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza conseguente alla pandemia CoViD-19. I meccanismi di concorso a questi finanziamenti sono purtroppo, per la gran parte della platea di potenziali ricercatori, scarsamente noti, e ciò rischia di concentrare in poche mani, come spesso accaduto in Italia, la disponibilità futura di queste risorse. A livello internazionale invece una significativa potenziale opportunità è rappresentata dai programmi Quadro della Comunità Europea, che hanno l'obiettivo di accrescere la competitività dell'Europa nel settore dell'innovazione scientifica e tecnologica. Nelle più recenti edizioni di questi programmi la partecipazione dell'Italia ha purtroppo presentato un bilancio negativo fra l'entità del contributo che il nostro Paese ha offerto per la costituzione del fondo comunitario, e quella dei finanziamenti percepiti. Le cause di questo insuccesso sono pro-

babilmente da ascrivere a una limitata attitudine e abitudine del nostro sistema di ricerca ad una logica di rete (condizione pregiudiziale in questo tipo di bandi) e ad uno scarso supporto offerto dalle Istituzioni nazionali ai ricercatori italiani nella fase di presentazione delle domande.

Grant incondizionati da parte di un finanziatore privato → All'interno della categoria "finanziatori privati" possono rientrare istituti di credito, compagnie assicurative, Fondazioni che operano nell'ambito delle proprie iniziative filantropiche, ma per la stragrande maggioranza dei casi, come documentato da una ricerca condotta da Cergas-Bocconi nel 2019 [1], la ricerca clinica *No Profit* è sostenuta economicamente da Imprese del farmaco che operano negli ambiti terapeutici affrontati dal progetto oggetto di finanziamento. Nel caso una Azienda Farmaceutica fosse interessata al progetto di ricerca, vi è per essa la possibilità di concedere un grant incondizionato (quindi lasciando la proprietà dei dati al promotore *No Profit*, e senza intervenire nella definizione dello studio né nella analisi e reporting dei risultati), che quasi sempre può però coprire solo una parte (generalmente il 50%) delle spese necessarie. Se da un punto di vista formale ciò è comprensibile in una logica di indipendenza del progetto, rimane la difficoltà oggettiva a portare avanti uno studio con risorse sottodimensionate. In secondo luogo, stante la sempre maggior presenza sul mercato di aziende farmaceutiche multinazionali con proprietà ed *headquarter* fuori dall'Italia, è sempre più difficile per le filiali italiane di queste aziende concedere direttamente o promuovere la concessione da parte dell'*headquarter* di un finanziamento a ricercatori o gruppi di ricerca italiani.

Autofinanziamento → Alcuni Centri di ricerca riescono a finanziare in autonomia un proprio progetto di ricerca clinica, avvalendosi di fondi ottenuti dall'impegno in *trial* sponsorizzati e che prevedono un *fee* per il Centro. Questa può rappresentare una soluzione virtuosa, ma percorribile di fatto solo per i grandi Centri di riferimento o per gli IRCCS a cui spesso le aziende si rivolgono per i propri *trial* sponsorizzati. Da parte sua anche FADOI, come Società Scientifica ha in alcune occasioni adottato una modalità di sovvenzionamento di progetti proposti dai propri soci, selezionati con meccanismi peer review e finanziati grazie a risorse economiche acquisite dalla Società attraverso l'attività di formazione e le quote associative.

Il D.M. 17 dicembre 2004 per gli studi *No Profit* è stato recentemente abrogato a fronte dell'entrata in vigore del Decreto del Ministero della Salute 30 novembre 2021 "*Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e*

a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi, ai sensi dell'art. 1, comma 1, lettera c), del decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52". Fra le novità introdotte da questo Decreto, la più rilevante è la possibilità di cessione di dati e risultati delle sperimentazioni senza scopo di lucro, dal promotore *No Profit* a una entità commerciale, e a fini registrativi. Questo intervento legislativo era stato ripetutamente richiesto da FADOI in documenti propositivi che avevano raccolto una ampia condivisione fra le Associazioni Scientifiche, gli Istituti di Ricerca, le Associazioni dei Pazienti e gli stessi Comitati Etici [2], ed era stato per la prima volta annunciato con la Legge n. 3/2018. Il Decreto 30 novembre 2021 definisce le modalità con le quali la cessione di dati e risultati può avvenire, aprendo così una prospettiva la cui effettiva portata dovrà essere verificata nei prossimi anni.

Una novità introdotta invece dal Regolamento (EU) n. 536/2014 è la possibilità di *co-sponsorship* di uno studio clinico, compresa quella fra enti pubblici e privati, e fra realtà *Profit* e *No Profit*. Anche in questo caso, i prossimi anni diranno se e quanto questa opzione potrà di fatto favorire la realizzazione di progetti proposti da ricercatori o entità accademiche, che non potranno più essere definiti come *No Profit* se condotti in partnership con un copromotore *Profit* (ma la cosa più importante è che possano essere realizzati). Il *driver* dell'effettiva implementazione di questa forma di collaborazione, su basi regolamentate e trasparenti, sarà con tutta probabilità e ancora una volta l'interesse delle Imprese (con la loro capacità di investimento) a promuoverla e sostenerla.

Da quanto precedentemente enunciato, risulta evidente l'interesse di FADOI per la ricerca *No Profit*, che oltre ad esprimersi nella realizzazione di numerosi progetti, nel corso degli anni si è anche concretizzato in una intensa attività di sensibilizzazione delle Istituzioni per la promozione della ricerca clinica in generale e di quella *No Profit* in particolare [2-5]. Attorno a questa attività FADOI ha raccolto la condivisione e la collaborazione di molte importanti realtà del mondo sanitario e della ricerca nel nostro Paese (fra le quali, fra le più autorevoli, la Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici - SIFO). La "ricetta" per un sistema virtuoso potrebbe prevedere una serie di interventi che andrebbero ad agevolare il sistema della ricerca clinica in Italia (non solo *No Profit*) e tra questi:

- Finanziamento per la ricerca *No Profit* come quota fissa del fondo SSN (almeno 1%);
- Reinvestimento degli utili della ricerca clinica in altri progetti di ricerca clinica;
- Promozione della ricerca clinica compresa fra i criteri di valutazione dell'operato dei Direttori Generali delle Aziende Ospedaliere/Sanitarie;

- Parere di un solo Comitato Etico valido su base nazionale, e applicabile per tutte le tipologie di studio;
- Maggiore uniformità per la documentazione da presentare per le richieste di autorizzazioni per gli studi (consensi, *form* richiesti dai diversi Comitati Etici, contratti etc.);
- Adozione come “regola” di alcune misure inserite “in deroga” durante le fasi acute della pandemia CoViD-19 (ad es. la possibilità di fornire direttamente a casa del paziente, sotto il coordinamento del Farmacista Ospedaliero e dell'*Investigator*, i prodotti in sperimentazione; consentire l'utilizzo di strutture, ad esempio Laboratori Analisi, più vicini al domicilio del paziente; permettere il monitoraggio da remoto etc.);
- Rafforzamento delle infrastrutture digitali nei Centri di ricerca;
- Riconoscimento e diffusione di figure professionali di supporto alla ricerca
- Creazione di una Agenzia Nazionale della Ricerca.

La ricerca clinica può e deve rappresentare un *asset* strategico per l'Italia, per il valore che può esprimere in termini sanitari, sociali, economici e occupazionali. Quando mai ve ne fosse stato bisogno, le drammatiche vicende della pandemia hanno sottolineato tali valori, e la disciplina della Medicina Interna, che ha sostenuto la maggior parte del carico assistenziale dei pazienti Covid ricoverati, lo ha direttamente e pesantemente sperimentato. Nello specifico poi della ricerca *No Profit*, e in particolare di quella parte di essa orientata al miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria, un ulteriore valore per il nostro Paese è associato alla possibilità che la ricerca offra utili soluzioni a favore dell'efficienza e della sostenibilità del SSN. Costruire un sistema ricerca che sia accessibile a tutti gli operatori sanitari che vogliono trovare delle risposte a problematiche quotidiane, dovrebbe così rappresentare uno degli obiettivi del SSN e degli organismi che lo governano.

La dimensione della ricerca clinica accademica, per le complessità che la ricerca sempre più impone, deve ancor più basarsi su logiche di rete, di collaborazione e interdisciplinarietà.

FADOI, come altre realtà scientifiche con le quali condivide questa vocazione, intende raccogliere le sfide che la ricerca clinica moderna pone, consolidando un modello professionale di progettazione e realizzazione degli studi, in grado di gestire con qualità e continuità i progetti ed offrire quindi risposte alla comunità scientifica, ai propri associati e soprattutto agli ammalati e ai cittadini.

Bibliografia

1. Cavazza M, Bertolani A, Jommi C. La ricerca clinica in Italia: quanto, come viene finanziata e suoi effetti sul sistema. In Gussoni G. (a cura di) “Il valore

- della ricerca clinica indipendente in Italia – Libro Bianco sulla ricerca clinica indipendente: dalle fonti di finanziamento al valore etico e sociale”. novembre 2019, Edizioni EDRA, Milano.
2. Gussoni G. (a cura di). La ricerca clinica come investimento per l'Italia, dalle parole all'azione – Una proposta in 10 punti. dicembre 2016, FADOI, Roma.
 3. Petrini C, Fiori G, Gussoni G, Cazzaniga S, Corrao G, Lovato V, Manfellotto D, Mastromauro F, Mugelli A. The increasing need for a new Italian legislation to facilitate execution of observational studies assuring ethics and the highest standards of scientific and methodological quality. *Ann Ist Super Sanità* 2020; 56: 257-259.
 4. Cagnazzo C, Besse M-G, Manfellotto D, Minghetti P, Cazzaniga S, Cottini L, Fontanella A, Maruti I, Stabile S, Testoni S, Trogu P, Sinno V, Gussoni G. Lessons learned from COVID-19 for clinical research operations in Italy: what have we learned and what can we apply in the future? *Tumori Journal* 2020; 1; 1-6.
 5. Gussoni G, Scaccabarozzi G. (a cura di). La ricerca biomedica e il rapporto pubblico-privato – Barriere, opportunità ed esperienze. novembre 2021, Edizioni EDRA, Milano.

5. Lablife Congressuale delle Sperimentazioni Cliniche: risorsa e stimolo per la Ricerca Clinica *No-Profit* del Farmacista Ospedaliero e Territoriale, esempi ed esplicazioni

D. Zenoni, D. Zanon, C. Confalonieri

Quest'anno sono 6 anni dalla prima manifestazione del nostro laboratorio LIFE. Ricordiamo con emozione la prima edizione, tra speranze, perplessità e voglia di dare qualcosa di pratico e applicativo, ma all'apertura del congresso subito si capì che avevamo centrato il bersaglio.

Il nostro impegno in questa iniziativa ha portato nel tempo apprezzamento e nuovi stimoli per fare sempre meglio.

La curiosità è il più potente motore che ogni giorno ci spinge un po' oltre i nostri limiti, oltre le nostre aspettative e a volte anche oltre le nostre potenzialità. E questo il motivo per cui non si deve mai smettere di essere curiosi per poter crescere sia umanamente che professionalmente.

Oggi, pur avendo una preparazione accademica e una specializzazione, per essere riconosciuti professionalmente sono necessarie curiosità, passione e nuove competenze. Possiamo scegliere se lasciar perdere e continuare la vita di tutti i giorni oppure cogliere la sfida per una nuova e moderna professionalità. E un po' come avere un capitale pronto da investire in modo più proficuo per la propria realizzazione professionale e, nello stesso tempo, sapere che con questo si può contribuire al miglioramento della vita di molte persone e del nostro habitat.

Nel tempo abbiamo cercato di ascoltare le voci dei colleghi per realizzare un laboratorio ricco di sollecitazioni, provocazioni, esortazioni a fare sempre meglio e insieme.

Oggi il Laboratorio LIFE è un network fatto di centinaia di colleghi che per vocazione e passione per la propria professione vogliono condividere e crescere insieme, cercando a loro volta di seminare sui banchi di scuola semi per far crescere nuovi e giovani colleghi.

Leggere libri, frequentare dei corsi come il Laboratorio LIFE, essere curiosi, sono tutti percorsi che ci aiutano a comprendere che cosa ci fa emozionare e dove desideriamo andare.

Tra le varie aree che nel tempo abbiamo sviluppato e approfondito, certamente un grande apprezzamento lo ha avuto l'area Sperimentazione Clinica.

I recenti sviluppi, anche sul tema dalla ricerca osservazionale, rendono necessaria la creazione di una Rete di professionisti promotori attivi di ricerca, sede virtuale di incontro e discussione.

Il Laboratorio LIFE rappresenta il vettore per la condivisione di idee ed esperienze tra professionisti e specializzandi; La Rete dialoga, recepisce e condivide i propri intenti con le Università e gli esponenti di Società Scientifiche al fine di compiere un percorso convergente che possa avvantaggiare tutta la categoria professionale.

È stato questo il messaggio che l'Area SIFO Sperimentazione Clinica: farmaci e dispositivi medici (ASC) ha voluto condividere con i discenti con l'obiettivo di descrivere l'architettura della ricerca clinica, l'anatomia dell'informazione biomedica ed acquisire metodi e competenze tecniche per la ricerca bibliografica identificando il bisogno di informazione, classificarlo e convertirlo in adeguati quesiti clinico-assistenziali garantendo credibilità scientifica oltre che entrare nel merito della gestione del campione sperimentale.

Ad oggi l'ASC vuole rappresentare un importante *contact-point* per garantire al socio risposte concrete ai dubbi o problematiche relative alla sperimentazione clinica sia da un punto di vista normativo sfruttando le competenze di farmacisti ospedalieri componenti/referenti di Segreterie Tecnico-Scientifiche CE sia gestionali relativamente al farmaco sperimentale potendosi confrontare con farmacisti ospedalieri dei *Clinical Trial Center*, il tutto atto a garantire al socio stesso confronto e possibili soluzioni ad eventuali problematiche.

Durante le giornate di formazione è stato descritto Il Regolamento (EU) n. 536/2014, applicabile dal 31 gennaio 2022, data del go-live del *Clinical Trial Information System* (CTIS), il portale unico EU che ne vincola l'applicabilità come stabilito dall'art. 99 comma 3. Parallelamente si assisterà anche al riordino e riorganizzazione dei Comitati Etici previsto dall'art. 2 della Legge 11 gennaio 2018. Punto focale della riorganizzazione è la riduzione ad un numero massimo di 40 Comitati etici territoriali oltre ai 3 Comitati etici a valenza nazionale. Ciò rappresenta sicuramente la matassa più difficile da dipanare poiché la nomina dei componenti dei Comitati etici territoriali vede coinvolte la Commissione Stato-Regioni e le Regioni.

Numerose sono stati i quesiti ed interessante il confronto con i professionisti e gli specializzandi:

- Questo numero (40 CE) sarà sufficiente a valutare tutte le sperimentazioni cliniche?
- Sarà sostenibile da un punto di vista finanziario?
- La riorganizzazione delle attività e delle sedute avverrà in relazione alle tempistiche dettate dal portale europeo?

- Si sta provvedendo all'attivazione di due percorsi separati per procedure secondo Direttiva 2001/20 e procedure secondo Regolamento (UE) n. 536/2014?
- L'Osservatorio dialogherà con il CTIS?

Sono solo alcune delle domande scaturite dalle giornate di formazione proposte con una prima parte nozionistica ed una seconda parte pratica garantendo da un lato il pieno coinvolgimento dei corsisti e dall'altro la descrizione del ruolo attivo del Farmacista come parte essenziale sia del sistema di Ricerca:

- Gestione del prodotto in sperimentazione e relativi registri;
- Ispezioni da parte dell'Autorità competente per farmaci/dispositivi in sperimentazione;
- Predisposizione di un *Pharmacy Manual*;
- Normativa sui dispositivi medici – Le indagini cliniche

sia come vero e proprio **Ricercatore** e quindi responsabile scientifico di Progetti poi valutati da un Comitato Etico.

- Architettura della ricerca clinica: dagli studi osservazionali agli studi interventistici;
- *Equator Network* per ricercare la linea guida adatta al proprio disegno di studio;
- *STROBE Statement* e *STROBE Explanation* con la descrizione dei singoli *items*.

La ricerca e la formazione continua diventano uno strumento di lavoro quotidiano in un'ottica di programmazione delle attività e strumento funzionale volto ad aumentare l'efficienza del sistema al fine di generare dati che impattino in modo positivo sul Servizio Sanitario Nazionale e Regionale oltre che sulla salute dei cittadini.

Per concludere possiamo dire che l'esperienza vissuta con il laboratorio LIFE è stata dirompente in noi e in chi ha avuto modo di partecipare e ci ha permesso di considerare che nulla vale tanto a dare serenità, professionalità amore per il proprio lavoro come il non sforzarsi al di là delle proprie capacità, questo è il vero messaggio che abbiamo voluto lasciare, andare oltre. Ricordando che LIFE è vita, ricerca attenta alle esigenze dei pazienti, anche i più fragili, i bambini, i malati oncologici, gli anziani, i pazienti affetti da patologie rare.

Pazienti dove rare spesso sono le risposte e come rare anche le terapie.

Una parte integrante di questo laboratorio è stata la tutela di queste categorie, portando la galenica (pediatrica, oncologica, nutrizionale) ad altissimi livelli, dando spazio a chi non la mai avuto, alla tutela dell'operatore, insomma una "casa" che si prende cura di tutti.

*La nostra più grande paura non è quella di essere inadeguati.
La nostra più grande paura è quella di essere autorevoli al di là di ogni misura.
È la nostra luce, non la nostra oscurità che più ci spaventa.
Agire da piccolo uomo non aiuta il mondo, non c'è nulla di illuminante nel
rinchiudersi in sé stessi così che le persone intorno a noi si sentiranno insicure.
Noi siamo nati per rendere manifesta la gloria che c'è dentro di noi, non è solo
in alcuni di noi, è in tutti noi.
Se noi lasciamo la nostra luce splendere inconsciamente diamo alle altre per-
sone il permesso di fare lo stesso.
Appena ci liberiamo dalla nostra paura la nostra presenza automaticamente
libera gli altri.*

(dal film "Coach Carter" di Thomas Carter)

6. Il contributo e la formazione dei Pazienti Esperti nella Sperimentazione Clinica: il punto di vista dell'Accademia del paziente

S. Grigolo, L. Pazzagli

Paziente informato o Paziente esperto?

Il termine *informato* rimanda immediatamente al *consenso informato* e all'*informazione* che il paziente riceve in campo sanitario in merito ad atti clinici, procedure o partecipazione a sperimentazioni, quale elemento di diritto e tutela della persona nel ricevere cure mediche.

In tal senso il **paziente informato** è il soggetto che riceve l'informazione adeguata che lo mette in condizione di esprimere un giudizio e/o un consenso.

Ricorrendo all'etimologia della parola informazione, dal latino *informatio*, il termine significa "*istruzione, educazione*", ma può riferirsi anche a "*nozione, idea*".

Questo doppio significato ben si adatta a quell'idea di "sentirsi informati" che si genera nei pazienti tramite la ricerca di notizie su un atto medico o una condizione propria di salute, grazie anche alla grande disponibilità di informazioni reperibili su internet e sui media e alla facilità di accesso.

Il processo di pubblicazione e divulgazione dei risultati di ricerca scientifica destinati alle riviste scientifiche, può essere decodificato o semplificato a vario scopo ed interesse su altri media, mentre il paziente che fruisce delle informazioni può non essere un sanitario o un esperto, in grado di saper discernere l'autorevolezza delle fonti e la veridicità delle notizie in relazione alle evidenze scientifiche.

Tutto questo può generare confusione e false aspettative nei pazienti rispetto alla comunicazione scientifica basata sulle evidenze.

Occorre quindi ricorrere ad una formazione che renda i pazienti edotti in ricerca e consapevolmente istruiti, in modo che la ricerca e la comunità scientifica possano disporre di pazienti esperti.

Partendo dall'esperienza di malattia propria o di un suo familiare, il paziente che segue il percorso accademico EUPATI di alta formazione sullo sviluppo di farmaci e terapie innovative, diventa così paziente esperto.

La figura del **paziente esperto** è il nuovo soggetto che partecipa a pieno titolo al processo di ricerca e non più il soggetto partecipante ad uno studio clinico come co-protagonista indispensabile, anche se adeguatamente informato dagli sperimentatori.

Una volta formato, il Paziente Esperto EUPATI potrà mettere a frutto le competenze acquisite al servizio di tutta la comunità, scientifica e civile, contribuendo alla qualità della ricerca.

Il paziente esperto

Nel 1999 nel Libro Bianco del Governo Britannico *Saving Lives: Our Healthier Nation* e nel Piano Sanitario Nazionale del 2000 si introduce l'espressione "*Expert Patient*" richiamando il ruolo centrale che il paziente può avere nei percorsi di cura e nella gestione della propria malattia. Inizia così un programma ambizioso di formazione e di cambiamento necessario ad affrontare le grandi sfide del XXI secolo, quali l'invecchiamento e la cronicità (Department of Health. *The expert patient: a new approach to chronic disease management for the twenty-first century*. London: Department of Health, 2001 citato in Gruppo di lavoro Paziente Esperto 2017, "Paziente esperto" Perché? Chi? Come? Verso una definizione condivisa, <https://www.slideshare.net/gravitazero/paziente-esperto-perch-chi-come-verso-una-definizione-condivisa/>, consultato il 12 aprile 2022).

Il termine *Expert Patient* è stato creato nel 1985 dal Prof. David Tuckett dell'Università di Cambridge secondo cui le cure mediche sarebbero più efficaci se i medici riconoscessero i pazienti come esperti delle proprie patologie (Gruppo di lavoro Paziente Esperto 2017, "Paziente esperto" Perché? Chi? Come? Verso una definizione condivisa, <https://www.slideshare.net/gravitazero/paziente-esperto-perch-chi-come-verso-una-definizione-condivisa/>, consultato il 12 aprile 2022).

Dalla definizione iniziale di paziente esperto centrata sul miglioramento della gestione della propria patologia «*People have improved health and reduced incapacity if they take the lead themselves in managing their chronic disease – with good support from the health service*» (Policy paper *Saving Lives: Our Healthier Nation*, 1999 https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/265576/4386.pdf) si è passati a una definizione che considera paziente esperto chi ha esperienza della propria malattia (*Illness*) ed *expertise* della patologia (*Disease*) dalla quale è interessato mettendole a disposizione della comunità scientifica, dei pazienti, di altri che possono trarne vantaggio o beneficio (Recchia, Barbon Galluppi, Mazzariol, Taranto, 2016).

In Italia

Profilo di competenza

Estratto da Paziente esperto 3.0 – Paziente (caregiver) esperto in... Gruppo di Lavoro "Paziente Esperto in..." 2018-2019 Tendenze Nuove n.2 – 2019; 5-17: DOI: 10.32032/TENDENZE201911.PDF, <http://www.passioneditore.it/doi/tendenze/2019/tendenze201911.pdf/>.

Dalla Tavola Rotonda "Paziente Esperto – Verso una proposta di una definizione condivisa" tenutasi il 22 settembre 2016 che ha coinvolto i principali

stakeholder tra cui associazioni di pazienti, rappresentanti di istituzioni per il cittadino, accademici, aziende farmaceutiche è stato tratto il profilo di competenza richiamato anche successivamente dal gruppo di lavoro sul paziente esperto in ... 2018-2019 riportato in Tabella 1.

Tabella 1 – Profilo di Competenza del Paziente Esperto in... Gruppo di Lavoro 2016.

COMPETENZE

1. Gestire efficacemente la propria patologia o aiutare un'altra persona a gestire la propria patologia

- A. Interagire attivamente con il proprio medico segnalando ogni effetto delle cure che può essere rilevante per un loro adeguamento;
- B. Seguire in modo preciso le prescrizioni (compliance);
- C. Rilevare con precisione gli effetti delle terapie con riferimento alle principali funzioni quotidiane;
- D. Mantenere i contatti con altri pazienti per confrontarsi sugli effetti delle terapie

2. Informare altri pazienti e/o i loro familiari su come gestire efficacemente una patologia

- A. Tenersi informati sulle patologie e le terapie dei pazienti con cui si svolge attività;
- B. Utilizzare i social media e tenere rapporti coi media per diffondere informazioni su patologia, terapia, strategie di fronteggiamento della patologia, stili di vita salutari, strutturazione dei servizi socio-sanitari e dare supporto ai pazienti e/o ai loro familiari, senza mai sostituirsi al consiglio del medico;
- C. Svolgere colloqui individuali con pazienti e/o con i loro familiari per condividere informazioni su patologia, terapia, strategie di fronteggiamento della patologia, stili di vita salutari, strutturazione dei servizi socio-sanitari e dare supporto ai pazienti e/o ai loro familiari, senza mai sostituirsi al consiglio del medico;
- D. Tenere riunioni con piccoli gruppi di pazienti e/o loro familiari per condividere informazioni su patologia, terapia, strategie di fronteggiamento della patologia, stili di vita salutari, strutturazione dei servizi socio-sanitari e dare supporto ai pazienti e/o ai loro familiari, senza mai sostituirsi al consiglio del medico;
- E. Partecipare ad eventi pubblici come testimonial ed esperto.

3. Contribuire al miglioramento dei servizi medici e assistenziali rivolti ai pazienti

- A. Raccogliere le opinioni di altri pazienti su servizi medici e assistenziali;
- B. Mettere a punto idee o progetti di miglioramento dei servizi medici e assistenziali;
- C. Condividere le proprie idee o progetti di miglioramento con altri pazienti;
- D. Promuovere idee o progetti di miglioramento concordati con altri pazienti presso le Autorità mediche e/o i servizi sociali e sanitari;
- E. Partecipare alla sperimentazione di modelli di assistenza sanitaria e socio-sanitaria.

4. Contribuire alle attività di associazioni di pazienti

- A. Partecipare alla definizione degli obiettivi e delle strategie di un'associazione e alla loro valutazione;
- B. Collaborare con altri pazienti ed esperti allo sviluppo e/o diffusione di informazioni e materiali informativi e pubblicitari relativi all'associazione;
- C. Svolgere per conto di un'associazione attività verso pazienti e pubblico in generale;
- D. Svolgere per conto di un'associazione attività verso Autorità pubbliche, responsabili di servizi sanitari e di assistenza, case farmaceutiche, altri aventi causa.

5. Collaborare alla realizzazione di sperimentazioni cliniche relative a farmaci, tecniche e dispositivi medici e alla farmacovigilanza

- A. Tenersi informati sullo stato della ricerca e delle terapie sulle patologie di interesse;
- B. Collaborare con ricercatori e personale sanitario alla definizione degli obiettivi e delle modalità di svolgimento delle sperimentazioni;
- C. Partecipare a comitati etici e commissioni regolatorie in ambito di sperimentazioni cliniche;
- D. Condividere con altri pazienti informazioni sulle caratteristiche delle sperimentazioni;
- E. Contribuire alla raccolta di informazioni sugli effetti dei farmaci, tecniche o strumenti sanitari.

Questo richiamo ci permette di introdurre la flessibilità delle competenze acquisite da parte dei pazienti poiché non esiste un unico *paziente esperto certificato* ma tanti pazienti esperti ciascuno dei quali certificato in una o più competenze.

In Europa

L'Accademia Europea dei Pazienti sull'Innovazione Terapeutica (EUPATI) è stata lanciata come progetto dell'Innovative Medicines Initiative (IMI) nel febbraio 2012 con la finalità di favorire una riflessione generale sulla conoscenza e comprensione del processo di sviluppo dei farmaci nei pazienti e nel pubblico più ampio, e il loro proprio coinvolgimento all'interno (<https://eupati.eu/about-us/history/>).



Grazie all'acquisizione di competenze specifiche, i pazienti esperti nell'innovazione terapeutica hanno la capacità di lavorare efficacemente con le Autorità competenti, gli operatori sanitari e l'industria per influenzare il processo di sviluppo dei farmaci a beneficio dei pazienti. Gli obiettivi principali del progetto sono:

- Sviluppare e diffondere materiale educativo accessibile, ben strutturato, completo, scientificamente affidabile e di facile utilizzo per i pazienti sui processi di ricerca e sviluppo dei farmaci.
- Aumentare la capacità dei pazienti esperti e dei pazienti ben informati nelle organizzazioni al fine di essere sostenitori e consulenti efficaci nella ricerca e sviluppo di farmaci.
- Consentire ai pazienti di fornire consigli e approfondimenti all'industria, al mondo accademico, alle istituzioni e ai comitati etici.

Da febbraio 2017 ad agosto 2020, EUPATI è stato ospitato dal Forum europeo dei pazienti come programma educativo. Un secondo progetto finanziato dall'IMI – Ensuring the Future of EUPATI (EFOEUPATI, 2018-2020) si è concentrato sulla sostenibilità di EUPATI garantendo la continuazione dell'educazione del paziente a medio e lungo termine. L'11 agosto 2020 EUPATI è stata costituita come Fondazione indipendente senza scopo di lucro nei Paesi Bassi.

I pazienti possono essere coinvolti nel processo di ricerca e sviluppo dei farmaci. Il seguente diagramma – creato da Geissler, Ryll, Leto e Uhlenhopp – identifica alcune aree esistenti in cui i pazienti sono coinvolti nel processo. Di-

stingue tra il livello di competenza in un'area di malattia richiesta e le diverse aree in cui può aver luogo il coinvolgimento.

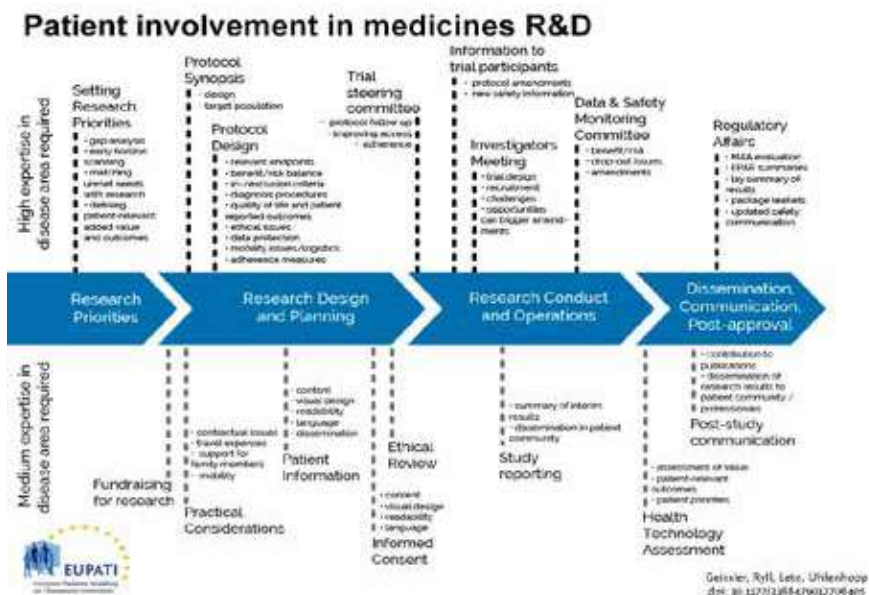


Tabella 2.

Valori e principi

EUPATI si basa sulla forza di avere un gruppo diversificato di parti interessate da diverse fasi e prospettive del processo di sviluppo dei medicinali. L'esperienza e le intuizioni dei partner del consorzio EUPATI, dei membri della rete e dei consulenti esterni sono state supportate da ricerche qualitative e quantitative, nonché da una revisione sistematica della letteratura condotta da EUPATI prima della produzione di contenuti.

Il Codice di condotta EUPATI delinea la cultura lavorativa all'interno di EUPATI, mentre il Quadro etico EUPATI delinea le regole etiche di base.

Si applicano a tutti i partner collaboratori EUPATI e a tutti coloro che sono coinvolti nello svolgimento di lavori per EUPATI (<https://eupati.eu/about-us/values-principles/>).

In Italia

EUPATI Italia

Il Paziente Esperto EUPATI è la persona formata e informata in Ricerca e Sviluppo delle Terapie Innovative su modello di EUPATI Europe. Con queste competenze il Paziente Esperto EUPATI è in grado di avviare un dialogo diretto e alla

pari con Istituzioni ed Enti decisionali operanti nel mondo della sanità (ricercatori, accademici, aziende farmaceutiche, aziende medicali ed Istituzioni).



Accademia del Paziente Esperto EUPATI (AdPEE) trae il suo nome dal progetto europeo EUPATI (*European Patients' Academy on Therapeutic Innovation*). Offre, in Italia, una formazione certificata, oggettiva ed esaustiva in materia di Ricerca e Sviluppo (R&D) ed in particolare sulle metodologie oggi applicate per garantire la sicurezza della sperimentazione clinica e la sicurezza e l'efficacia dei farmaci. Il corso è patrocinato da AIFA, Farindustria e Istituto Superiore di Sanità ([#vogliamopazientiesperti](#) - [@EUPATI_IT](#) - www.accademiadeipazienti.org).

Le linee guida EUPATI

Nel 2018 sono state pubblicate le linee guida EUPATI in merito al coinvolgimento dei pazienti nei processi di Ricerca e Sviluppo.

In un sistema di partenariato *multistakeholder* basato sulla collaborazione e sulla cooperazione, EUPATI interagisce con le organizzazioni dei pazienti, con le università, con le istituzioni e con le aziende farmaceutiche in una logica di innovazione basata sul lavoro di network e sulla valorizzazione e sul rispetto delle reciproche identità.

(Spindler P and Lima BS 2018. Editorial: The European Patients Academy on Therapeutic Innovation Guidelines on Patient Involvement in Research and Development. *Front. Med.* 5:310. doi: 10.3389/fmed.2018.00310)

Coinvolgere i pazienti esperti EUPATI nel processo di HTA

I pazienti esperti EUPATI acquisiscono competenze specifiche per essere interlocutori importanti nell'HTA. Il valore aggiunto del loro coinvolgimento può essere sintetizzato nei seguenti punti:

- Diritti dei pazienti: come beneficiari ultimi, i pazienti dovrebbero essere consultati sulle decisioni legate alle loro cure;
- Valori del paziente e della comunità: i servizi sanitari dovrebbero essere allineati con i valori necessari ai pazienti;
- I pazienti contribuiscono alle evidenze: la prospettiva del paziente è unica nel convivere con la malattia, con l'impatto del trattamento e dei servizi aggiungendo evidenze al processo HTA;

- Miglioramento dei metodi HTA: le informazioni dei pazienti possono aiutare a identificare *outcome* da inserire nelle discussioni scientifiche e riportate nei report dell'HTA.

(Hunter A, Facey K, Thomas V, Haerry D, Warner K, Klingmann I, May M and See W (2018) EUPATI Guidance for Patient Involvement in Medicines Research and Development: Health Technology Assessment. *Front. Med.* 5:231. doi: 10.3389/fmed.2018.00231)

Coinvolgere i pazienti nella revisione etica dei trial clinici

I pazienti possono essere coinvolti nella revisione etica dei *trial* clinici in differenti momenti che vanno dalla fase iniziale fino alla fase finale del *trial*. In tutte le fasi, i pazienti esperti EUPATI possono portare la loro prospettiva sugli aspetti etici ed in particolare:

- Accertamento dei dati preclinici e/o sulle evidenze indicate sul *background*;
- Domande di ricerca ad es per specifiche indicazioni, popolazione dei pazienti etc.;
- Definizione degli obiettivi dei *trial* per assicurare la rilevanze per i pazienti;
- Criteri di inclusione ed esclusione dei partecipanti;
- *Endpoint* accettabili e rilevanti;
- L'adeguatezza delle misurazioni e degli accertamenti ad es, questionari sulla qualità della vita e i *Patient Report Outcome*;
- Standard o "comparatore" ad esempio placebo o un intervento attivo standard, e l'accettabilità per i pazienti;
- Livello del rischio accettabile: i pazienti possono avere una propria posizione sul livello di rischio accettato e per il quale sono stati preparati;
- Adeguatezza del carico richiesto ai partecipanti;
- Partecipazione alle procedure per la preparazione, somministrazione e valutazione dell'esito di un farmaco sperimentale più "vicine" ai pazienti;
- Consenso informato a misura di paziente.

(Klingmann I, Heckenberg A, Warner K, Haerry D, Hunter A, May M and See W (2018) EUPATI and Patients in Medicines Research and Development: Guidance for Patient Involvement in Ethical Review of Clinical Trials. *Front. Med.* 5:251. doi: 10.3389/fmed.2018.00251)

Coinvolgere i pazienti nei processi regolatori

Trasparenza e fiducia sono valori imprescindibili dalla relazione di cura che si costruiscono anche attraverso percorsi di engagement attivo (processi di partecipazione, di consultazione e di informazione). Nello specifico, sono perseguibili i seguenti obiettivi:

- Supportare le Autorità regolatorie all'accesso alle esperienze di malattia in real life e alle informazioni sull'uso corrente dei farmaci;
- Coinvolgere i pazienti e i loro rappresentanti per essere ascoltati, consultati e coinvolti nello sviluppo di policy e di piani;
- Rafforzare la conoscenza delle organizzazioni dei pazienti sugli scopi delle Autorità regolatorie in un contesto di sviluppo, di valutazione, autorizzativo, di monitoraggio e di previsione delle informazioni sui farmaci;
- Ottimizzare gli strumenti di comunicazione per facilitare e incoraggiare la definizione di informazioni per le organizzazioni dei pazienti con lo scopo di supportare il loro ruolo sulla sicurezza e sull'uso razionale dei farmaci;
- Facilitare la partecipazione dei pazienti nella valutazione rischi/benefici al fine di individuare i valori dei pazienti e le loro preferenze nell'uso corrente dei farmaci.

(Haerry D, Landgraf C, Warner K, Hunter A, Klingmann I, May M and See W (2018) EUPATI and Patients in Medicines Research and Development: Guidance for Patient Involvement in Regulatory Processes. *Front. Med.* 5:230. doi: 10.3389/fmed.2018.00230)

Coinvolgere i pazienti esperti EUPATI nella ricerca con le aziende farmaceutiche
 A livello internazionale sono già presenti esperienze di successo che coinvolgono aziende e pazienti come *Patient-Centered Outcomes Research (PCORI)*, sviluppo dei farmaci focalizzato sul paziente dell'FDA, *Clinical Trial Transformation Initiative (CTTI)* e il *Patient Focused Medicine Development (PFMD)*, oltre a EUPATI e altri progetti finanziati da IMI.

Le direzioni che l'interazione aziende-pazienti dovrebbe proporre sono:

- Riferimento ai codici di condotta esistenti che, seppur migliorabili, riportano i principali assunti applicabili all'interazione azienda-pazienti
- *Patient Engagement* per raggiungere il miglior beneficio per tutti, inclusa l'identificazione e la conoscenza dei bisogni non manifesti, le priorità di ricerca, l'ottimizzazione degli studi clinici e delle misure degli outcome e degli *endpoint*;
- Coinvolgimento dei pazienti e delle organizzazioni di pazienti in modo proattivo e longitudinale, specialmente nelle prime fasi di scoperta, di sviluppo e post-approvazione di un farmaco;
- Uso di un linguaggio adeguato al fine di rendere l'interazione chiara e trasparente;
- Professionalità, eticità e oggettività del comportamento dei pazienti nelle interazioni.

(Warner K, See W, Haerry D, Klingmann I, Hunter A and May M (2018) EUPATI Guidance for Patient Involvement in Medicines Research and Devel-

Coinvolgimento dei pazienti nella ricerca: le aree di intervento

Cittadini e pazienti possono, dunque, contribuire alla ricerca non solo come soggetti partecipanti agli studi clinici, ma svolgere anche altri ruoli a vario livello, durante tutto il percorso della ricerca ed anche dopo, in specie se informati e formati come *pazienti esperti*.

In tal senso tutti gli attori della ricerca possono più facilmente collaborare per ottenere risultati migliori a vantaggio di tutta la popolazione.

Nella Tabella 3 sono sintetizzate le aree di intervento suddivise in due macroattività legate alle competenze di base e avanzate (livello EUPATI).



Tabella 3 – Aree di intervento (traduzione a cura di ADPEE).

Sviluppo clinico iniziale

I pazienti o i loro rappresentanti (*patient advocate*) possono essere coinvolti nello sviluppo clinico iniziale tramite la creazione di partnership e rapporti di lavoro con enti regolatori, comitati etici, sperimentatori e industria.

Nello specifico i pazienti possono fornire un prezioso contributo per valutazioni su:

- *Disegno dello studio* gli studi devono tenere conto delle esigenze dei pazienti significa che le priorità di ricerca e i risultati della ricerca oggetto di misurazione devono essere importanti e fornire valore agli utilizzatori del farmaco;
- *Documenti dello studio e consenso informato i documenti dello studio e i moduli di consenso informato* (e il processo) devono essere chiaramente comprensibili per tutti i partecipanti allo studio;

- *Logistica dello studio* deve essere agevole per i partecipanti allo studio e tener conto delle loro esigenze, in particolare di quelle derivanti dalla loro indicazione/malattia (ad esempio, viaggio per raggiungere il centro dello studio, il tempo dedicato).

Partecipazione agli studi clinici

Una piena consapevolezza sugli studi in corso da parte della comunità dei pazienti interessati, facilita il reclutamento, la permanenza nello studio fino al suo completamento e la rilevazione di maggiori informazioni.

In tal senso le associazioni dei pazienti hanno un ruolo importante oltre a permettere la disseminazione dei risultati della ricerca, che devono essere ampiamente disponibili.

I rappresentanti dei pazienti possono svolgere i seguenti ruoli:

- *Azioni di lobby* per lo sviluppo di studi clinici per le condizioni che essi/le loro organizzazioni rappresentano finanziamento di uno studio clinico;
- *Sviluppo del protocollo di ricerca clinica*;
- *Formazione di un team di ricerca* per uno studio clinico;
- Collaborazione alla ricerca;
- *Condizione di gruppi o sessioni di discussione* per la ricerca (*Community Advisory Boards*);
- *Collaborazione alla stesura di un articolo scientifico sui risultati della ricerca* relativi allo studio clinico;
- *Revisione e valutazione delle informazioni* destinate ai pazienti che devono essere utilizzate in uno studio clinico;
- *Consulenza*: fornire consulenza o essere un membro consultivo, all'interno di comitati di Autorità regolatorie nazionali o europee, comitati etici, comitati di programmazione ricerca clinica;
- *Partecipante alla ricerca come soggetto coinvolto* per testare gli effetti di un nuovo trattamento;
- *Supporto informativo*:
 - Fornire informazioni ai pazienti sulle possibilità di partecipare a uno studio clinico
 - Fornire informazioni sulla patologia, demografiche e/o altre informazioni sulle caratteristiche dei membri rappresentati

Partecipazione ai Comitati Etici (CE)

L'obiettivo di una composizione diversificata dei CE è quello di garantire che i Comitati possano condurre valutazioni collettive multidisciplinari, che attingono ai punti di forza dei loro membri con background diversi e una valutazione etica approfondita e indipendente dei progetti di ricerca.

Sebbene i requisiti specifici differiscano notevolmente in tutta Europa, una composizione tipica di un CE comprende:

- almeno cinque membri che insieme abbiano le qualifiche e le esperienze per garantire un esame adeguato degli aspetti etici, scientifici, medici e finanziari di uno studio clinico;
- almeno una persona comune proveniente da un diverso background formativo (scienze sociali, diritto, ecc.) e sociale, garantendo al contempo l'equilibrio di genere.

In molti Paesi, è ulteriormente richiesto che ci siano tre membri non provenienti da ambiti scientifici:

- un membro con formazione legale;
- un eticista;
- un membro che rappresenti la comunità.

I membri del CE devono essere nominati per una durata stabilita dall'Autorità riconosciuta secondo una procedura definita. Il CE può scegliere di invitare esperti esterni non membri per ricevere consulenza su aspetti particolari (spesso scientifici) di un progetto.

La diffusione della cultura specifica, la formazione dei pazienti e la presenza della figura del paziente esperto nei Comitati etici sono punti di forza per lo sviluppo di una ricerca clinica di qualità a favore di tutta la comunità scientifica e civile.

Bibliografia

- Recchia Giuseppe, Barbon Galluppi Renza, Mazzariol Stefano, Taranto Claudio (2016) Paziente esperto, da passeggero a co-pilota della ricerca terapeutica?, Forward, http://forward.recentiprogressi.it/wp-content/uploads/2016/07/recprogrmed_2016_suppl3_recchiaet-al.pdf.
- Geissler J, Ryll B, di Priolo SL, Uhlenhopp M. Improving Patient Involvement in Medicines Research and Development:: A Practical Roadmap. Therapeutic Innovation & Regulatory Science. 2017;51(5):612-619. doi:10.1177/2168479017706405.
- Spindler P and Lima BS (2018) Editorial: The European Patients Academy on Therapeutic Innovation (EUPATI) Guidelines on Patient Involvement in Research and Development. Front. Med. 5:310. doi: 10.3389/fmed.2018.00310.
- Hunter A, Facey K, Thomas V, Haerry D, Warner K, Klingmann I, May M and See W (2018) EUPATI Guidance for Patient Involvement in Medicines Research and Development: Health Technology Assessment. Front. Med. 5:231. doi: 10.3389/fmed.2018.00231.

- Klingmann I, Heckenberg A, Warner K, Haerry D, Hunter A, May M and See W (2018) EUPATI and Patients in Medicines Research and Development: Guidance for Patient Involvement in Ethical Review of Clinical Trials. *Front. Med.* 5:251. doi: 10.3389/fmed.2018.00251.
- Haerry D, Landgraf C, Warner K, Hunter A, Klingmann I, May M and See W (2018) EUPATI and Patients in Medicines Research and Development: Guidance for Patient Involvement in Regulatory Processes. *Front. Med.* 5:230. doi: 10.3389/fmed.2018.00230.
- Warner K, See W, Haerry D, Klingmann I, Hunter A and May M (2018) EUPATI Guidance for Patient Involvement in Medicines Research and Development (R&D); Guidance for Pharmaceutical Industry-Led Medicines R&D. *Front. Med.* 5:270. doi: 10.3389/fmed.2018.00270.

Conclusioni e Ringraziamenti

a cura dei Responsabili Scientifici P. Polidori, A. Marinozzi, R. Langella

Alla Conclusione di questo intenso e proficuo cammino nel mondo della Sperimentazione Clinica, in cui si sono evidenziati ed esaltati tutti gli aspetti Professionali, Normativi e Pratici delle due figure al centro del Manuale stesso, il Farmacista di Ricerca e il Farmacista Ricercatore, siamo a **ringraziare** la **SIFO** nella sua totalità, gli **Sponsor** che ci hanno sostenuto, hanno creduto in noi ed alla progettualità e in particolare ai **241 Professionisti (di cui 155 Autori e 86 Co-Autori)** del Board Scientifico Multidisciplinare, che direttamente ed indirettamente hanno dato il loro tempo e contribuito per "*forgiare*" un progetto editoriale unico, trasversale e altamente specialistico e professionalizzante nel mondo della Ricerca Clinica.

La motrice che ha generato questo virtuoso percorso formativo-editoriale, che vorrà essere anche esportato e fatto conoscere all'EAHP con una versione in lingua Inglese, è costituita da tre elementi-fattori determinanti:

- **esigenza e volontà Scientifica e Lavorativa di migliorarsi ed implementare sia qualitativamente che scientificamente la propria figura professionale:** "*conditio sine qua non*" della nostra SIFO, legate anche una memoria scientifica storica, a cui si è voluto ricordare e commemorare il manuale stesso ricordando tre illustri colleghi, purtroppo venuti a mancare prematuramente, che sono stati anch'essi, fonte ed ispirazione del percorso formativo stesso ed in certi casi anche partecipi:
 - **Stefano Federici:** Direttore della Farmacia Ospedaliera dell'A.O. Melegnano, il quale grazie alla sua estrema preparazione e passione per la professione fu Ideatore e Responsabile del Master in Farmacia e Farmacologia Oncologica con l'Università degli Studi di Milano e del Master in Management dei Dipartimenti Farmaceutici con l'Università degli studi di Camerino; due ambiti formativi, che negli anni hanno dato un imprinting scientifico e formativo a centinaia di colleghi farmacisti, linfa vitale nel fare e promuovere ricerca;
 - **Stefano Bianchi:** Direttore di Farmacia dell'Assistenza Farmaceutica dell'Azienda Usl di Ferrara, da sempre impegnato in SIFO, con l'Università degli Studi di Ferrara e di Camerino, in percorsi formativi e di ricerca scientifica nell'ambito degli indicatori ed aspetti della Farmacia Clinica, con focus in particolare nell'Appropriatezza, nell'Aderenza e nella Persistenza Terapeutica; coinvolto nell'edizione Ex Bologna 2020 (non più

realizzata causa COVID-19, successivamente rimandata nel 2021 via webinar), come moderatore della Sessione Farmacista Ricercatore.

- **Francesco Paganelli**: Dirigente Farmacista Responsabile del Laboratorio U.Ma.C.A. della Farmacia Ospedaliera dell'Istituto Oncologico Veneto IOV – IRCCS, Padova, da sempre impegnato nella gestione, logistica ed allestimento delle Sperimentazioni Cliniche con percorsi e certificazioni di qualità condivise ed implementate nelle tante iniziative SIFO e non solo; coinvolto nell'edizione Ex Bologna 2020 (non più realizzata causa COVID-19, successivamente rimandata nel 2021 via webinar), nella parte della logistica e certificazione delle Sperimentazioni Cliniche, come esempio di eccellenza e riferimento.
- **una visione d'insieme ed ottica di sistema**: il Manuale vuole essere espressione di una realtà Multidisciplinare in cui tutti gli attori e professionisti coinvolti, singolarmente hanno espresso la loro *"arte professionale sanitaria"*, ma insieme in concerto lavorano e studiano con qualità, eccellenza e professionalità per un bene comune che è la salute, il bene e la tutela del paziente e del Sistema Sanitario Nazionale in cui esso è inserito.
- **una contaminazione scientifica**: durante tutto il percorso di Alta Specializzazione che si è effettuato, è nata e cresciuta la volontà e l'esigenza di mettere nero su bianco tutta la scienza e la conoscenza comunicata e trasmessa, dando un riferimento tangibile e disponibile sempre a portata di mano, utile ed indispensabile per caldeggiare e costruire quella possibilità e volontà di fare, promuovere e gestire la Ricerca Clinica con qualità, preparazione e formazione.

Proprio sulla scia di tutti questi elementi che si è costruita questa opera scientifica, unica nel suo genere, di riferimento per la SIFO e per il Farmacista sia esso Ospedaliero e/o Territoriale, si spera prima di una lunga serie di manoscritti, che nel tempo verranno aggiornati ed implementati con tutti i *"Know how"* normativi e scientifici necessari affinché si mantenga sempre **fortemente accesa la fiamma del fare, promuovere e gestire la Ricerca Clinica** alla base dell'elevazione e qualità della nostra *Professione*.

"Un ringraziamento particolare, da Piera e Roberto, è rivolto ad Andrea, che con passione, dedizione, costanza e sapienza ha saputo magistralmente seguire e gestire, in modo ineccepibile, la complessa direzione di tutta la progettualità multidisciplinare formativa ed editoriale di alta Specializzazione in Sperimentazione Clinica. Grazie di vero cuore!"

Indice degli Autori, Responsabili e Tutor Scientifici in ordine alfabetico



Paolo Abrate

Farmacista - Dirigente, SC Farmacia Ospedaliera Ivrea - A.S.L. TO4 - Regione Piemonte.



Paola Aita

Farmacista - Dirigente, Responsabile Osservatorio Nazionale Sperimentazione Clinica, Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA - Regione Lazio.



Manuela Angileri

Farmacista - Dirigente, UOC Farmaceutica Ospedaliera e Politiche del Farmaco - Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi - Regione Toscana.



Alberto Argentiero

Biotecnologo - Ricercatore Universitario, RI.CLI.PED. Laboratorio di Ricerca Clinica in Pediatria Università di Parma - Regione Emilia-Romagna.



Silvia Asaro

Farmacista - Dirigente, in distacco presso Direzione Sanità Welfare e coesione Sociale Settore Politiche del Farmaco e DM - Regione Toscana.



Fausto Bartolini

Farmacista - Direttore, Dipartimento Assistenza Farmaceutica, Coordinatore Cabina di Regia Regione UMBRIA Governance Farmaceutica USL Umbria 2 - Regione Umbria.



Alessandra Basilisco

Ingegnere Biomedico, Ministero della Salute - Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del servizio farmaceutico - Ufficio 03 - Dispositivi medici e dispositivi medici impiantabili attivi - Regione Lazio.



Sabrina Beltrami

Farmacista - Direttore, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino - Genova - Regione Liguria.



Anna Maria Rita Bonaventura

Farmacista - Dirigente Sanitario, Ministero della Salute - Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico - Ufficio 6 - Sperimentazione Clinica dei Dispositivi Medici - Regione Lazio.



Massimo Boni

Farmacista - Dirigente, AOU Maggiore della Carità - Novara - Regione Piemonte.



Alberto Bortolami

Farmacista - Dirigente, Direzione Farmaceutico - Regione Veneto.



Alessandro Brega

Farmacista - Dirigente, SC Farmaceutica Territoriale ASL4 Sistema Sanitario - Regione Liguria.



Elena Buffa

Farmacista - Dirigente, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino - Regione Piemonte.



Sophia Elisabeth Campbell Davies

Farmacista - Dirigente, ASST Fatebenefratelli Sacco Milano - Regione Lombardia.



Michele Caporossi

Direttore Generale, Azienda Ospedaliera Universitaria - Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi - Ospedali Riuniti Ancona - Regione Marche.



Flavia Carle

Professore Ordinario, Dipartimento di Scienze biomediche e sanità pubblica, Centro di Epidemiologia, Biostatistica e Informatica medica (EBI) Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Politecnica delle Marche Regione Marche.



Giuseppe Caruso

Capo Area Ricerca, Capo Area Ricerca - Farindustria Roma - Regione Lazio.



Valentina Caso

Farmacista - Specializzanda Farmacologia Ospedale Monaldi, Napoli - Regione Campania.



Marianna Catalini

Direttore SO Affari legali e contenzioso e DPO - Azienda Ospedaliera Universitaria - Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi - Ospedali Riuniti Ancona - Regione Marche.

**Francesco Cattel**

Farmacista - Direttore, SC Farmacia Ospedaliera Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza Torino - Regione Piemonte.

**Arturo Cavaliere**

Farmacista - Direttore, ASL Viterbo - Regione Lazio.

**Michele Cecchi**

Farmacista - Direttore, UOC Farmaceutica Ospedaliera e Politiche del Farmaco - Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi - Regione Toscana.

**Elvira Cecere**

Direttore, Ministero della Salute - Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del servizio farmaceutico - Ufficio 03 - Dispositivi medici e dispositivi medici impiantabili attivi - Regione Lazio.

**Paola Chessa**

Farmacista - Dirigente, ARNAS G. Brotzu - Cagliari - Regione Sardegna.

**Roberta Ciaghi**

Farmacista - Dirigente, Farmacia ospedaliera - Settore Distribuzione Diretta e DM Azienda Provinciale Servizi Sanitari - APSS H Rovereto - Regione Trentino-Alto Adige.

**Flavia Ciccopiedi**

Avvocato, Legale esterno (ex componente Comitato etico unico nazionale Spallanzani) Roma - Regione Lazio.

**Carlo Cifani**

Professore Ordinario di Farmacologia, Direttore Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Direttore Master "Manager di Dipartimenti Farmaceutici" Università degli Studi di Camerino, Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute - Regione Marche.

**Valentina Cola**

Farmacista - Dirigente, Responsabile S.O.S Dispositivi Medici SOD Farmacia, Azienda Ospedaliera Universitaria - Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi - Ospedali Riuniti Ancona - Regione Marche.

**Antonella Colliardo**

Medico - Direttore, Ministero della Salute - Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico - Ufficio 4 Dispositivi medico diagnostici in vitro - Regione Lazio.

**Maria Francesca Cometa**

Farmacista - Direttore, Direttore Reparto Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci Centro Nazionale Ricerca e Segretario Commissione per l'ammissibilità alla Sperimentazione Clinica di Fase I Istituto Superiore di Sanità Roma - Regione Lazio.

**Corrado Confalonieri**

Farmacista - Dirigente, Azienda USL Piacenza Comitato Etico Area Vasta Emilia Nord, Responsabile Segreteria Sez. Piacenza - Regione Emilia-Romagna.

**Marina Coppola**

Farmacista - Direttore, Direttore Dipartimento Oncologia Traslazionale e dei Servizi UOC Farmacia Istituto Oncologico Veneto IOV - IRCCS, Padova - Regione Veneto.

**Alberto Costantini**

Farmacista - Direttore, UOC Farmacia Ospedaliera Aziendale ASL Pescara - Regione Abruzzo.

**Salvatore Crisafulli**

Farmacista - Dottorando di Ricerca, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Verona - Regione Veneto.

**Adriano Cristinziano**

Farmacista - Direttore, UOC Farmacia Azienda Ospedaliera Ospedali dei Colli - Napoli - Regione Campania.

**Daniela Croce**

Ingegnere - Biomedico, Ministero della Salute - Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico - Ufficio 4 Dispositivi medico diagnostici in vitro - Regione Lazio.

**Alessandro D'Arpino**

Farmacista - Direttore, SC Farmacia Azienda Ospedaliera di Perugia - Regione Umbria.

**Francesca Decannas**

Farmacista - Dirigente, ARES Sardegna - Regione Sardegna.

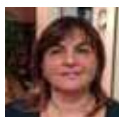
**Gianfranco De Feo**

Direttore ff, SC Monitoraggio Scientifico e Quality Assurance della Ricerca Istituto Nazionale Tumori - IRCCS Fondazione Pascale - Regione Campania.



Mariarosanna De Fina

Farmacista - Dirigente, AOU Mater Domini Catanzaro - Regione Calabria.



Adele Emanuela De Francesco

Farmacista – Direttore, Farmacia Ospedaliera Azienda Ospedaliera Universitaria “Mater Domini” Catanzaro - Regione Calabria.



Eleonora De Paola

Farmacista - Incarico di Collaborazione a Progetto, Portale Europeo CTIS Ufficio Sperimentazione Clinica Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA - Regione Lazio.



Fabiola Del Santo

Farmacista - Direttore, UOC Farmaceutica Ospedaliera area provinciale aretina Azienda Usl Toscana Sud Est - Arezzo - Regione Toscana.



Angela Del Vecchio

Farmacista - Dirigente II fascia, AIFA - Direzione Ufficio Ispezioni GCP - Regione Lazio.



Marisa Dell'Aera

Farmacista - Direttore, UO Farmacia Ospedaliera Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico di Bari - Regione Puglia.



Paola Di Basilio

Ispettore Senior GCP, Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) Ufficio Ispezioni GCP - Regione Lazio.



Flora Anna Di Cuia

Farmacista - Direttore, UOC Farmacia Ospedaliera ASM Matera - Regione Basilicata.



Vincenza Di Giovanni

Farmacista - Direttore, Dipartimento del Farmaco ASP Trapani - Regione Sicilia.



Silvia Di Marco

Farmacista - Dirigente, USL Umbria2 - Regione Umbria.

**Davide Di Tonno**

Quality Assurance e Auditor GCP, ClinOpsHub S.r.l. (Azienda - CRO)
Mesagne Brescia - Regione Lombardia.

**Caterina Donati**

Farmacista Dirigente, Responsabile del Laboratorio della Farmacia Oncologica, IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" IRST Srl - Regione Emilia-Romagna.

**Silvia Duranti**

Collaboratore Amministrativo Professionale - Azienda Ospedaliera Universitaria - Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi - Ospedali Riuniti Ancona - Regione Marche.

**Anna Esposito**

Farmacista - Dirigente, Servizio Farmaceutico - ATS Città di Milano - Regione Lombardia.

**Maria Letizia Fabrizi**

Medico - Dirigente Ispettore senior GCP, Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) Ufficio Ispezioni GCP - Regione Lazio.

**Maria Ernestina Faggiano**

Farmacista - Dirigente, Farmacia - AOU Policlinico Bari - Regione Puglia.

**Giuseppina Emanuela Fassari**

Farmacista - Direttore, SC Farmacia Ospedaliera ARNAS Garibaldi di Catania - Regione Sicilia.

**Marina Ferri**

Farmacista - Dirigente, Responsabile Centro provinciale di farmacovigilanza, farmacoepidemiologia ed informazione sul farmaco Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari della Provincia Autonoma di Trento - Regione Trentino-Alto Adige.

**Amelia Filippelli**

Professore Ordinario di Farmacologia, Università degli Studi di Salerno - Regione Campania.

**Stefania Frasson**

Project Manager, Dipartimento per la Ricerca Clinica "Centro Studi" - FADOI Milano - Regione Lombardia.

**Claudia Fruttero**

Farmacista Direttore, SC Farmacia Ospedaliera AO S. Croce e Carle Cuneo - Regione Piemonte.

**Maria Cristina Galizia**

Farmacista - Dirigente, AOU Policlinico Consorziale di Bari - Regione Puglia e Basilicata.

**Fabrizio Galliccia**

Ispettore Senior GCP, Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) Ufficio Ispezioni GCP - Regione Lazio.

**Donatella Garau**

Farmacista - Direttore, Servizio Qualità dei Servizi e Governo Clinico - Direzione Generale della Sanità -Assessorato dell'Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale - Regione Sardegna.

**Antonella Garna**

Farmacista - Direttore, Dipartimento Farmaceutica e Logistica ESTAR-Toscana - Regione Toscana.

**Lorenzo Gasperoni**

Farmacista - Dirigente, IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori" - Regione Emilia-Romagna.

**Rosaria Gesuita**

Professore Associato, Dipartimento di Scienze biomediche e sanità pubblica Centro di Epidemiologia, Biostatistica e Informatica medica (EBI) Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Politecnica delle Marche - Regione Marche.

**Silvano Giorgi**

Farmacista - Direttore, UOC Farmaceutica Ospedaliera Siena AUSL Toscana Sud Est - Regione Toscana.

**Maria Cecilia Giron**

Professore Associato di Farmacologia, Farmacologia "E. Meneghetti", Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Padova - Regione Veneto.

**Donatella Gramaglia**

Farmacista - Dirigente, Responsabile Ufficio Sperimentazione Clinica Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA - Regione Lazio.

**Elisabetta Grande**

Farmacista - Dirigente, Referente Laboratori di Galenica Clinica SC Farmacia Ospedaliera - Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle Cuneo - Regione Piemonte.

**Sabrina Grigolo**

Dottoranda di Ricerca, Paziente esperto EUPATI e Accademia del paziente esperto EUPATI Università degli Studi di Torino - Regione Lazio e Piemonte.

**Gualberto Gussoni**

Medico, Direttore Scientifico Dipartimento per la Ricerca Clinica "Centro Studi" - FADOI Milano - Regione Lombardia.

**Corrado Iacono**

Farmacista - Dirigente, Azienda USL di Bologna - Segreteria Locale CE-AVEC per Aziende USL di Bologna-Imola - Regione Emilia-Romagna.

**Ylenia Ingrasciotta**

Farmacologo - Assegnista di Ricerca, Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali, Università degli Studi di Messina - Regione Sicilia.

**Marica Iommi**

Ricercatore - Universitario, Dipartimento di Scienze biomediche e sanità pubblica, Centro di Epidemiologia, Biostatistica e Informatica medica (EBI) Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Politecnica delle Marche - Regione Marche.

**Gloria Ippoliti**

Farmacista - Dirigente, Ministero della Salute Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico - Ufficio 4 Dispositivi medico diagnostici in vitro - Regione Lazio.

**Costantino Jemos**

Farmacista - Dirigente, IRCCS Istituto Europeo di Oncologia di Milano - Regione Lombardia.

**Concetta La Seta**

Farmacista Direttore, UOC Farmacia AOUP Paolo Giaccone Palermo - Regione Sicilia.

**Mariarita Laforgia**

Farmacista - Dirigente, IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" BARI - Regione Puglia.

**Chiara Lamesta**

Farmacista - Dirigente, Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma - Regione Emilia-Romagna.

**Roberto Langella**

Farmacista - Dirigente, Agenzia di Tutela Salute della Città Metropolitana di Milano - Regione Lombardia.

**Emilia Laudati**

Farmacista - Dirigente, Fondazione Policlinico Universitario A.Gemelli IRCCS Roma - Regione Lazio.

**Simone Leoni**

Farmacista - Dirigente, SOD Farmacia, Azienda Ospedaliera Universitaria - Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi - Ospedali Riuniti Ancona - Regione Marche.

**Lucia Lispi**

Direttore, Ministero della Salute - Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico - Ufficio 5 - Vigilanza sugli incidenti con dispositivi medici - Regione Lazio.

**Vincenzo Lolli**

Farmacista - Direttore, UOC Farmacia Ospedaliera Ospedali Riuniti Padova Sud - AULSS6 Euganea - Regione Veneto.

**Piera Maiolino**

Farmacista - Direttore, SC Farmacia Ospedaliera IRCCS Fond. G. Pascale -Napoli - Regione Campania.

**Domenica Mamone**

Farmacista - Direttore, UOC Farmaceutica Dispositivi Medici - Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana - Regione Toscana.

**Dario Manfellotto**

Medico - Direttore, Presidente Nazionale FADOI Società Scientifica di Medicina Interna Dipartimento Area Medica Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina Roma - Regione Lazio.

**Chiara Mannelli**

Ricercatrice Unità di Bioetica, ISS, Istituto Superiore di Sanità Roma - Regione Lazio.

**Antonello Maraldo**

Direttore Amministrativo, Azienda Ospedaliera Universitaria - Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi - Ospedali Riuniti Ancona - Regione Marche.

**Andrea Marinozzi**

Farmacista - Dirigente, Settore Assistenza Farmaceutica, Protesica, Dispositivi Medici ARS - Regione Marche.

**Anna Marra**

Farmacista - Direttore, UO Farmacia Ospedaliera - Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara - Regione Emilia-Romagna.

**Laura Martena**

Quality Assurance e Auditor GCP, ClinOpsHub S.r.l. (Azienda-CRO) Mesagne Brescia - Regione Lombardia.

**Carla Masini**

Farmacista - Direttore, Farmacia Oncologica IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" IRST Srl - Regione Emilia-Romagna.

**Barbara Meini**

Farmacista - Direttore, UOC Farmaceutica Territoriale Grosseto Azienda USL Toscana Sud Est - Regione Toscana.

**Enrica Menditto**

Professore di Farmacoeconomia, Direttore CIRFF-Centro Interdipartimentale di ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione, Università Federico II Napoli - Regione Campania.

**Michele Meneghello**

Farmacista - Dirigente, Azienda Osped. Univ. Policlinico S. Orsola di Bologna - Regione Emilia-Romagna.

**Samanta Meneghetti**

Farmacista - Specializzanda FO, Farmacia produzione e ricerca IRCCS - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Policlinico Sant'Orsola - Regione Emilia-Romagna.

**Daniela Minella**

Biologo - Dirigente Sanitario, Ministero della Salute - Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico - Ufficio 5 - Vigilanza sugli incidenti con dispositivi medici - Regione Lazio.



Paola Minghetti

Professore Ordinario in Tecnologia e Legislazione Farmaceutica, Presidente Comitato di Direzione Facoltà di Scienze del Farmaco Università degli Studi di Milano - Regione Lombardia.



Janette Monzillo

Farmacista - Specializzanda FO, in distacco presso Direzione Sanità Welfare e coesione Sociale Settore Politiche del Farmaco e DM - Regione Toscana.



Rossella Moscogiuri -

Direttore Dipartimento Farmaceutico, ASL Taranto - Regione Puglia.



Silvia Murachelli

Farmacista - Past Direttore, UOC Farmacia e membro Comitato Etico Istituto Nazionale Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani IRCCS Roma - Regione Lazio.



Ela Murrja

Farmacista - Dirigente, SOD Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedaliera di Perugia - Regione Umbria.



Gaetana Muserra

Farmacista - Past Direttore SC Farmacia Ospedaliera ASST Fatebenefratelli Milano Presidente Comitato Etico Area 2 Milano IRCCS "Cà Granda" Ospedale Maggiore Policlinico Milano - Regione Lombardia.



Patrizia Nardulli

Farmacista - Direttore, IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II - Bari - Regione Puglia.



Emanuela Omodeo Salè

Farmacista - Direttore, IRCCS IEO (Istituto Europeo di Oncologia) - CCM (Centro Cardiologico Monzino) Milano - Regione Lombardia.



Alessandro Ortenzi

Farmacista - Responsabile Assicurazione Qualità Sperimentazione Clinica Fase 1, Azienda Ospedaliera Universitaria - Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi - Ospedali Riuniti Ancona - Regione Marche.



Elena Ottavianelli

Direttore Scientifico AICRO, Business Development Manager Fulcro S.r.l. Roma - Regione Lazio.

**Marcello Pani**

Farmacista - Direttore, Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS Roma - Regione Lazio.

**Davide Paoletti**

Farmacista - Dirigente, ASL Viterbo, Ospedale di Montefiascone - Regione Lazio.

**Andrea Pasquale**

Farmacista - Dirigente, US UFA Farmacia AOUP Paolo Giaccone Palermo - Regione Sicilia

**Arturo Pasqualucci**

Direttore Sanitario, Azienda Ospedaliera Universitaria - Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi - Ospedali Riuniti Ancona - Regione Marche.

**Enrico Pasut**

Farmacista - Dirigente, Referente laboratorio galenica SOC Farmacia PO SMM Udine Azienda sanitaria universitaria Friuli Centrale (ASU FC) - Regione Friuli Venezia Giulia.

**Luciana Pazzagli**

Farmacista - Dirigente, Paziente esperto EUPATI, Accademia del Paziente Esperto Eupati Roma - Regione Lazio e Toscana.

**Sandra Petraglia**

Medico Dirigente, Responsabile Area Pre-Autorizzazione AIFA Roma - Regione Lazio.

**Carlo Petrini**

Biologo - Direttore, Unità di Bioetica, ISS; Presidente Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici; Presidente Comitato Etico Nazionale Enti Pubblici di Ricerca e altri Enti Pubblici nazionali Istituto Superiore di Sanità - Regione Lazio.

**Giulia Piazza**

Farmacista - Dirigente, UOC Farmacia Produzione e Ricerca IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna - Regione Emilia-Romagna.

**Andrea Piras**

Farmacista - Dirigente, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS - Regione Lazio.

**Alessia Pisterna**

Farmacista - Direttore, SC Farmacia Ospedaliera AOU Maggiore della Carità di Novara - Regione Piemonte.

**Carlo Polidori**

Professore Associato di Farmacologia, Università degli Studi di Camerino, Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute - Regione Marche.

**Piera Polidori**

Farmacista - Direttore, UOC Farmacia AOOR Villa Sofia - V.Cervello - CTO Palermo - Regione Sicilia.

**Carla Polimeni**

Quality Assurance & Training Manager Yghea CRO Boutique Ecol Studio S.p.A. Bologna - Regione Emilia-Romagna.

**Giacomo Polito**

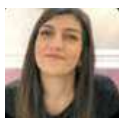
Farmacista - Dirigente, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Umberto I di Roma - Regione Lazio.

**Adriana Pompilio**

Farmacista - Direttore, SOD Farmacia, Azienda Ospedaliera Universitaria - Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi - Ospedali Riuniti Ancona - Regione Marche.

**Patrizia Popoli**

Medico - Direttore, Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci Istituto Superiore di Sanità Roma - Regione Lazio.

**Michela Pucatti**

Farmacista - Borsista, UOC Farmaceutica Ospedaliera e Politiche del Farmaco - Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi - Regione Toscana.

**Maria Rosaria Puzo**

Farmacista - Direttore, Ufficio prestazioni Assistenziali e Farmaceutico Responsabile Centro Regionale Farmacovigilanza - Regione Basilicata.

**Nicola Realdon**

Professore Ordinario di Tecnologia e Legislazione Farmaceutica, Direttore della Scuola di Specializzazione in farmacia Ospedaliera Dipartimento di Scienze del Farmaco - Università di Padova - Regione Veneto.



Barbara Rebesco

Farmacista - Direttore, Farmaceutica e Protesica ALISA Sistema Sanitario - Regione Liguria.



Chiara Roni

Farmacista - Dirigente, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (ASUGI) - Trieste - Regione Friuli Venezia Giulia.



Elisabetta Rossin

Farmacista Dirigente, Responsabile Unità Farmaci antiblastici, ASST Valle Olona PO Busto Arsizio PV Varese - Regione Lombardia.



Veronica Russo

Farmacista - Dirigente, UOC Farmacia Ospedaliera e Logistica del Farmaco Dottore di Ricerca in Scienza del farmaco (PhD) Area del Farmaco ASL Roma 1 - Regione Lazio.



Vincenzo Russo

Medico - Dirigente Ricercatore Universitario in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Dipartimento di Scienze Specialista in Cardiologia, Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Monaldi, Napoli - Regione Campania.



Monica Santimaria

Farmacista - Dirigente, incarico di Radiofarmacista UOC Medicina Nucleare Ospedale S. Bortolo AULSS 8 Berica - Vicenza - Regione Veneto.



Fiorenzo Santoleri

Farmacista - Dirigente, ASL Pescara - PO Spirito Santo - Regione Abruzzo.



Daniela Scala

Farmacista - Dirigente, Medicina Nucleare AORN "A. Cardarelli" - Napoli - Regione Campania.



Elisa Sciorsci

Farmacista - Dirigente, Sperimentazioni cliniche, RFVL PO CTO - M. Adelaide e PO OIRM Sant'Anna SC Farmacia, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino - Regione Piemonte.



Loredana Scoccia

Farmacista - Direttore, UOC Farmacia Clinica Area Vasta 3 ASUR Marche - Macerata - Regione Marche.

**Emilia Scotti**

Farmacista - Dirigente, UOC Farmacia Ospedaliera Sandro Pertini - Continuità Ospedale Territorio e Distribuzione Diretta ASL ROMA 2 - Regione Lazio.

**Giovanna Scroccaro**

Farmacista - Direttore, Direzione Farmaceutico, protesica, dispositivi medici Regione del Veneto - Regione Veneto

**Simona Serao Creazzola**

Farmacista - Direttore, Dipartimento Farmaceutico UOC Farmaceutica Convenzionata e Territoriale ASL Napoli 1 Centro - Regione Campania.

**Paolo Serra**

Farmacista - Direttore, UOC Servizio Farmaceutico Ospedaliero ASL 5 Oristano - Regione Sardegna.

**Rosi Sicuro**

Farmacista - Dirigente, UOC Farmaceutica Gestione Dispositivi Medici presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana.

**Alessandra Stancari**

Farmacista - Direttore, UOC Farmacia Clinica Produzione e Ricerca - IRCCS - Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Sant'Orsola di Bologna - Regione Emilia-Romagna.

**Francesca Tombari**

Farmacista - Dirigente, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di S. Orsola Bologna - Regione Emilia-Romagna.

**Ugo Trama**

Farmacista - Direttore, Dirigente UOD06 - Politica del Farmaco e Dispositivi Direzione Generale per la Tutela della Salute e Coordinamento del SS Regionale - Regione Campania.

**Gianluca Trifirò**

Professore Ordinario di Farmacologia, Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Verona - Regione Veneto.

**Pietro Trisolini**

Farmacista - Dirigente, Resp. UOSVA Farmacia Ospedaliera - IRCCS "Saverio De Bellis" Castellana Grotte (BA) - Regione Puglia.



Francesco Trovato

Farmacista - Dirigente, Ospedale Policlinico San Martino Genova - Regione Liguria.



Andrealuna Ucciero

Farmacista - Dirigente, SC Farmacia Ospedaliera AOU Maggiore della Carità di Novara - Regione Piemonte.



Filippo Urso

Farmacista - Dirigente, AO Cosenza - Regione Calabria.



Filomena Vecchione

Farmacista - Dirigente, AORN A. Cardarelli Napoli - Regione Campania.



Adriano Vercellone

Farmacista - Direttore, UOC Assistenza Farmaceutica Distretti Area Nord - ASL Napoli 3 Sud - Regione Campania.



Maria Paola Vitale

Farmacista - Direttore e Study Coordinator, Istituto Oncologico del Mediterraneo - Catania - Regione Sicilia.



Davide Zanon

Farmacista - Dirigente, Resp. Laboratorio Galenico Pediatrico - Istituto materno-infantile per la salute della donna e del bambino. IRCCS Burlo Garofolo Trieste - Regione Friuli Venezia Giulia.



Davide Zenoni

Farmacista - Direttore, UOC Farmacia ASST Nord Milano - Cinisello Balsamo (MI) - Regione Lombardia.



Marco Zibellini

Direttore, Direzione Tecnico Scientifica Farindustria Roma - Regione Lazio.



Mariacristina Zito

Farmacista - Dirigente, AOU Mater Domini Catanzaro - Regione Calabria.

Indice dei Coautori in ordine alfabetico

Elena Albini	Farmacista - Dirigente, ASST degli Spedali Civili, Presidio Ospedaliero di Montichiari Brescia - Regione Lombardia.
Harialos Aliferopulos	Farmacista - Direttore, UOC Farmacia AOU Policlinico "G. Martino" Messina - Regione Sicilia.
Sabrina Arena	Farmacista - Dirigente, Referente Appropriately Prescrittiva - ASP Ragusa - Regione Sicilia.
Gabriele Bagaglini	Farmacista - Dirigente, ASL Latina - Regione Lazio.
Lucia Bagnasco	Farmacista - Dirigente, SC Farmacia Ospedaliera ASL CN1-Ospedale Savigliano (CN) - Regione Piemonte.
Paolo Baldo	Direttore Farmacia ospedaliera, Centro di Riferimento Oncologico CRO-IRCCS, Aviano (PN) - Regione Friuli-Venezia Giulia.
Denise Bazzani	Farmacista - Specializzanda FO, Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera Università degli Studi di Camerino - Regione Marche.
Silvia Berlinghini	Farmacista - Dirigente, Azienda Ospedaliero Universitaria Sant'Andrea Roma - Regione Lazio.
Ester Belvedere	Farmacista - Dirigente-Specializzanda, SC Farmacia Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina Roma - Regione Lazio.
Francesco Enrico Bernardini	Farmacista - Dirigente, Azienda USL Toscana Centro, farmacia punto di continuità Careggi - Regione Toscana.
Giovanni Blandini	Farmacista - Specializzando in Farmacologia e Tossicologia Clinica, Università degli Studi di Catania - Regione Sicilia.
Simona Borgna	Farmacista - Dirigente, SC Farmaceutica territoriale Asl3 Genovese - Regione Liguria.
Carmela Rosa Borino	Farmacista - Dirigente Sanitario, Ministero della Salute - Direzione Generale Sanità Animale e Farmaci Veterinari (DGSAF)/ Ufficio 4 - Regione Lazio.
Silvia Borrione	Farmacista - Dirigente, SC. Farmacia Ospedaliera ASL TO4 - Ospedale d'Ivrea - Regione Piemonte.
Francesco Brera	Farmacista - Dirigente, ASL Toscana Nord Ovest - Regione Toscana.
Barbara Busà	Farmacista - Direttore, ARNAS Garibaldi Catania-Dipartimento Emergenza/Urgenza - Regione Sicilia.
Emanuela Caiazza	Farmacista - Dirigente, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino - Regione Piemonte.
Pietro Calamea	Ingegnere - Direttore, Ministero della Salute - Ufficio 6 - Sperimentazione Clinica dei Dispositivi Medici - Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico - Regione Lazio.
Anna Maria Francesca Calvani	Farmacista - Dirigente, Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer (Firenze) - Regione Toscana.

Domenica Cambareri	Farmacista - Specializzanda FO, Università degli Studi di Catanzaro "Magna Graecia" - Regione Calabria.
Chiara Cannizzo	Farmacista - Dirigente, Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma - Regione Emilia-Romagna.
Martina Canonici	Farmacista - Dirigente, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea di Roma - Regione Lazio.
Eleonora Capone	Farmacista - Dirigente, Policlinico universitario Umberto 1 Roma - Regione Lazio.
Cinzia Caporale	Medico - Dirigente, Coordinatore Centro Interdipartimentale per l'Etica e l'Integrità nella Ricerca- Consiglio Nazionale delle Ricerche - Regione Lazio.
Andrea Caprodossi	Farmacista - Direttore, UOC Servizio Farmaceutico Jesi-Fabriano ASUR Marche Area Vasta 2 - Regione Marche.
Gianfranco Casini	Farmacista - Specializzanda FO, Università "La Sapienza", Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Umberto I di Roma - Regione Lazio.
Sarah Cattaneo	Farmacista - Direttore, Direttore Servizio Farmaceutico Direttore UOC Governo Assistenza Farmaceutica e Integrativa ATS Milano - Regione Lombardia.
Ylenia Cau	Farmacista - Specializzanda FO, Università degli Studi di Firenze - Regione Toscana.
Marco Cecchi	Farmacista - Dirigente, Responsabile UOS Flussi Informativi Territoriale ASL ROMA/4 - Servizio Farmaceutico Territoriale Civitavecchia - Regione Lazio.
Michela Cetrone	Farmacista - Dirigente, Area Farmaceutica Territoriale ASL Bari - Ufficio PHT - Regione Puglia.
Fulvia Ciuccarelli	Farmacista - Dirigente, ASUR Marche Area Vasta 4 Fermo, UOC Farmacia - Regione Marche.
Carlo Crespini	Farmacista - Dirigente, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara - Regione Emilia-Romagna.
Angela D'Avino	Farmacista - Dirigente, AORN Ospedali dei Colli di Napoli - Regione Campania.
Giulia De Luca	Farmacista - Dirigente, Servizio di Farmacia e Governo Clinico del Farmaco - Dipartimento Farmaceutico Interaziendale di Parma Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma - Regione Emilia-Romagna.
Mariagiovanna Del Pizzo	Farmacista - Dirigente, Ministero della Salute - ufficio Stupefacenti Roma - Regione Lazio.
Chiara Della Costanza	Farmacista - Dirigente, Az. Osp. Universitaria di Modena - AUSL Modena - Regione Emilia-Romagna.
Giovanni Battista Di Nardo	Farmacista - Dirigente, ASL Frosinone - Regione Lazio.
Maria Natalia Diana	Farmacista - Specializzanda FO, ASL Napoli 1 Centro - Regione Campania.
Valentina Drago	PharmD, PhD, SCF market access & regulatory affairs General Manager - Catania- Regione Sicilia.
Michelangelo Fabbrocini	Farmacista - Dirigente, ASL Napoli 3 Sud - Regione Campania.
Simona Ferraiuolo	Farmacista - Dirigente, IRCCS Istituto Tumori 'Giovanni Paolo II' Bari - Regione Puglia.

Giorgia Gambarelli	Farmacista - Dirigente Sanitario, Ministero della Salute Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico - Ufficio 4 Dispositivi medico diagnostici in vitro - Regione Lazio.
Marco Gambera	Farmacista - Direttore, Ospedale P. Pederzoli Casa di Cura Privata Peschiera del Garda (VR) - Regione Lombardia.
Ester Garaffo	Farmacista - Dirigente, Dipartimento del Farmaco ASP Catania - Regione Sicilia.
Pamela Giambastiani	Farmacista - Dirigente, Azienda USL Toscana Nord Ovest Ospedale San Luca Lucca - Regione Toscana.
Maria Sole Giurin	Farmacista - Dirigente, Farmacia Ospedaliera AULSS 2 Marca Trevigiana - Regione Veneto.
Claudia Hasa	Farmacista - Specializzando, Università degli Studi di Parma - Regione Emilia-Romagna.
Ada Iezzi	Farmacista - Dirigente, Centro Cardiologico Monzino, Milano - Regione Lombardia.
Lucia Infante	Farmacista - Dirigente, Responsabile della logistica del farmaco, flussi informativi, continuità ospedale-territorio SC Farmacia Ospedaliera- AO S. Croce e Carle Cuneo - Regione Piemonte.
Daniela Labate	Farmacista - Dirigente, Farmacia Territoriale - Vigilanza sul disimpegno farmaceutico ASP Reggio Calabria - Regione Calabria.
Antonio Lalli	Farmacista - Direttore, Farmacia Ospedaliera Ospedale Buon Consiglio Napoli - Regione Campania.
Maria Roberta Lobello	Farmacista - Dirigente, Referente sperimentazione clinica AOUN Umberto I Roma - Regione Lazio.
Carlotta Lodovichi	Farmacista Borsista, Health Technology Assessment (HTA) in ambito Farmaceutico Azienda Ospedaliera Universitaria Senese - Regione Toscana.
Renato Lombardi	Farmacista - Direttore, SC Farmaceutica Territoriale ASL Foggia - Regione Puglia.
Lorella Magnani	Farmacista - Dirigente, UO Farmaceutica Territoriale (Massa -Viareggio) Azienda USL Toscana Nord-Ovest - Regione Toscana.
Carlotta Marella	Farmacista - Dirigente, Azienda Ospedaliero - Universitaria "Maggiore della Carità" - Novara - Regione Piemonte.
Maria Antonietta Maselli	Farmacista - Dirigente, IRCCS "S. de Bellis" Castellana Grotte Bari - Regione Puglia.
Antonio Maugeri	Farmacista - Dirigente, Azienda USL della Romagna - Regione Emilia-Romagna.
Mariangela Mercaldo	Farmacista - Dirigente, ASL Caserta - Regione Campania.
Grazia Mingolla	Farmacista - Dirigente, Dipartimento farmaceutico - ASL Brindisi - Regione Puglia.
Nicola Nigri	Farmacista - Dirigente, Dipartimento Assistenza Farmaceutica Usl Umbria2 - Regione Umbria.
Andrea Angelo Nisic	Farmacista - Dirigente, ATS Milano Città Metropolitana - Regione Lombardia.
Giovanni Orlando	Farmacista - Dirigente, P.O. S. Maria delle Croci, Ravenna AUSL Romagna - Regione Emilia-Romagna.

Alessandra Pasqualini	Farmacista - Dirigente, Incarico di Alta professionalità 3A APSS Ospedale Santa Chiara Trento - Regione Trentino-Alto Adige.
Sara Passacantilli	Farmacista - Dirigente, UOC Farmacia Istituto Nazionale Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani IRCCS Roma - Regione Lazio.
Manola Peverini	Farmacista - Dirigente, ASUR Marche AV1 - Regione Marche.
Cataldo Procacci	Farmacista - Dirigente, Dipartimento Farmaceutico ASL BAT (Barletta-Andria-Trani) - Regione Puglia.
Alessandro Renzetti	Farmacista - Dirigente, AUSL Modena - Regione Emilia-Romagna.
Melania Rivano	Farmacista - Dirigente, Ospedale Binaghi, Cagliari - Regione Sardegna.
Martina Roperti	Farmacista - Dirigente, Humanitas Research Hospital - Ronzano Milano - Regione Lombardia.
Calogero Russo	Farmacista - Direttore, UOC Farmacia Territoriale ASP Enna - Regione Sicilia.
Alessandra Salierno	Farmacista - Specializzanda FO - Borsista, Università di Salerno e ASL Napoli 3 Sud - Regione Campania.
Tonina Sau	Farmacista - Dirigente, Responsabile Struttura Semplice - SC Farmaceutica Territoriale ASL Cagliari AREAS Sardegna - Regione Sardegna.
Mario Scarpato	Farmacista - Dirigente, A.O.R.N. Ospedali dei Colli - presidio Monaldi - Regione Campania.
Filippo Sconza	Farmacista - Dirigente, Az. Ulss 6 Euganea - Regione Veneto.
Maria Elena Sellitti	Farmacista - Dirigente, Farmacia Ospedaliera ASL Roma 1 - Regione Lazio.
Felice Simiele	Farmacista - Dirigente, ASL Pescara - Regione Abruzzo.
Assunta Staiano	Farmacista - Dirigente, SC Farmacia Ospedaliera ASL Roma 2 Sant'Eugenio Roma - Regione Lazio.
Eugenio Maria Francesco Tempesta	Farmacista - Dirigente, Asur Marche AV1, Servizio Farmaceutico Territoriale.
Ilaria Toffanello	Farmacista - Dirigente, ULSS 3 Serenissima Presidio Ospedaliero di Chioggia Venezia - Regione Veneto.
Guido Valentino	Farmacista - Dirigente, AUSL Romagna - Regione Emilia-Romagna.
Alberto Vergati	Farmacista - Dirigente, ASL Viterbo - Regione Lazio.
Laura Viridis	Farmacista - Dirigente, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale - Presidio Ospedaliero S. Maria della Misericordia - Regione Friuli Venezia Giulia.
Andrea Zovi	Farmacista - Dirigente Sanitario, Ministero della Salute Direzione generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la nutrizione - Ufficio 4 (Alimenti particolari, integratori e nuovi alimenti) Roma - Regione Lazio.
Patrizia Zuppari	Farmacista - Dirigente, ASL Salerno - Distretto Sanitario Scafati - Regione Campania.

Elenco loghi Università in ordine alfabetico - Docenti e Ricercatori coinvolti

 	<p>Università di Camerino</p>
	<p>Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli</p>
 	<p>Università delle Marche</p>
 	<p>Università degli Studi di Napoli Federico II</p>
 	<p>Università degli Studi di Messina</p>
 	<p>Università degli Studi di Milano</p>
  	<p>Università degli Studi di Padova</p>

 <p>UNIVERSITÀ DI PARMA</p>	Università di Parma
 <p>UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO</p>	Università degli Studi di Salerno

Elenco loghi Aziendali Farmacie-Laboratori, in ordine alfabetico per regione di appartenenza - Farmacisti coinvolti

	<p><i>La logistica del Campione sperimentale nell'AOU Mater Domini di Catanzaro, M. De Fina, C. Zito, A.E. De Francesco</i></p>
	<p><i>IRCCS Fondazione Giovanni Pascale Strutura Complessa SC Farmacia - Laboratorii Umaca, P. Maiolino, G. De Feo</i></p>
	<p><i>La logistica del Campione sperimentale nell'UOC Farmacia Clinica Produzione e Ricerca, IRCCS-AOU BO Policlinico S. Orsola, M. Meneghello, F. Tombari, G. Piazza, S. Meneghetti, A. Stancari</i></p>
	<p><i>Gestione informatizzata del farmaco sperimentale: l'esperienza della SC Farmacia dell'IRCCS IRST di Meldola a garanzia di tracciabilità e sicurezza, C. Masini, L. Gasperoni</i></p>
	<p><i>La gestione dei prodotti sperimentali presso la Farmacia della Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS di Roma, E. Laudati, A. Piras, M. Pani</i></p>
	<p><i>Gestione sperimentazioni cliniche Policlinico Ospedale San Martino, S. Beltramini, F. Trovato</i></p>
	<p><i>La farmacia ospedaliera dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano, percorso e gestione del farmaco Sperimentale, C. Jemos, E. Omodeo Salè</i></p>

 <p>UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE</p>  <p>OSPEDALI RIUNITI</p>	<p><i>Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti Ancona, SOD Farmacia Clinica, Gestione delle sperimentazioni cliniche di farmaci e dispositivi medici, S. Leoni, A. Pompilio</i></p>
 <p>AZIENDA SANITARIA OSPEDALIERA S. CROCE E CARLE CUNEO</p>	<p><i>La logistica del Campione sperimentale nell'Azienda Ospedaliera (AO) S. Croce e Carle Cuneo, E. Grande, C. Fruttero</i></p>
 <p>AZIENDA OSPEDALIERA CITTÀ DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA DI TORINO</p>	<p><i>La Gestione della Sperimentazione Clinica nell'A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, E. Buffa, F. Cattel</i></p>
 <p>ISTITUTO TUMORI "GIOVANNI PAOLO II" ISTITUTO NAZIONALE DI CARATTERE ONCOLOGICO</p>	<p><i>S.C. Farmacia e U.Ma.C.A. dell'IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" di Bari, P. Nardulli, M. Laforgia</i></p>
 <p>ARNAS GARIBALDI AZIENDA OSPEDALIERA DI RIABILITAZIONE NACIONALE PER LE ATTIVITÀ SPECIALIZZATE</p>	<p><i>L'ARNAS Garibaldi di Catania (Presidio "Garibaldi-Nesima" e Presidio "Garibaldi-Centro") e la Sperimentazione Clinica, G.E. Fassari</i></p>
 <p>Istituto Oncologico del Mediterraneo I.O.M.</p>	<p><i>La logistica della Sperimentazione Clinica nell'Istituto Oncologico del Mediterraneo, M.P. Vitale</i></p>
 <p>Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo</p> 	<p><i>L'Azienda Policlinico Paolo Giaccone Palermo e la Sperimentazione Clinica, A. Pasquale, C. La Seta</i></p>
 <p>Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi</p>	<p><i>Aspetti generali della Logistica delle Sperimentazioni Cliniche nell'U.O.C. Farmaceutica Ospedaliera e Politiche del Farmaco dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi di Firenze, M. Pucatti, M. Angileri, M. Cecchi</i></p>

	<p><i>Aspetti generali della Logistica delle Sperimentazioni Cliniche, Certificazione dei Percorsi, Software gestionali: esempi Nazionali e realizzazione di standard e riferimenti tecnici, l'esperienza dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese nell'ambito della Sperimentazione Clinica,</i> D. Paoletti, S. Giorgi</p>
	<p><i>La Gestione della Sperimentazione Clinica nell'A.O.U. di Perugia,</i> E. Murrija, A. D'Arpino</p>
	<p><i>Organizzazione della Farmacia nell'Istituto Oncologico Veneto IOV IRCCS e logistica del campione sperimentale,</i> M. Coppola</p>

Elenco loghi delle Regioni in ordine alfabetico - Segreterie Regionali SIFO coinvolte

<p>REGIONE ABRUZZO</p> 	 <p>REGIONE BASILICATA</p>	<p>REGIONE</p>  <p>CALABRIA</p>	 <p>REGIONE CAMPANIA</p>
 <p>Regione Emilia-Romagna</p>	<p>Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia</p> 	 <p>REGIONE LAZIO</p>	 <p>REGIONE LIGURIA</p>
 <p>Regione Lombardia</p>	<p>REGIONE MARCHE</p> 	 <p>REGIONE MOLISE</p>	 <p>REGIONE PIEMONTE</p>
 <p>Regione Puglia</p>	 <p>REGIONE AUTONOMA DI SARDEGNA REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA</p>	 <p>REGIONE SICILIA</p>	<p>REGIONE TOSCANA</p> 
 <p>REGIONE AUTONOMA VALLE D'AOSTA</p>	 <p>Regione Umbria</p>	 <p>Région Autonome Vallée d'Aoste Regione Autonoma Valle d'Aosta</p>	 <p>REGIONE VENETO</p>

Finito di stampare nel mese di settembre 2022
da Campano snc - Ghezzano - Pisa

con il contributo non condizionato di



SIFO

Via Carlo Farini, 81 - 20159 MILANO
Tel. 02 6071934 - Fax 02 69002476
www.sifoweb.it - info@sifo.it