



CON IL PATROCINIO DI



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA  
OSPEDALIERA E DEI SERVIZI FARMACEUTICI  
DELLE AZIENDE SANITARIE

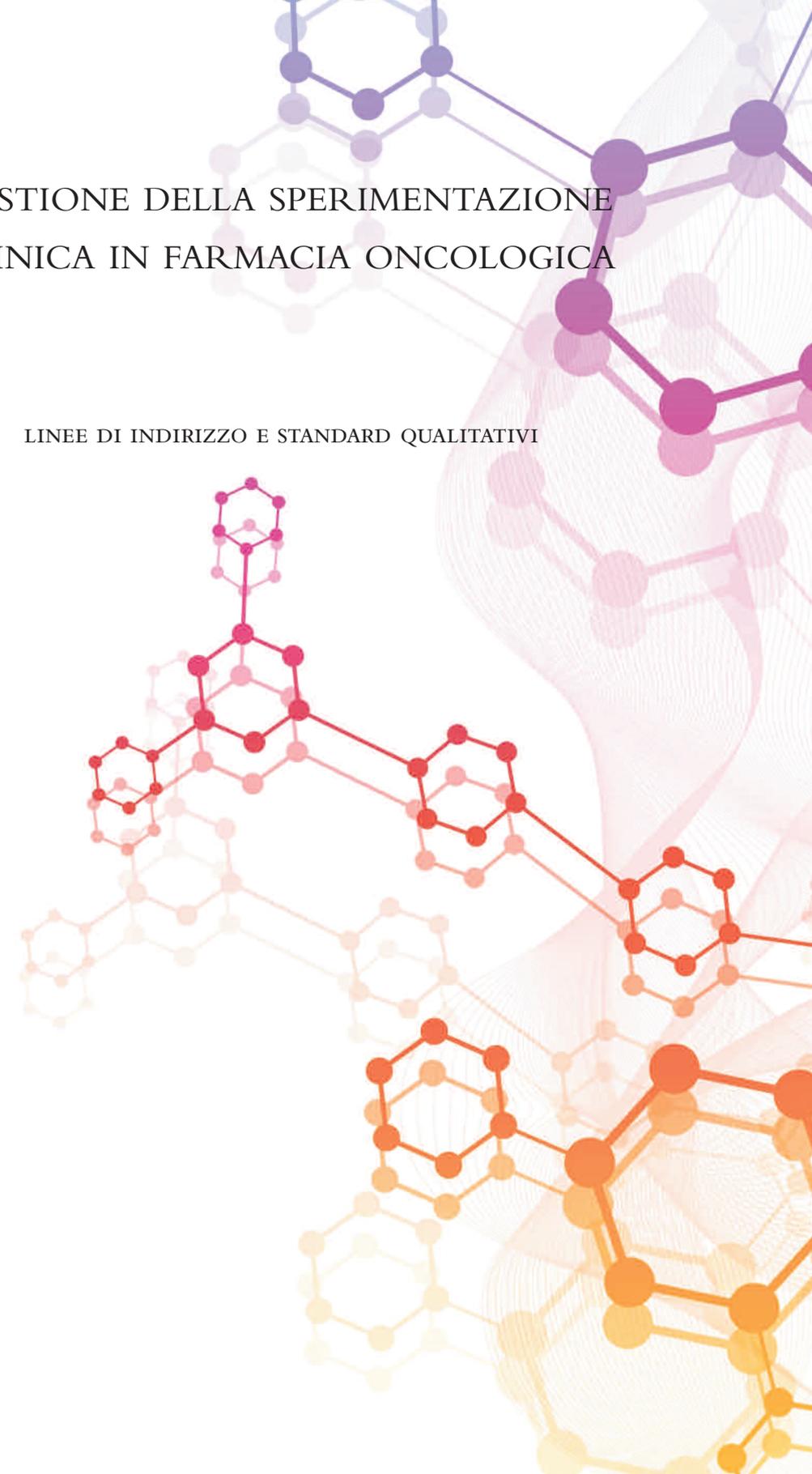


Associazione Farmaceutici Industria  
Società Scientifica

GESTIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA IN FARMACIA ONCOLOGICA

# GESTIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA IN FARMACIA ONCOLOGICA

LINEE DI INDIRIZZO E STANDARD QUALITATIVI





“  
*Idee pure come pietre hanno accompagnato la via d'entrata,  
apparendo dall'alto,  
i sentimenti disegnati di verde e bianco  
mostrano una via d'uscita?  
E un'uscita da dove?*  
”

R. MORRIS, IL LABIRINTO



PROGETTO EDITORIALE E REALIZZAZIONE  
 EditArt LA SCIENZA MEDICA

PROGETTO GRAFICO E GRAFICA  
Simona Canessa

EDITOR  
Emanuela Omodeo Salè, Direttore Farmacia Ospedaliera Istituto Europeo di Oncologia

AUTORI  
Coordinazione scientifica:  
Emanuela Omodeo Salè

GRUPPO DI LAVORO:  
Costantino Jemos, Emanuela Previtali, Jacopo Villa, Luciano Gambini

REVISIONE SCIENTIFICA:  
Emanuela Omodeo Salè

CON IL PATROCINIO DI



## GESTIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA IN FARMACIA ONCOLOGICA

*Linee di indirizzo e standard qualitativi*

Testi a cura  
dell'Area Oncologica Nazionale della SIFO  
e di AFI - Gruppo di Lavoro IMP



con grande piacere che mi trovo a scrivere questa prefazione per un testo che abbiamo sempre desiderato elaborare come Area Oncologica e, del quale, abbiamo sentito la reale necessità ogni qualvolta ci si confrontava tra colleghi, professionisti del mondo dell'industria e professionisti del mondo del regolatorio. Il testo “*Gestione della sperimentazione clinica in Farmacia Ospedaliera. Linee di indirizzo e standard qualitativi*” vuole declinare tutta una serie di criticità, di complessità e necessità che noi Farmacisti Ospedalieri, impegnati nella corretta gestione del farmaco sperimentale, ci troviamo quotidianamente ad affrontare.

Si approfondirà il Sistema di qualità nella Farmacia Ospedaliera, la gestione del farmaco sperimentale, si farà un *focus* sugli ambienti, sulle apparecchiature e strumentazioni necessarie. Un capitolo sarà dedicato ai sistemi computerizzati; affronteremo la gestione delle deviazioni delle condizioni di conservazione stabilite per la corretta conservazione dei farmaci, che tanto rappresentano una criticità per i Farmacisti impegnati in questa attività.

Abbiamo voluto disegnare le competenze che si devono avere, attraverso principi di Farmacia Clinica applicata alla sperimentazione, i ruoli e i requisiti richiesti per avere sempre più professionisti preparati e riconosciuti.

Ultimo, ma non meno importante, abbiamo affrontato un'altra criticità legata al dimensionamento che le Farmacie Ospedaliere devono possedere, qualora vogliano occuparsi, in modo qualificato e serio, di ricerca in termini di struttura, strumenti e personale.

Insomma, crediamo che questo testo possa rappresentare un punto di partenza importante per noi, 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.

Questo testo potrebbe diventare il *vademecum* per tutti i colleghi impegnati in prima linea su questo fronte.

Buon lavoro!

***Emanuela Omodeo Salè***

DIRETTORE FARMACIA OSPEDALIERA ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA  
REFERENTE AREA SCIENTIFICO-CULTURALE ONCOLOGIA SIFO

## SOMMARIO

<b>IL SISTEMA DI QUALITÀ NELLA FARMACIA OSPEDALIERA</b> _____	8	<b>SISTEMI COMPUTERIZZATI</b> _____	34
PERCHÈ UN SISTEMA DI QUALITÀ	8	<b>GESTIONE DELLE DEVIAZIONI DALLE CONDIZIONI</b> _____	35
COS'È UN SISTEMA DI QUALITÀ	8	<b>DI CONSERVAZIONE STABILITE</b>	
REQUISITI MINIMI PER UN SISTEMA DI QUALITÀ	8	<b>L'ISPEZIONE GCP ALLA FARMACIA OSPEDALIERA</b> _____	39
L'ANALISI DEL RISCHIO E IL SISTEMA DI QUALITÀ	12	<b>PRINCIPI DI FARMACIA CLINICA APPLICATI</b> _____	43
<b>GESTIONE DEL MEDICINALE SPERIMENTALE</b> _____	12	<b>ALLA SPERIMENTAZIONE CLINICA</b>	
RICEZIONE E PRESA IN CARICO PRESSO LA FARMACIA OSPEDALIERA	13	CONTROLLO DI APPROPRIATEZZA NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA	43
ATTIVITÀ PRODUTTIVE CONSENTITE IN FARMACIA	17	IMPATTO DEL CONTROLLO DI APPROPRIATEZZA CLINICA	45
DEFINIZIONE DEL TESTO DELLA ETICHETTA	24	STRATEGIE DI VERIFICA DELL'APPROPRIATEZZA CLINICA	45
IN CONFORMITÀ ALL'ANNEX 13 GMP		PROMOZIONE DELL'ADERENZA	46
DISTRIBUZIONE MEDICINALI SPERIMENTALI	27	ADERENZA TERAPEUTICA NELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE	46
DISTRUZIONE MEDICINALI SPERIMENTALI	27	<b>RUOLI E REQUISITI DEL PERSONALE</b> _____	48
QUALIFICA DELLE FARMACIE OSPEDALIERE DA PARTE DELLO SPONSOR	29	<b>DI FARMACIA OSPEDALIERA</b>	
<b>AMBIENTI</b> _____	30	<b>DIMENSIONAMENTO DEI SERVIZI DI FARMACIA</b> _____	51
AREE DI PREPARAZIONE	30	<b>OSPEDALIERA DESTINATI ALLA RICERCA</b>	
CARATTERISTICHE DELLE AREE DI STOCCAGGIO	31	<b>ALLEGATI</b> _____	59
IL CONTROLLO DELLE AREE DI STOCCAGGIO	32		
PROGRAMMA DI MANUTENZIONE PROGRAMMATA E PULIZIA	33		
<b>APPARECCHIATURE E STRUMENTAZIONE</b> _____	33		

## IL SISTEMA DI QUALITÀ NELLA FARMACIA OSPEDALIERA



La protezione della salute dei pazienti deve essere il caposaldo da considerare nella definizione delle modalità operative praticate in una Farmacia Ospedaliera per la gestione dei medicinali; la qualità nella loro gestione deve essere garantita per assicurare che questi siano sicuri, efficaci e della qualità predefinita.

### PERCHÉ UN SISTEMA DI QUALITÀ

La Farmacia Ospedaliera assolve a compiti importanti all'interno del sistema sanitario e si assume la responsabilità di gestire il farmaco affinché sia somministrato ai pazienti in condizioni di sicurezza. Questo obiettivo può essere ottenuto solamente attraverso la progettazione di un sistema di assicurazione di qualità integrale, la cui realizzazione sia completa e la cui efficacia sia monitorata e verificata.

### COS'È UN SISTEMA DI QUALITÀ

È una organizzazione, adeguatamente studiata e progettata, allo scopo di:

- ✓ identificare i processi (mappatura) eseguiti presso la struttura per identificare le risorse, sia in termini di materiali che di personale in grado di soddisfare i fabbisogni del cliente (il paziente nel nostro caso);
- ✓ assegnare le mansioni (compiti e responsabilità) a ciascun operatore;
- ✓ esplicitare le responsabilità del *management* nella gestione di questi aspetti;
- ✓ definire gli strumenti per assicurare il miglioramento continuo del sistema.

### REQUISITI MINIMI PER UN SISTEMA DI QUALITÀ

I requisiti minimi per ottenere questi risultati sono:

#### Mappatura dei processi svolti dalla farmacia ospedaliera

Ha lo scopo di permettere una visione razionale di tutte le attività che sono svolte dalla Farmacia, in modo tale da evidenziare le diverse interazioni ed assicurare che ogni fase sia adeguatamente presidiata da personale addestrato e responsabile e che le risorse richieste siano assegnate.

Esempio: la ricezione in Farmacia del farmaco sperimentale, l'immagazzinamento ed il controllo delle condizioni di conservazione.

#### ✓ La gestione del personale e la definizione dei compiti e delle responsabilità

##### • L'organigramma

Deve essere disponibile un organigramma con l'individuazione del Farmacista responsabile e dell'eventuale professionista incaricato della certificazione dei lotti. In generale, vanno definiti i ruoli principali che influiscono sulla qualità dei farmaci (es.,

il responsabile del magazzino, del laboratorio di analisi, della manipolazione del farmaco sperimentale, ecc.). Ad ogni operatore, indipendentemente dal ruolo assegnatogli, devono essere assegnati compiti precisi (descritti in un mansionario) e giustificati da un adeguato *Curriculum Vitae*.

##### • La formazione del personale

Il *management* deve, inoltre, assicurare che gli operatori abbiano competenze tecniche ed abbiano ricevuto appropriata formazione rispetto alle procedure operative ed alle linee guida e disposizioni normative che devono applicare nell'esecuzione del loro lavoro. Questa formazione deve essere fornita al momento dell'assunzione e successivamente pianificata in un adeguamento periodico (annuale), sia sugli aspetti operativi che normativi. L'aggiornamento deve essere pianificato per verificare che il grado di conoscenza e competenza sia stato mantenuto; inoltre, la formazione deve essere erogata agli operatori qualora siano state emesse nuove normative applicabili, o quando emergono aggiornamenti importanti che impattano sulle modalità operative di *routine* (es. gestione della documentazione in accordo ai principi di "*data integrity*"). La procedura interna deve definire gli strumenti per la valutazione del grado di apprendimento al termine di ogni sessione di *training*. La pianificazione e la formazione stessa devono essere documentate.

##### • Igiene del personale

Il personale deve praticare buone norme di igiene ed indossare abiti da lavoro puliti adatti alle mansioni che deve svolgere accanto ad addizionali indumenti protettivi (come maschere, guanti, copricapo, sovra-scarpe, ecc.), per proteggere l'ambiente esterno e loro stessi da contaminazioni accidentali. Il comportamento del personale deve essere consono all'ambiente di lavoro, quindi, deve essere esplicitamente vietato fumare, mangiare, bere, masticare chewing gum, conservare qualsiasi materiale che non sia inerente all'attività che si sta svolgendo: tutto ciò può essere permesso solo nelle aree dedicate allo scopo. Opportuno, inoltre, un trucco non pesante ed evitare di indossare monili (es. braccialetti, orologi da polso, collane, ecc.).

Il personale con malattie infettive dovrebbe essere escluso dalle operazioni che prevedono un contatto anche indiretto con i medicinali per evitare rischi di contaminazione.

#### Definire le modalità di controllo delle modifiche

Il rationale di questo concetto risiede nel fatto che il sistema di qualità deve essere mantenuto sotto controllo per evitare che modifiche, anche trascurabili in sé, possano portare nel periodo medio lungo a deterioramenti critici.

#### Definire la gestione delle deviazioni e delle non conformità

Indicare le modalità per affrontare le situazioni anomale (deviazioni da procedure o

istruzioni, non conformità) è un obiettivo del sistema di qualità, nella consapevolezza che incidenti di varia natura possono accadere nella normale attività di routine. Ogni evento non preventivato deve essere comunicato dall'operatore che lo rileva al suo superiore, affinché possa essere registrato e, sulla base di una classificazione di criticità, valutare come procedere per scoprire la causa primaria ("root cause") che ne ha provocato l'accadimento. Al termine di questo percorso è possibile pianificare azioni correttive e/o preventive (*Corrective and Preventive Action o CAPA System*) per le quali occorre monitorare il completamento nella tempistica prevista e quindi determinarne l'efficacia.

#### □ Pianificare il monitoraggio delle attività, incluse le auto-ispezioni

Conoscere il grado di conformità del proprio sistema di qualità alle normative di riferimento è un requisito importante anche per il *management*, al fine di poter valutare l'esigenza di interventi per un miglioramento dello stesso. Occorre pertanto predisporre indicatori adeguati (es. lista delle deviazioni, condizioni di fuori range di temperatura o fuori limite di parametri microbiologici, rilavorazioni, ecc.). Le auto-ispezioni organizzate su base periodica o, anche semplicemente, quando si ritiene necessario, sono uno strumento importante che deve essere adottato e previsto da qualsiasi sistema di qualità del mondo farmaceutico.

#### □ Controllo delle attività svolte, per conto della Farmacia, da terze parti

Le operazioni, che sono affidate a terzi, ma che riguardano comunque aspetti di qualità, devono essere supervisionate dai responsabili della farmacia (es. nel caso in cui attività di manutenzione o calibrazione della strumentazione sia affidata all'Ingegneria o a società esterne) e devono essere gestite mediante non solo contratti economici, ma accordi tecnici o "*quality/technical agreement*", nei quali sono definite le responsabilità, soprattutto per quanto riguarda la gestione di eventuali condizioni ambientali fuori limite. La responsabilità finale della decisione assunta in questa situazione deve essere chiaramente affidata al Farmacista Ospedaliero.

#### □ Una corretta gestione della documentazione in accordo ai principi di "*data integrity*"

La documentazione rappresenta la testimonianza delle attività svolta dalla Farmacia Ospedaliera; può essere sinteticamente suddivisa in due categorie:

- ◆ istruzioni
- ◆ report

E può essere:

- ◆ cartacea
- ◆ elettronica
- ◆ mista

In tutti i casi, la gestione deve essere descritta, ad esempio come riportare le informazioni, siglare e datare ogni informazione riportata, chiarire il significato della firma dell'operatore (esecutore o testimone o approvatore). Soprattutto va sottolineato che devono essere rispettati i criteri fondamentali della *data integrity* e cioè almeno i principi contenuti nell'acronimo ALCOA (+).

Il dato deve essere:

- ◆ attribuibile
- ◆ leggibile
- ◆ contemporaneo
- ◆ originale
- ◆ accurato
- ◆ completo
- ◆ coerente
- ◆ duraturo
- ◆ disponibile quando necessario

Ecco alcuni esempi di documentazione che deve essere gestita in accordo con criteri sopra esposti:

- ◆ le procedure;
- ◆ la documentazione di produzione ed analitica;
- ◆ i dati di monitoraggio ambientale dei magazzini e dei locali classificati;
- ◆ i protocolli di studio;
- ◆ le etichette;
- ◆ i registri delle macchine e degli strumenti.

In questa sede si vuole prestare particolare attenzione ai registri macchina (o *logbook*): sono documenti che tracciano la storia di ogni singola unità che abbia attinenza con quanto viene realizzato all'interno della Farmacia. Hanno lo scopo di testimonianza per ricostruire i momenti/eventi in cui possono essere capitati incidenti o deviazioni che hanno provocato conseguentemente problemi all'utilizzatore finale, cioè al paziente.

I *log book* o registri devono essere disponibili per la compilazione e quindi documentare ciò che è avvenuto per:

- ✓ locali: registrazione in ordine cronologico di interventi di pulizia, prodotti/lotti lavorati e relativa operazione;
- ✓ locali classificati: registrazione in ordine cronologico di interventi di pulizia, prodotti/lotti lavorati, differenziale di pressione rispetto al locale adiacente di classe diversa;
- ✓ apparecchiature di produzione: registrazione in ordine cronologico di interventi di pulizia, manutenzione ordinaria e straordinaria, modifiche semplici o complesse con sostituzione di parti macchina, elenco dei prodotti/lotti lavorati;
- ✓ strumentazione analitica: registrazione in ordine cronologico di interventi di pu-

lizia, manutenzione ordinaria e straordinaria, modifiche semplici o complesse con sostituzione di parti macchina, elenco dei prodotti/lotti analizzati, interventi di convalida e riconvalida;

✓ sistemi computerizzati: convalide eseguite, interventi di manutenzione o aggiornamento software, modifiche effettuate.

#### L'ANALISI DEL RISCHIO E IL SISTEMA DI QUALITÀ

Un moderno sistema di qualità deve utilizzare criteri e concetti avanzati, uno di questi è quello dell'analisi del rischio. Dal punto di vista farmaceutico le indicazioni e le spiegazioni si possono trovare nella linea guida ICH Q9 "Pharmaceutical Quality Risk": è specifica in quanto in questo contesto la definizione di rischio è qualcosa che possa provocare danni al paziente, quindi sono esclusi altri tipi di rischio (es., rischio economico, rischio per l'ambiente, ecc.). Si suggerisce perciò di sviluppare il proprio sistema di qualità in questa prospettiva.

#### GESTIONE DEL MEDICINALE SPERIMENTALE



In una sperimentazione clinica i farmaci oggetto di sperimentazione, inclusi i farmaci di confronto, sono classificati come medicinali sperimentali (IMP) in accordo al D.Lgs 211/2003 Art. 2 d): "«*medicinale sperimentale*»: una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione ma che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata".

I protocolli clinici prevedono l'uso di medicinali che non sono IMP, definiti quali NIMP nella "Guidance documents applying to clinical trials guidance on investigational medicinal products (IMPs) and 'non investigational medicinal products' (NIMPs) (REV. 1, MARCH 2011)". Nella normativa italiana, i NIMP non riportati nel D.Lgs. 211/2003, sono esplicitati nel DM. 21 Dicembre 2007 che ne definisce una ulteriore distinzione rispetto alla linea guida europea.

I NIMP sono classificati quali:

❖ ReTNIMPs (*Regardless Trial NIMP*) ossia NIMP che, comunque, sarebbero somministrati ai pazienti indipendentemente dalla loro partecipazione alla sperimentazione clinica.

❖ PeIMPs (*Products equivalent to the IMP*), ossia NIMPs equivalenti da un punto di vista regolatorio agli IMPs, che vengono somministrati ai pazienti a seguito della loro partecipazione alla sperimentazione clinica, i cui costi sono a carico del Promotore. A seconda si parli di ReTNIMPs, o PeIMPs gli obblighi regolatori cambiano. I PeIMPs sono del tutto assimilabili agli IMPs e, come tali, devono essere gestiti. Questo vale anche per le reazioni avverse che per i PeIMPs e devono essere notificate dal Promotore dello studio secondo quanto previsto dal D.Lgs. 211/2003 e dalla CT3.

#### RICEZIONE E PRESA IN CARICO PRESSO LA FARMACIA OSPEDALIERA

In accordo alla normativa vigente (Art. 7 del Decreto Ministeriale del 21 dicembre 2007, GCP ICH 4.6.3), i farmaci destinati a supporto di sperimentazioni cliniche, siano essi *Investigational Medicinal Products* (IMP) o prodotti equivalenti agli IMP (PeIMP), devono essere inviati dal Promotore/CRO alla Farmacia della struttura sanitaria, sede della sperimentazione, che provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione e consegna allo sperimentatore.

La ricezione dei medicinali sperimentali (IMP) è un processo fondamentale e delicato, nel quale personale dedicato e a tal proposito formato, è tenuto a controllare diversi aspetti relativi alle condizioni di trasporto in accordo alle modalità di conservazione, nonché alla corrispondenza tra il medicinale ricevuto e la relativa documentazione di accompagnamento.

Il Promotore dello studio clinico, prima di poter procedere con l'invio dei medicinali sperimentali (IMPs e PeIMPs) deve ottemperare ai seguenti requisiti autorizzativi in accordo alle GCP 5.14.2, quali:

- ✓ ricevere autorizzazione della Autorità Competente in merito all'esecuzione della Sperimentazione clinica;
- ✓ ricevere approvazione/parere favorevole di un Comitato Etico indipendente (IEC);
- ✓ aver stipulato un contratto con la Struttura Sanitaria a cui afferisce il centro sperimentatore;

Solo a seguito della verifica della correttezza degli obblighi autorizzativi, la Farmacia Ospedaliera potrà prendere in carico la ricezione del medicinale sperimentale. Lo sperimentatore o un suo delegato, preferibilmente il Farmacista Ospedaliero, ha il compito di effettuare il controllo quali-quantitativo del medicinale in ingresso, verificandone la corrispondenza tra quanto effettivamente ricevuto e ciò che è riportato nel documento di accompagnamento del medicinale, la "packing list", la quale deve contenere almeno le seguenti informazioni:

❖ indicazione della Farmacia Ospedaliera ricevente;

- ❖ identificativo/codice della sperimentazione clinica e codice EudraCT;
- ❖ nome dello sperimentatore principale “PI” della sperimentazione presso la struttura;
- ❖ numero di lotto e data di utilizzo o scadenza del medicinale sperimentale;
- ❖ dosaggio del principio attivo e forma farmaceutica del medicinale sperimentale;
- ❖ eventuali codici di trattamento/sequenza codici di randomizzazione;
- ❖ temperatura di spedizione e/o di conservazione.

Il Promotore in accordo alla normativa vigente (GCP (8.2.16) e Vol. 10 Eudralex Cap. 5 “*Recommendation on the content of the trial master file and archiving*”, 3.1.16 nota 6 e 3.2.9 nota 7), è tenuto a redigere e conservare tra i documenti essenziali dello studio clinico, il certificato di analisi di ogni lotto utilizzato al fine di documentarne l’identità, la purezza ed il dosaggio, nonché il relativo certificato di rilascio “QP batch Certification” firmato dalla *Qualified Person* responsabile delegata. La normativa non dispone che i documenti siano inviati al centro clinico unitamente al prodotto sperimentale. Ne deriva che non rientra negli obblighi del Farmacista controllare e/o archiviare il certificato di analisi e/o il certificato di rilascio del prodotto sperimentale inviato alla Farmacia Ospedaliera. Tutto il materiale e i prodotti in ingresso alla Farmacia Ospedaliera destinati ad una data sperimentazione clinica devono essere controllati e conseguentemente approvati o respinti dal Farmacista Ospedaliero. Il controllo è suddiviso in una prima fase di controllo della documentazione ed una seconda fase di verifica a campione.

Il Farmacista è responsabile di effettuare una prima verifica di congruenza documentale tra quanto ricevuto e quanto riportato nella relativa “*packing list*”, nonché di verificare:

- L’integrità delle confezioni dei medicinali sperimentali ricevuti, sia confezionamento esterno che interno (box di imballo delle confezioni contenenti il prodotto sperimentale (confezionato terziario) e le confezioni dei medicinali sperimentali (sia astuccio che unità posologica), incluse le informazioni riportate in etichetta del confezionamento secondario e primario (quali lotto, data di scadenza, eventuale numero *Kit/random*, ecc). È opportuno ispezionare e contare ogni singola fiala o flacone in cartoni multi-pack, piuttosto che fare affidamento sulla etichetta esterna per il contenuto.
- Le condizioni utilizzate per la spedizione del prodotto dal deposito di distribuzione alla Farmacia Ospedaliera, con particolare attenzione alle indicazioni di conservazione riportate in etichetta, quali temperatura, umidità, al riparo dalla luce, ecc. Generalmente, all’interno del contenitore/imballo di trasporto dei medicinali speri-

mentali è posto un *Temperature Data Logger*, un dispositivo da cui è possibile scaricare il tracciato di temperatura, che documenta pertanto la registrazione della temperatura durante il trasporto. Per prodotti che necessitano di temperatura di conservazione particolari, quali temperature refrigerate comprese tra 2-8°C, -20°C, -80°C e azoto liquido (-210 °C e -195 °C) il *Temperature Data Logger* è uno strumento fondamentale atto a documentare il mantenimento delle corrette condizioni di temperatura durante il trasporto. In questi casi, il Farmacista alla ricezione del prodotto è tenuto a “bloccare” tempestivamente il dispositivo di registrazione della ‘T’ e a trasferirlo rapidamente in un’area di stoccaggio temporanea dedicata, dotata di controllo della temperatura. Solo dopo verifica dei dati scaricati dal dispositivo, procedere ad effettuare il controllo qualitativo e di idoneità del prodotto ricevuto.

Essendo la verifica delle corrette condizioni di trasporto del prodotto un requisito normativo richiesto al Farmacista, il tracciato della ‘T’ scaricato dal dispositivo risulta un utile strumento di cui avvalersi per documentare che il prodotto ha mantenuto le corrette condizioni di conservazione anche durante il trasporto. Pertanto, qualora l’imballo della spedizione non sia dotato di un *T Data Logger* ed il Farmacista non abbia garanzia delle corrette condizioni di trasporto (es., le condizioni ambientali esterne siano tali da non rispettare i limiti di T definiti per il prodotto, il prodotto non sia stato spedito mediante un imballo qualificato o mediante un mezzo coibentato), il Farmacista necessita di dichiarazione da parte del Promotore che attesti che la spedizione senza una registrazione in continuo della temperatura durante il trasporto derivi da un processo convalidato sulla base di analisi del rischio, effettuata sul prodotto e che il Promotore dispone di tutta la documentazione GMP necessaria per giustificare tale modalità di spedizione e si rende disponibile a fornirla, qualora richiesta durante un’ispezione dell’Autorità regolatoria.

- La completezza e la correttezza del testo dell’etichetta presente sul confezionamento secondario (astuccio) e confezionamento primario (es. vial, blister, flacone, ecc.) dei medicinali sperimentali ricevuti, in accordo all’Annex 13 GMP.

Nel caso in cui vengano riscontrate anomalie durante i controlli, il Farmacista dovrà effettuare immediatamente una segnalazione al Promotore dello studio clinico, secondo le procedure previste dallo studio (e-mail/fax, IXRS, altri sistemi di comunicazione *web-based*), ponendo temporaneamente i campioni in quarantena in attesa di una indicazione.

I medicinali destinati alla sperimentazione clinica devono essere stoccati presso la Farmacia Ospedaliera in apposite aree dedicate (locali, armadi, frigoriferi) e identificate mediante etichetta, separati dai farmaci commerciali destinati alla normale pratica clinica. Apposite aree per i medicinali sperimentali in quarantena, i medicinali non con-

formi, devono essere individuate. L'accesso alle aree dedicate allo stoccaggio di medicinali sperimentali deve essere consentito unicamente al personale autorizzato della farmacia.

In caso, invece, di idoneità, sarà possibile registrare in modalità elettronica (IVRS/IXRS) o cartacea le seguenti informazioni relative alla spedizione:

- ❖ codice studio.
- ❖ nome, dosaggio e forma di dosaggio IMP;
- ❖ data ricezione/ora di ricezione;
- ❖ quantità ricevuta;
- ❖ data di scadenza/*use by date*;
- ❖ lotto/codice di confezionamento/*Batch number*;
- ❖ identificazione mediante codice univoco assegnato a IMP o sequenza del codice univoco ricevuto (se presente).

Tutta la documentazione relativa alla spedizione dovrà essere conservata in Farmacia nel file della sperimentazione clinica in modo da certificare la corretta tracciabilità dell'IMP consegnato (GCP 8.2.15).

Trasporto e ricezione dei campioni sperimentali sono oggetto di indagine ispettiva da parte di AIFA, che ha il compito di certificare la corretta gestione dei farmaci sperimentali in accordo alle GCP e alla norma applicabile, esaminando le relative registrazioni cartacee e/o elettroniche.

Le principali problematiche rilevate dalle Autorità Regolatorie in merito al trasporto e alla ricezione del farmaco sperimentale oggetto di ispezione sono le seguenti:

- ✓ assenza della indicazione del numero di lotto IMP consegnato;
- ✓ carenze nelle procedure di trasferimento dell'IMP dalla Farmacia Ospedaliera al sito sperimentale;
- ✓ mancanza di procedure relative alla gestione dell'IMP;
- ✓ trasporto IMP a temperatura controllata senza appositi contenitori e senza tracciabilità (mancanza del *Temperature Data Logger* o delle relative procedure di gestione);
- ✓ trasporto all'interno della struttura ospedaliera fuori controllo e/o non documentato.

Anche per i trasferimenti interni deve infatti essere possibile dimostrare che i prodotti non sono stati esposti a condizioni che potrebbero compromettere la loro qualità e integrità. Procedure chiare che indichino l'operatività interna e permettano di documentare il mantenimento dei requisiti di qualità dei prodotti e la loro tracciabilità, devono essere presenti.

Rif. GCP-ICH (R2), D.M.21 Dicembre 2007.

#### ATTIVITÀ PRODUTTIVE CONSENTITE IN FARMACIA

Con l'entrata in vigore del D.Lgs. 211/2003 il 1° gennaio 2004, per qualsiasi attività di produzione di IMP, incluso il confezionamento, è richiesta una autorizzazione GMP (Art. 13 del D.Lgs. 211/03) e le attività devono essere eseguite in accordo all'Annex 13 GMP. Pertanto, fino all'entrata in vigore del D.Lgs. 200/2007 che ha introdotto la deroga all'art. 13 del D.Lgs. 211/03 permettendo alle farmacie ospedaliere di effettuare alcune operazioni pur in assenza dell'autorizzazione alla produzione, l'unica norma applicabile per la preparazione di farmaci sperimentali all'interno della Farmacia Ospedaliera era la cosiddetta "Legge Di Bella" (Legge 94/98).

Tale deroga è definita nel D.Lgs. 200/07, secondo quanto disposto agli Art. 8, Art. 15 per gli IMP e all'Art. 16 per i radiofarmaci in sperimentazione clinica.

L'articolo 8 dispone la possibilità per le strutture autorizzate ad una sperimentazione di eseguire:

- a) *ricostituzione prima dell'uso, se effettuata da farmacisti o da personale autorizzato a tale operazione nell'ambito della normale attività clinica;*
- b) *operazioni di confezionamento primario, secondario e di presentazione se effettuate da farmacisti nel rispetto delle norme di buona preparazione in farmacia secondo la vigente edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana;*
- c) *operazioni di preparazione di medicinali, effettuate da farmacisti nel rispetto delle norme di buona preparazione in farmacia secondo la vigente Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana che non richiedano particolari procedimenti di fabbricazione o imballaggio, che siano realizzate con specialità medicinali provviste di AIC, fabbricate o importate in conformità alle disposizioni del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, che siano condotte su pazienti aventi le medesime caratteristiche di quelle previste dall'indicazione specificata nell'AIC.*

Nei casi di cui alle lettere b) e c), il Farmacista provvede a redigere il rendiconto di preparazione per ciascun lotto.

Tali attività possono essere condotte sia in ambito di protocolli per studi clinici *profit* che per studi clinici *no-profit*, ovvero che rispettino i requisiti previsti dalla D.M. 17 dicembre 2004.

#### □ Attività previste dalla lettera a dell'art. 8 (D.Lgs. 200/07)

Tra le operazioni possibili da eseguire presso il centro clinico, quella che trova maggiore e più frequente applicazione è certamente la manipolazione asettica dei farmaci ad uso parenterale, operazione che è da ricondursi secondo la norma vigente ad una preparazione galenica magistrale. Tuttavia, nel caso si renda necessario definire se alcune di queste operazioni possano essere svolte in un contesto differente dal laboratorio di farmacia ospedaliera, dovrebbe essere impiegato l'algoritmo decisionale basato sul rischio previsto dalla "Resolution CM/Res(2016)2 on good reconstitution practices in heal-

*thcare establishments for medicinal products for parenteral use*” adottata dal Comitato dei Ministri del Consiglio Europeo a Giugno 2016.

Le operazioni da svolgere sono generalmente descritte nel “*Pharmacy Manual*” o nelle schede tecniche dei medicinali e vengono eseguite nella maggior parte dei casi all’interno del sistema di qualità dei laboratori di manipolazione di farmaci antiblastici (UFA o UMaCa) e nel rispetto della Farmacopea Ufficiale.

La manipolazione del farmaco in condizioni di asepsi si applica principalmente in quattro casi:

1. Dissoluzione e trasferimento di soluzioni sterili nei volumi necessari alla personalizzazione della dose nell’ambito della terapia oncologica endovenosa, sottocutanea, locoregionale, intralesionale o intratecale.
2. Ripartizione, trasferimento di soluzioni o semisolidi sterili destinate all’uso oftalmico.
3. Dissoluzione e trasferimento di soluzioni sterili nei volumi necessari alla personalizzazione della dose nell’ambito della terapia non oncologica (es. anticorpi monoclonali, proteine di fusione, vaccini, antibiotici, ecc.) endovenosa, sottocutanea, locoregionale, intralesionale o intratecale.
4. Allestimento di preparati in volumi medio/grandi di soluzioni elettrolitiche per idratazione e trattamento o di soluzioni nutrizionali destinate all’uso parenterale.

In questi casi le operazioni devono essere allestite in conformità ai requisiti dettagliati dalle linee guida internazionali e nazionali disponibili; tra queste ricordiamo le PIC/s Guidelines PE10-04 “*PIC/s guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments*”, i QUAPOS 5 e gli *Standard Tecnici di Galenica Oncologica Sterile* della SIFO.

Particolare attenzione deve essere posta al sistema di analisi del rischio, al sistema qualità e alle convalide di processo.

La classificazione dei locali di *background* deve essere eseguita sulla base del rischio microbiologico dei preparati che devono essere allestiti secondo quanto definito dalla Farmacopea vigente e dalle linee guida prima citate, ponendo particolare attenzione, soprattutto quando non si lavori in isotecnia e/o con sterilizzazione terminale, ai protocolli di *media fill* ed ai controlli ambientali microbiologici e particellari.

Ai fini della classificazione del rischio è possibile utilizzare concetti richiamati da tutte le linee guida citate e da USP979 e 800 relativamente al tempo che intercorre tra preparazione e termine della somministrazione, nonché agli strumenti di classificazione del rischio proposti dalla Risoluzione Europea *CM/Res(2016)2* che, pur applicandosi in contesto diverso, definiscono alcuni parametri come il numero di manipolazioni asettiche necessarie per identificare una preparazione a maggior rischio di contaminazione.

#### □ Attività previste dalla lettera b dell’art. 8 (D.Lgs. 200/07)

Le operazioni di confezionamento e/o etichettatura possono essere distinte in quattro categorie principali:

1. Attività di *blinding* in corso di studi in doppio cieco.
2. Attività di confezionamento primario e secondario, inclusa la etichettatura di farmaci IMP o PeIMP nell’ambito di studi *profit* o *no-profit* a partire da *bulk* o da prodotti confezionati nel primario (es. blister, vial) non etichettati (farmaci confezionati diversamente rispetto alla confezione autorizzata per la commercializzazione).
3. Attività di confezionamento o etichettatura di farmaci IMP o PeIMP nell’ambito di studi *profit* o *no-profit* a partire dalla confezione dei farmaci in commercio.
4. Attività di etichettatura addizionale per l’estensione di validità.

Queste quattro tipologie di attività hanno rischi connessi alla loro realizzazione intrinsecamente differenti.

Per le confezioni commerciali di specialità medicinali utilizzate nell’ambito di uno studio clinico, le informazioni addizionali richieste in conformità all’Annex 13 GMP (Art. 32) sono le seguenti:

- ❖ nome e indirizzo del Promotore/CRO o Sperimentatore;
- ❖ codice dello studio;
- ❖ codice Identificativo del Centro/Sperimentatore/Paziente;
- ❖ l’avvertenza “Ad esclusivo uso sperimentale” o simile.

Pertanto, per le etichette addizionali (vedi tipologia 3 e 4 sopra indicata) sarà sufficiente evitare di coprire con l’etichetta addizionale le informazioni rilevanti alla identificazione, alla tracciabilità e/o all’uso del farmaco stesso (quali lotto, scadenza, condizione di conservazione, modalità d’uso ecc.). Anche tali attività dovranno dare luogo ad un foglio di lavoro che documenti gli steps di quanto eseguito, avendo cura di procedere alla lavorazione previa verifica che il tavolo di lavoro sia sgombro da materiale e prodotto non attinente alla lavorazione; tale attività di line clearance deve essere documentata sul foglio di lavorazione. Lotti diversi dello stesso prodotto devono essere etichettati in tranches diverse e pertanto documentati su diversi fogli di lavoro. Si procede alla etichettatura di una confezione per volta di uno stesso lotto di prodotto, documentando al termine dell’attività la riconciliazione effettuata. La sezione riconciliazione nel modulo di registrazione della lavorazione può essere documentata con la formula:  $E = A - (B + C + D)$  dove:

A= etichette stampate o ricevute

B= etichette applicate

C= etichette non conformi (es. strappate, non leggibili, ecc.)

D= etichette residue

E= riconciliazione

Se il valore ottenuto è diverso da zero, è necessario fornire una giustificazione. Le eventuali etichette residue devono essere annullate con data e sigla e archiviate unitamente al foglio di lavoro. Nel foglio di lavoro dovrebbe essere evidente il numero delle etichette necessarie ad eseguire l'operazione riportando il numero di confezioni da etichettare ed il numero di etichette necessarie per ciascuna confezione. Una copia della etichetta addizionale dovrebbe essere apposta sul foglio di lavoro stesso. Quando si ritenga necessario, è consigliato allegare una foto esempio per identificare il posizionamento dell'etichetta o una breve descrizione del punto in cui tale etichetta dovrebbe essere apposta. Una scansione fotografica del confezionato finito/etichettato potrebbe essere utile a fine documentale quale *retention sample*.

Se la nuova etichetta addizionale non può essere applicata senza coprire informazioni sottostanti per questioni di spazio disponibile, queste stesse informazioni dovranno essere riportate sulla nuova etichetta applicata. Il bollino ottico di ciascuna confezione della specialità medicinale sarà annullato e applicato sul foglio di lavoro.

Le operazioni previste al punto **A** e **B** richiedono invece una maggiore attenzione, trattandosi di operazioni di identificazione del medicinale che, in caso di errore, possono portare all'assunzione di un prodotto errato per il paziente.

Fondamentale in questo caso il dotarsi di una procedura scritta in cui sia chiaramente descritta la modalità operativa seguita, *step by step* al fine di mitigare il rischio di errori di etichettatura, confezionamento o frammischiamento tra prodotti diversi.

L'attività deve essere condotta e registrata da due operatori, un operatore ed un verificatore. Il confezionamento primario e/o secondario deve essere effettuato per un prodotto per volta, avendo cura di avere disponibile nell'area di lavoro esclusivamente quanto occorre per l'attività definita nel foglio di lavorazione per lo specifico prodotto. La miglior strategia è, quindi, quella di evitare la possibilità dell'errore riducendo i momenti di possibile frammischiamento per poi concentrare in quei momenti la maggior attenzione ed il maggior numero di controlli. Ad esempio, avendo da etichettare delle pilloliere contenenti placebo e delle altre contenenti farmaco con delle etichette recanti sopra un codice identificativo numerico della tipologia di trattamento, procederemo ponendo nell'area di lavoro esclusivamente le etichette con i codici placebo e le pilloliere contenenti placebo, dedicando una sessione separata alla etichettatura del farmaco. Ovviamente, ogni singola procedura richiede un'analisi del rischio e l'elaborazione della miglior prassi operativa. La possibilità di eseguire dei test identificativi analitici come controllo di prodotto finale è raramente applicabile in farmacia ospedaliera, ma quando possibile, sarebbe auspicabile.

Una problematica rilevante nel caso del confezionamento primario è la definizione della validità del prodotto. Se, infatti, una semplice attività di etichettatura sia essa effettuata sul confezionamento secondario (astuccio) o sul confezionamento primario (es. blister, vial, flacone) non modifica la qualità del prodotto originale, per cui la scadenza definita del prodotto nel suo confezionamento non viene modificata e rimane la stessa, diverso è una attività di confezionamento primario che determina un cambio del confezionamento originale entro cui è contenuto il prodotto (es. travaso di un liquido in altro flacone, sblistramento di compresse e capsule per il successivo riconfezionamento in flacone HDPE o vetro). La nuova scadenza andrà attribuita in base alle NBP e non potrà in alcun caso essere superiore alla scadenza del prodotto originale. Ricordiamo a tal proposito che la scadenza massima attribuibile ad un preparato galenico è di 6 mesi per i preparati non contenenti acqua e/o in presenza di un sistema di sostanze conservanti, a meno che non siano disponibili informazioni e/o studi di stabilità specifici sufficienti a prolungare tale scadenza.

Quando sia modificato il confezionamento primario è opportuno prevedere un controllo di qualità microbiologico o, se non è possibile attendere l'esito sul controllo di prodotto, avere effettuato dei test di validazione sulla procedura impiegata per le operazioni di sconfezionamento/riconfezionamento. Al controllo microbiologico, soprattutto in presenza di soluzioni e sospensioni, è opportuno aggiungere un controllo quantitativo (nella maggior parte dei casi è sufficiente un controllo gravimetrico) per verificare che non vi sia perdita di prodotto rispetto al quantitativo nominale posto in etichetta, superiore ai limiti definiti dalla Farmacopea per i preparati galenici.

Altro aspetto da considerare attentamente per il cambio del confezionamento primario di un prodotto è relativo alla compatibilità tra il medicinale ed il nuovo contenitore. Tale compatibilità dovrebbe essere considerata in fase di progettazione delle attività. Quando possibile, è sempre opportuno scegliere materiali per il nuovo confezionamento che siano coerenti con il materiale del confezionamento originale.

Il nuovo confezionamento deve garantire il mantenimento delle caratteristiche del prodotto: protezione dalla luce, dall'umidità, dall'ossigeno, dalla contaminazione esterna di carattere microbiologico. Per garantire al meglio questi aspetti è indispensabile conoscere le caratteristiche che possono maggiormente incidere sulla stabilità del nostro preparato: fotosensibilità, degradazione connessa ad idrolisi, tendenza ad ossidare, capacità di fornire ambiente adeguato alla proliferazione di muffe, ecc.

Non meno importante: ci possono essere aspetti specifici da considerare, ad esempio confezionamenti che integrino sistemi di dosaggio (per esempio i flaconi con contagocce) o preparati che, per rischio intrinseco, possano avere nel contenitore un sistema di protezione agli sversamenti o alle rotture accidentali (pellicole protettive per flaconi in vetro, sistemi chiusi di prelievo applicati sui tappi elastomerici, ecc.).

#### □ Attività previste dalla lettera c dell'art. 8 (D.Lgs. 200/07)

Per quanto concerne questo ultimo punto, vi possono essere alcune difficoltà interpretative: la prima è relativa alla corretta interpretazione dell'elenco di caratteristiche previste, ed in particolare se queste debbano essere tutte presenti o meno.

Da un punto di vista di tecnologia farmaceutica, utilizzare specialità medicinali aventi AIC invece di materie prime di grado farmaceutico, non rappresenta una riduzione della complessità, anzi introduce numerosi elementi di possibile rischio tecnologico legati alle difficoltà di miscelazione o di compatibilità tra sistemi di eccipienti differenti, oltre ad una sovrapposizione di sistemi conservanti. Il fatto poi che i preparati ottenuti debbano essere utilizzati secondo l'indicazione AIC originaria, non appare correlato a questioni di tecnica farmaceutica, ma a questioni maggiormente legate ad aspetti farmacologici che dovrebbero essere valutati caso per caso nell'ambito della valutazione del protocollo clinico. Di difficile interpretazione è la seguente frase “*non richiedono particolari procedimenti di fabbricazione o imballaggio*”.

Non è, infatti, semplice definire quali operazioni possano essere contemplate come “non particolari” in ambito farmaceutico. Possono essere considerate operazioni semplici la miscela di due liquidi, o la dissoluzione di una polvere in un solvente; tuttavia, è opportuno considerare che qualsiasi manipolazione di un prodotto destinata ad essere assunta da un paziente ha un profilo di rischio e, come tale, può introdurre rischi che vanno definiti e previsti. Non vi è, pertanto, una interpretazione definitiva ed univoca di cosa sia sufficientemente “non particolare” in accordo alla norma.

Una possibile interpretazione potrebbe essere:

- ✓ tutti i preparati officinali;
- ✓ tutte le miscelazioni tra liquidi e le dissoluzioni di polveri facilmente solubili;
- ✓ preparati magistrali ad uso consolidato (ad esempio presenti nel *Prontuario Galenico* della SIFO);
- ✓ preparati includibili nella categoria dei cosmetici;
- ✓ preparati includibili nella categoria degli integratori alimentari;
- ✓ travasi, ripartizioni e miscelazioni semplici di polveri (granulometria e volumetria simile tra i componenti) per preparazione di cartine e capsule;
- ✓ incapsulamenti secondari per operazioni di *blinding* (meglio se seguiti da un test di dissoluzione).

Se il preparato non rientra in nessuna delle categorie precedenti si può considerare la possibilità di eseguire l'attività in accordo all'articolo 15.

#### □ Attività previste all'art. 15 (D.Lgs. 200/07)

L'articolo 15 autorizza, solo nell'ambito di sperimentazione *no-profit* e con cessione

senza scopo di lucro, le “*farmacie operanti in strutture ospedaliere pubbliche o ad esse equiparate, nonché in Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico privati (omissis) alla produzione di medicinali sperimentali, con esclusione di medicinali per terapia genica, cellulare o contenenti organismi geneticamente modificati*”, dopo aver inviato specifica dichiarazione ad AIFA e fornendo un documento equivalente all'IMPD.

Per fare un parallelismo con le GMP, tale articolo prevede che il Farmacista con esperienza di almeno 2 anni nell'ambito della preparazione galenica si assuma le responsabilità previste per la Persona Qualificata e che tracci tutte le operazioni effettuate in conformità alle Norme di Buona Preparazione vigenti.

In particolare il decreto dispone alcune condizioni che riportiamo di seguito:

**a)** Il Farmacista responsabile della produzione abbia svolto attività pratica di preparazione di medicinali per almeno 2 anni in Farmacia Ospedaliera e si assuma la responsabilità della produzione di cui al presente articolo, nonché dello svolgimento dei compiti attribuiti alla Persona Qualificata (*omissis*).

**b)** Detti medicinali siano utilizzati esclusivamente per sperimentazioni non a fini industriali.

**c)** Detti medicinali siano utilizzati esclusivamente per soggetti in trattamento nella struttura di appartenenza o presso altre strutture partecipanti alla stessa sperimentazione multicentrica in Italia e, in tal caso, ceduti senza fini di lucro.

**d)** Detti medicinali siano prodotti in conformità alle Norme di Buona Preparazione in Farmacia, secondo la vigente edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana.

**e)** Il responsabile legale delle istituzioni ove operano le suddette farmacie, trasmetta all'AIFA una dichiarazione attestante il possesso dei requisiti di cui al presente comma, almeno 60 giorni prima dell'avvio di tale produzione.

In accordo all'Art. 15, comma 2 del DLgs 200/2007 la Farmacia Ospedaliera è autorizzata sia alla produzione sia alla importazione dei medicinali sperimentali, limitatamente agli studi *no-profit*. Pertanto, a tal fine, dovrà trasmettere all'AIFA una dichiarazione attestante il possesso dei requisiti necessari, richiesti dal comma 1 del suddetto articolo, almeno 60 giorni prima dell'avvio dell'importazione del medicinale. Se il farmaco proviene da un paese comunitario ed è in commercio con regolare AIC, il Farmacista Ospedaliero può importarlo senza ulteriori controlli dando per scontato il rispetto dei requisiti comunitari, tuttavia, deve stabilire un *Quality Agreement* con il fornitore per la comunicazione di eventuali problemi relativi ai lotti di produzione. Se il farmaco non è in commercio, è opportuno definire un *Quality Agreement* con firma anche della *Qualified Person* del sito produttivo del prodotto fornito, definendone la responsabilità relativa alla qualità del prodotto fornito. Un certificato di conformità GMP in accordo all'Annex 16 GMP dovrebbe essere fornito dalla *Qualified Person*,

unitamente al relativo certificato di analisi. Non è necessario il rilascio del Nulla Osta Sanitario in caso di importazione di farmaci per sperimentazioni cliniche provenienti da Stati membri dell'Unione Europea. Il Farmacista Ospedaliero ai sensi dell'art. 13, comma 4, terzo e quarto periodo del D.Lgs. 211/2003 deve attestare in un registro che ogni lotto di farmaco importato sia conforme alle disposizioni dell'articolo 13 del medesimo decreto. Una volta ricevuto il farmaco, il Farmacista Ospedaliero, dovrà apporre l'etichetta in italiano conformemente all'Annex 13 delle GMP, operazione consentita ai sensi dell'articolo 8, comma 3, lettera b) del D.Lgs.200/2007, nel rispetto delle norme di buona preparazione in farmacia. In accordo all'articolo 8, comma 4, del medesimo decreto il Farmacista deve redigere un rendiconto di tale operazione. Qualora, invece, il prodotto provenga da Paese Terzo, il Farmacista Ospedaliero deve verificare che il Paese Terzo abbia un Accordo di Mutuo Riconoscimento (MRA) per i medicinali sperimentali con la Comunità Europea. Se presente un MRA, non è necessario effettuare analisi di controllo sul prodotto finito. Diversamente, in accordo a quanto disposto dal presente articolo, comma 2 c) deve effettuare un controllo qualità presso una Officina Terza GMP autorizzata al fine di confermare la qualità del prodotto importato. Per quanto riguarda i medicinali immunologici e i medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani, anche se per sperimentazione clinica, essi sono soggetti ai controlli di stato ai sensi dell'art. 1 del DM 13 maggio 1999 e del DM 31 marzo 2008. In base a quest'ultimo decreto sono riconosciuti i controlli di Stato effettuati da parte dei laboratori ufficiali degli Stati facenti parte dell'UE.

Normativa specifica è definita anche per le sostanze stupefacenti e psicotrope ai sensi dell'Art. 49 del DPR 309/90 per studio clinico.

L'applicazione dell'Art. 15 è particolarmente onerosa per una struttura quale è una Farmacia Ospedaliera, tuttavia, permette in taluni casi di procedere alla preparazione di farmaci che altrimenti non sarebbero disponibili, dando quindi una opzione aggiuntiva agli sperimentatori. La sua scarsa applicazione mostra come la categoria dei Farmacisti Ospedalieri attivi questa tipologia di percorso solo quando sia impossibile procedere altrimenti.

#### DEFINIZIONE DEL TESTO DELLA ETICHETTA IN CONFORMITÀ ALL'ANNEX 13 GMP

In Italia l'etichettatura dei Farmaci Sperimentali deve rispecchiare i requisiti comunitari previsti dal Volume 4 *Good Manufacturing Practice*, Annex 13 Art. 26-33. Non sono previsti requisiti addizionali, ad eccezione del fatto che i contenuti delle indicazioni, esposte sull'imballaggio esterno, siano riportate in lingua italiana.

Nella seguente tabella sono riportate le informazioni minime richieste per il confezionamento primario e secondario.

Informazioni minime da indicare secondo Annex 13 GMP	secondario	primario <sup>1)</sup>	primario di piccole dimensioni <sup>2)</sup>
a) Nome, indirizzo e numero telefonico di Promotore, Contract Research Organization (CRO) o Sperimentatore	X	X (solo nome)	X (solo nome)
b) Forma farmaceutica, via di somministrazione, quantità di unità di dose, nome/codice del prodotto e dosaggio solo se trial in aperto	X	X <sup>3)</sup>	X <sup>3)</sup>
c) Lotto o codice di riferimento che identifichi il contenuto e le operazioni di confezionamento	X	X	X
d) Codice di riferimento che identifichi lo studio, il centro, lo sperimentatore ed il Promotore, se non indicato altrove	X	X	X
e) Numero di identificazione del soggetto/ Numero di trattamento e, se rilevante il numero della visita	X	X	X
f) Nome dello sperimentatore se non identificato in a) o d)	X		
g) Istruzioni per l'uso (si può fare riferimento ad un foglio informativo destinato al soggetto dello studio o alle modalità indicate nel protocollo clinico)	X		
h) "Ad esclusivo uso sperimentale" o simile avvertenza	X		
i) Condizioni di conservazione	X		
j) Periodo d'uso (data d'uso/data di scadenza o di re-test) in mm/aa	X		
k) "Tenere fuori dalla portata dei bambini". Tale avvertenza si può omettere qualora la somministrazione sia solo ospedaliera	X		

#### NOTE

1) Per **contenitore primario** si intende quello a immediato contatto con l'unità di somministrazione. Quando l'IMP è fornito nel confezionamento primario (es. flacone) in un astuccio (confezionamento secondario) che lo contiene e quest'ultimo riporta in etichetta tutte le informazioni previste come sopra indicato (a-k), nell'etichetta del confezionamento primario (flacone) possono essere riportate informazioni ridotte. Ciò vale anche per i primari di piccole dimensioni (vd. Nota 2).

2) Esempi di primario di piccole dimensioni: blisters, fiale, ampolle, fiale-siringa, etc.

a) Occorre indicare tra il Promotore, la CRO, lo Sperimentatore, i recapiti del principale contatto per le informazioni sul prodotto, lo studio clinico e le procedure di apertura codici in cieco in caso di emergenza; Indirizzo e numero di telefono possono non apparire sulla etichetta del confezionamento del prodotto sperimentale (sia primario che secondario), qualora contenuti in altro documento fornito al paziente (es. *patient card*) e sempre che il paziente sia stato istruito a tenere sempre con sé tale documento.

3) Sul primario la via di somministrazione non è obbligatoria, se trattasi di forme orali solide.

**c)** Il n° di lotto di produzione è necessario per una rapida identificazione dell'IMP. Se lo studio è in doppio-cieco, indicare sulla confezione il lotto realmente contenuto determinerebbe una apertura del cieco. Pertanto o viene riportato un lotto/codice di mascheramento o vengono riportati i numeri di lotto degli IMPs che la confezione potrebbe contenere (es farmaco sperimentale, placebo o comparatore), in conformità alla procedura definita dalla Officina responsabile del confezionamento. Il numero di *Packaging Control Number* (PCN) o Job No. definisce il lotto/codice del confezionamento, che tiene traccia delle diverse tranche di confezionamento secondario per uno spesso lotto di IMP.

**e)** È opportuno sia indicato il N° della visita qualora l'IMP sia fornito in contenitori diversi per contenuto a seconda delle visite, al fine di guidare sia lo sperimentatore nella dispensazione, sia il paziente nell'assunzione nei tempi previsti dal protocollo.

**g)** Per maggiori dettagli sulle **istruzioni d'uso** è possibile indicare in etichetta il rimando ad altro documento, (es. ad un foglietto illustrativo allegato o ad altro documento esplicativo destinato al soggetto, utilizzare come indicato dal suo medico, somministrare in accordo al protocollo clinico, qualora somministrato al centro clinico, ecc.)

**h)** L'avvertenza “ad esclusivo uso sperimentale” o “prodotto per sperimentazione clinica” è essenziale per indicare che utilizzatori del prodotto possono essere solo i soggetti selezionati ed arruolati nello studio in base ad un particolare protocollo, identificato dal codice scritto.

**i)** Le modalità di conservazione devono essere riportate affinché il prodotto si mantenga integro durante il periodo definito in **i)**.

A seconda delle necessità vengano indicate concise istruzioni e precauzioni sull'uso e sulle modalità di conservazione (es. “al riparo dalla luce”).

In relazione alla temperatura, non è accettabile la dicitura “Temperatura ambiente”, ma si utilizzano precise dizioni quali “non conservare al di sopra di 30°C”, “non conservare al di sopra di 25°C”, “conservare tra 2°C e 8°C”, “Non congelare né mettere in frigorifero”, “sotto zero-conservare nel freezer”. [Rif. circolare 13 gennaio 2000, n.2]

**j)** È definito il periodo di tempo a cui l'uso è limitato; la lunghezza di questo periodo è determinata da un programma di tests di stabilità; in generale si parla di “Data di utilizzo/Data di scadenza”.

La dicitura “Periodo d'uso” o “Use-by-date” è generalmente utilizzata quando per un dato IMP sono in atto degli studi di stabilità on-going, sia esso l'IMP o il comparatore, prodotto originario del commercio che è stato manipolato. In tal caso, la data di scadenza della confezione originaria potrebbe non essere più applicabile al prodotto riconfezionato, soprattutto perché il nuovo contenitore potrebbe non offrire le medesime garanzie di protezione/compatibilità.

Se lo studio è in cieco, i kits paziente sia contenenti l'IMP, il comparatore o il placebo, riporteranno in etichetta la stessa data di scadenza/di utilizzo (mm/aa), definita quale la data di scadenza più restrittiva tra i prodotti/lotti facenti parte del lotto cieco.

Nel caso in cui il periodo d'uso venga prolungato occorre apporre un'ulteriore etichetta addizionale sulla confezione dell'IMP; tale etichetta deve riportare il numero di lotto del IMP e la nuova data di scadenza.

Le etichette dei farmaci sperimentali devono corrispondere a quanto previsto dall'Annex 13 GMP, tuttavia quando vengano effettuate operazioni di manipolazione in farmacia, queste devono tener conto anche delle NBP vigenti, come si evince dall'art.8 del D.Lgs. 200/07, ovviamente nella misura in cui queste siano applicabili.

#### DISTRIBUZIONE MEDICINALI SPERIMENTALI

La distribuzione del medicinale sperimentale deve seguire i principi presenti nelle linee guida GCP-ICH che, al riguardo, richiamano le linee guida GMP, oltre che quanto esposto nella linea guida del 7 marzo 2013 sulle “buone pratiche di distribuzione dei medicinali per uso umano”, basata sull'articolo 84 e 85 ter della Direttiva 2001/83/CE. Ad oggi in Italia la distribuzione del medicinale sperimentale è per lo più demandata alle Officine di produzione autorizzate alle fasi terminali del processo di produzione GMP, confezionamento secondario e rilascio lotto su base documentale. Alcuni operatori operano sulla base di una un'autorizzazione rilasciata dalla regione o dalla provincia autonoma ovvero dalle altre Autorità competenti, individuate dalla legislazione delle regioni stesse.

#### DISTRUZIONE MEDICINALI SPERIMENTALI

In Italia la normativa che regola la distruzione del farmaco sperimentale è la seguente:

##### 1. Linee guida GCP ICH 5.14.4

Il Promotore deve avere una procedura per la distruzione dell'IMP, che deve essere documentata.

Il farmaco non utilizzato o restituito dal soggetto può essere distrutto:

- ❖ presso il centro sperimentale;
- ❖ presso la sede del Promotore;
- ❖ presso un terzista.

In ogni caso deve essere disponibile un documento di conferma di invio alla distruzione/avvenuta distruzione con la data e la lista di quanto distrutto, che deve essere archiviato nel TMF (e, se eliminato al centro, anche nell'ISF).

Qualora delegata alla farmacia ospedaliera, specifica POS sulla distruzione (contabilità, riconciliazione, autorizzazione) deve essere disponibile.

##### 2. Eudralex Vol.4-GMP-ANNEX 13

Il Promotore è responsabile della distruzione dell'IMP inutilizzato o restituito ed è necessaria la sua autorizzazione previa distruzione.

Fondamentale che sia documentata una contabilità dettagliata dell'IMP prima della distruzione, relativamente a:

- ❖ quantitativi di IMP spediti/usati/non usati/ritornati per ogni centro, già verificata dal Monitor;
- ❖ la distruzione può avvenire solo dopo che le eventuali discrepanze nella contabilità siano state chiarite e risolte;
- ❖ il certificato di distruzione deve riportare i numeri di lotto e/o i codici paziente e la quantità distrutta.

I rifiuti sono classificati secondo un elenco EER (Elenco Europeo Rifiuti) e ad ogni rifiuto viene attribuito un codice, detto CER (Codice Europeo Rifiuti) e le modalità di attribuzione sono presenti nel D.Lgs. 152/2006. Avendo origine da una direttiva europea i codici sono comuni a tutta la UE (anche se alcuni paesi mantengono una propria catalogazione). Ad ogni rifiuto pertanto viene attribuito questo codice in accordo al quale ogni soggetto (trasportatore, intermediario e smaltitore) è tenuto ad operare sulla base di specifica autorizzazione.

Quale esempio:

- ☞ un farmaco citotossico o citostatico è identificato con il CER 180108\* (pericoloso);
- ☞ altri medicinali (purché non contengano sostanze pericolose) con il CER 180109 (non pericoloso).

La responsabilità di classificare e caratterizzare il rifiuto spetta al produttore del rifiuto, l'ente/organizzazione che si assume la responsabilità di gestire il rifiuto, sulla base della composizione chimica, della scheda di sicurezza e da altre informazioni rese disponibili. La normativa relativa alla gestione del farmaco sperimentale regola anche aspetti relativi alla gestione del farmaco sperimentale scaduto o da restituire.

Per la normativa sulla gestione dei rifiuti, il D.Lgs. 22/97 (cosiddetto Decreto Ronchi) citato nel DPR 254/03 è stato superato e abolito per effetto del D.Lgs. 152/06 del 1/4/2006 (detto anche TUA: Testa Unica sull'Ambiente) con le successive modifiche ed integrazioni, l'ultima delle quali è il D.Lgs. 116 del 3/9/2020, entrato in vigore il 26/9/2020, e il DPR 254/03 sui rifiuti di origine sanitaria.

Il DPR 254/03 all'Art. 2 classifica i farmaci scaduti come "*farmaci sanitari che richiedono particolari sistemi di gestione*". Per quanto attiene lo smaltimento, il DPR 254/2003, all'Art. 14, prescrive le modalità di smaltimento di tale tipologia di rifiuti.

La normativa sui rifiuti può, pertanto, comprendere nel suo campo di applicazione anche il farmaco sperimentale scaduto, stante la definizione di rifiuto "*qualsiasi sostanza*

*od oggetto di cui il detentore si disfi o abbia l'intenzione o abbia l'obbligo di disfarsi*".

È necessario prestare attenzione ai ruoli svolti dai vari soggetti in base alle definizioni date nella gestione dei rifiuti, in particolare è necessario individuare il "*produttore/detentore*" del rifiuto, sul quale ricadono una serie di adempimenti importanti e che possono sfociare in sanzioni penali, tra cui la classificazione e caratterizzazione del rifiuto, la scelta dei soggetti coinvolti nella gestione dello stesso, la tenuta e compilazione dei documenti obbligatori.

Al produttore del rifiuto spetta, infatti, l'onere della compilazione e redazione dei documenti:

- ☞ il formulario FIR (di identificazione dei rifiuti);
- ☞ in determinati casi può essere prevista anche la tenuta di un Registro di carico/scarico rifiuti e, normalmente, entro il 30 aprile dell'anno successivo, una dichiarazione resa alla Camera di Commercio, chiamata MUD.

Si sottolinea che è opportuno che il soggetto che paga lo smaltimento dei rifiuti sia lo stesso che compare come produttore, altrimenti si potrebbe configurare, per il soggetto pagatore, un ruolo improprio di "intermediario" nella gestione dei rifiuti che, se svolto in assenza delle necessarie autorizzazioni, diventa un reato penalmente perseguibile.

#### QUALIFICA DELLE FARMACIE OSPEDALIERE DA PARTE DELLO SPONSOR

Un Promotore o Sponsor è definito nell'articolo 2 (2) (14) del Regolamento sulle sperimentazioni cliniche come "*un individuo, azienda, istituzione o organizzazione che si assume la responsabilità dell'inizio, della gestione e dell'impostazione del finanziamento di una sperimentazione clinica*".

Al fine di garantire il rispetto delle norme, il Promotore o la CRO delegata sono tenuti ad istituire un sistema di *audit* quale parte del proprio sistema di assicurazione della qualità (ICH GCP 5.19.1). Obiettivo dell'*audit* di uno studio clinico è verificare che attraverso l'esame dei documenti ed una valutazione delle attività svolte, lo studio sia condotto in accordo al proprio protocollo, nelle condizioni migliori per garantire l'affidabilità e la veridicità dei dati prodotti. In particolare l'*audit* al centro sperimentale ha lo scopo di controllare lo standard di qualità, l'adeguamento alle norme, alle SOP, al protocollo di studio da parte dei centri di sperimentazione e del Monitor, nonché assicurare lo Sponsor sulla qualità e affidabilità dei risultati documentati. La Farmacia Ospedaliera gioca un ruolo fondamentale nella gestione di uno studio clinico e pertanto la verifica di una idonea struttura, attrezzature, risorse umane e competenze tecniche richieste per la corretta conservazione e gestione dei prodotti sperimentali, necessitano di essere preliminarmente valutati e verificati in corso di studio. Un aperto

confronto tra le parti potrebbe essere un valido strumento per evidenziare problemi concreti e possibili aree di miglioramento, permettendo agli stessi farmacisti di far leva presso le proprie Aziende sul requisito necessario di gestire i prodotti sperimentali in accordo agli attuali standard qualitativi. A richieste specifiche da parte degli Sponsor in merito a informazioni del sistema di registrazione delle temperature di un locale o di un frigorifero, viene spesso genericamente fornita indicazione che il centro è certificato ISO 9001 o accreditato per Fase I, non rendendo pertanto disponibili dati a supporto di una corretta conservazione del prodotto. Tali informazioni non dovrebbero essere ritenute sufficienti da parte dello Sponsor per la qualifica.

## AMBIENTI



Gli ambienti di una Farmacia Ospedaliera possono essere suddivisi rispetto alle diverse funzioni che devono svolgere e per ciascuno di questi devono essere definiti requisiti specifici:

- ❖ uffici;
- ❖ laboratori e aree di preparazione in accordo ai principi delle NBP;
- ❖ aree di stoccaggio alle diverse condizioni di temperatura (ambiente, frigorifero, congelatore).

In questo contesto verranno considerate le aree di preparazione e quelle di stoccaggio.

### AREE DI PREPARAZIONE

Nella progettazione delle aree di preparazione vanno considerati i rischi relativi a possibili fonti di contaminazione normale o crociata; inoltre, in particolare nelle aree confezionamento va prestata particolare attenzione anche alle possibilità di frammischiamenti. Per questa ragione le aree di preparazione devono essere separate dalle altre attività, devono essere, inoltre, stabilite regole per le diverse forme farmaceutiche preparate (solidi orali, iniettabili), inoltre, devono essere gestiti con procedure o modalità diversificate classi di principi attivi che abbiano caratteristiche farmacologiche o tossicologiche peculiari (es. antitumorali, vaccini, biologici, ecc.).

Le informazioni precedenti sono le premesse necessarie per progettare il Sistema di condizionamento (*Heating Ventilation Air Conditioning*) e le relative Unità di Trattamento Aria che garantiscano un appropriato contenimento della contaminazione ed un livello di pulizia adeguato alla tipologia di attività prevista nell'area. Non da ultimo, le caratteristiche progettuali del Sistema di condizionamento, abbinate alla installazione di filtri con una elevata efficienza nella ritenzione delle polveri, possono proteggere

da pericoli di contaminazione oltre che il prodotto anche il personale e l'ambiente esterno. Qualora la Farmacia Ospedaliera debba allestire preparazione sterili, i criteri da seguire nella progettazione degli ambienti e del sistema di condizionamento sono quelli descritti nell'Annex 1 alle EU GMP (Eudralex vol. 4) in cui sono definiti anche quelli relativi alla cascata di pressione fra i locali che hanno gradi di pulizia diversi (almeno 15 Pa). Le linee guida PICs PE10-04 e gli standard di galenica oncologica sterile della SIFO sono documenti di riferimento a complemento della FUI.

### Alcune Caratteristiche degli ambienti di preparazione

- ✓ gli accessi ai locali devono essere controllati;
- ✓ pulizia degli ambienti: occorre che il raccordo fra parete e pavimento sia realizzato mediante sgusci;
- ✓ aree per citotossici: devono essere equipaggiati con segnalazioni precise ed essere forniti di kit di emergenza in caso di spargimento di farmaco;
- ✓ piano di prevenzioni topi ed insetti (luce UV e trappole).

### CARATTERISTICHE DELLE AREE DI STOCCAGGIO

In accordo al proprio sistema di qualità, la Farmacia Ospedaliera deve predisporre un protocollo in cui si descrivono le caratteristiche dell'area di stoccaggio ed i test che devono essere eseguiti allo scopo di accertarne la corretta funzionalità.

Le aree di stoccaggio (a temperatura ambiente e in condizioni refrigerate o congelate) devono essere ben caratterizzate per quanto riguarda i parametri ambientali che devono essere rispettati e che sono definiti in relazione alla tipologia di prodotti farmaceutici che devono essere conservati in quegli ambienti.

I parametri ambientali (temperatura e/o umidità relativa) devono essere continuamente monitorati e documentati per consentire la valutazione dell'impatto di eventuali fuori limite sulla qualità dei farmaci e prendere conseguentemente adeguati provvedimenti. In assenza di sistemi di registrazione in continuo, almeno i valori giornalieri minimi e massimi devono essere tracciati. La garanzia che le sonde misurano correttamente è data da un piano di calibrazione/taratura in cui sono indicati almeno frequenza, criteri di accettabilità, tracciabilità degli standard di riferimento. Le sonde di misura devono essere posizionate in modo tale che si possano registrare dati significativi (punto caldo/punto freddo); questi punti possono essere identificati grazie all'esercizio di mappatura della temperatura e dell'umidità relativa, da eseguirsi in estate ed in inverno, così da evidenziare le criticità stagionali.

A completamento delle specifiche relative alla gestione di un sistema di condizionamento occorre evidenziare l'importanza di un sistema di allarme (convalidato) che possa richiamare l'attenzione degli addetti per un intervento tempestivo, obiettivo che

deve essere soddisfatto anche durante i periodi di assenza del personale (notte, week end, vacanze) per questo occorre predisporre una lista di persone di contatto a cui può essere inviato il segnale di allarme. Un generatore di energia elettrica di emergenza (UPS: *uninterrupted power system, generalmente dotato di motore diesel*), che possa intervenire in caso di *black out* è un'altra struttura ausiliare indispensabile di cui disporre.

#### IL CONTROLLO DELLE AREE DI STOCCAGGIO

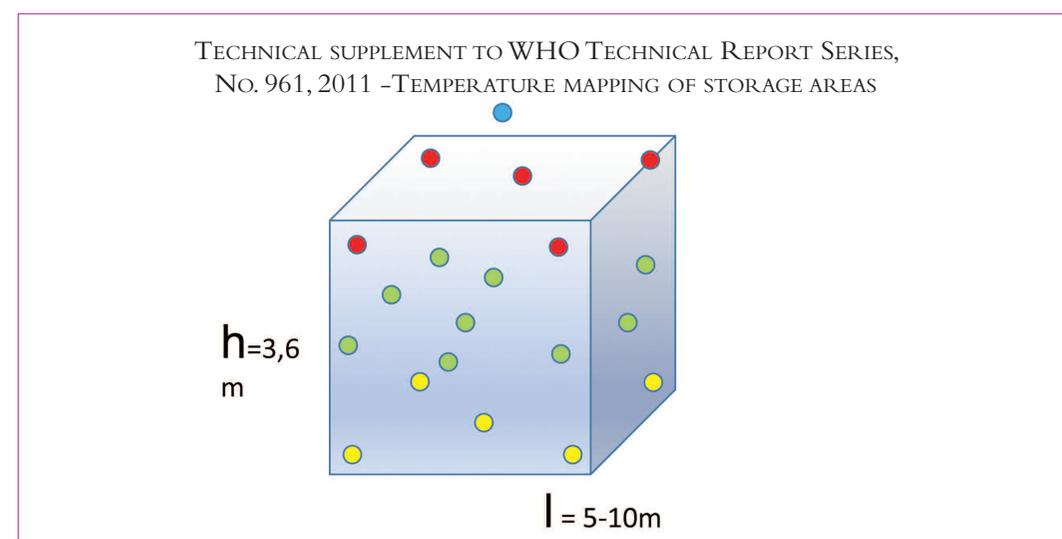
Ecco alcune prove che devono essere pianificate per accertare che le aree di stoccaggio garantiscano effettivamente il mantenimento delle condizioni di progetto.

##### ○ *Mappatura della temperatura e della umidità relativa*

Ha lo scopo di provare che non esistono buchi neri dove i parametri ambientali si discostano da quelli di progetto: temperatura e umidità relativa hanno gli stessi valori (all'interno di una fascia di oscillazione predefinita).

Questo test deve essere eseguito al momento dell'installazione nelle seguenti situazioni:

- ✓ a vuoto, dimostra che l'ambiente è idoneo;
- ✓ a carico pieno, dimostra che la circolazione d'aria nelle normali condizioni operative mantiene l'uniformità dei parametri. La figura sotto riportata dà un esempio di come possono essere distribuite le sonde all'interno dell'ambiente per ottenere dati rappresentativi della reale situazione. Per ottenere dati utili per una fotografia reale e delle eventuali variazioni a cui è sottoposto il sistema, la mappatura deve essere condotta per 72-96 ore, includendo anche feste o week end. Una fotografia completa è quindi ottenuta eseguendo questo esercizio in inverno ed in estate.



Altri test che completano una conoscenza delle performance del sistema sono:

##### ○ *Ripristino delle condizioni dopo apertura porta*

Questa è una operazione di routine che ha ovviamente un impatto sulle condizioni interne (vale soprattutto per frigoriferi e congelatori). Permette di definire un tempo limite di apertura durante la normale attività.

##### ○ *Mantenimento delle condizioni a seguito di black out*

Ha lo scopo di avere informazioni su come intervenire durante un blackout, si compone di due prove:

##### 1. Determinazione tempo di mantenimento delle condizioni.

Verificare per quanto tempo si conserva la conformità ai parametri ambientali impostati.

##### 2. Determinazione del tempo di recupero delle condizioni.

Verificare di quanto tempo necessita il sistema per rientrare nei parametri impostati.

##### ○ *Verifica degli allarmi*

La funzionalità degli allarmi deve essere verificata periodicamente, questo controllo deve essere registrato e documentato

#### PROGRAMMA DI MANUTENZIONE PROGRAMMATA E PULIZIA

Il sistema di qualità della Farmacia Ospedaliera deve predisporre una procedura in cui sono descritti gli interventi di pulizia e manutenzione programmata, attività che possono essere delegate a terzi, ma la cui responsabilità afferisce al Farmacista, che ne è il "titolare" e deve, quindi, garantire che i prodotti sotto la sua gestione siano sotto controllo.



#### APPARECCHIATURE E STRUMENTAZIONE

Il sistema di qualità della Farmacia Ospedaliera deve predisporre una procedura in cui sono descritti i criteri di gestione delle apparecchiature e della strumentazione, modulando le modalità sulla base della loro criticità. Una apparecchiatura o uno strumento è considerato critico quando impatta direttamente sulla qualità del risultato finale. Ad esempio, una bilancia risulta considerevolmente più importante quando è utilizzata per la preparazione di uno standard analitico, oppure per pesare materie prime per allestire una preparazione farmaceutica, rispetto ad una pesa sulla quale vengono pesati sali per la preparazione di soluzioni tamponate.

Le principali attività che devono essere affrontate e descritte in un documento formale sono:

- ✓ la calibrazione o taratura: determina le caratteristiche metrologiche di uno stru-

mento di misura o di un campione di misura, assicura la riferibilità metrologica rispetto a campioni nazionali o internazionali. Occorre indicare la frequenza, i test di controllo, i criteri di accettazione, come si documenta l'esecuzione delle prove e come si procede al controllo, alla verifica ed alla approvazione dei risultati. Inoltre deve essere esplicitamente previsto come si opera qualora i risultati sono al di fuori dei criteri previsti;

✓ la manutenzione programmata: ha lo scopo di prevenire danneggiamenti dovuti a scarsa attenzione delle caratteristiche delle apparecchiature (ad es., guarnizioni, lubrificanti, ecc.). In questi casi il manuale del fornitore è un'utile linea guida.

Queste attività sono in genere affidate a terze parti, competenti dal punto di vista tecnico. È, comunque, da ricordare che la responsabilità afferisce al Farmacista che ne è il "titolare" e quindi deve valutare come assicurarsi di mantenerne il controllo.

## SISTEMI COMPUTERIZZATI



Molte operazioni all'interno della Farmacia Ospedaliera sono oramai eseguite tramite sistemi computerizzati, la maggior parte con *software* commerciali, altri sviluppati in maniera particolare per soddisfare specifiche esigenze di un processo proprio della Farmacia. Indipendentemente dalla sua origine, ogni sistema computerizzato deve produrre risultati affidabili, le normative indicano la strada per ottenere questo risultato: la convalida che è un processo inteso a dimostrare accuratezza, affidabilità e capacità di un sistema computerizzato di produrre consistentemente le azioni previste. Anche in questo caso, il sistema di qualità deve prevedere una procedura sul tema che contenga almeno i seguenti elementi:

### Le fasi della convalida

- ✓ il *Validation Plan*: documento di sintesi che individua i passaggi importanti e le responsabilità associate;
- ✓ *User Requirement Specifications*: redatto dall'utente, deve descrivere quali sono le modalità di uso del sistema ( es., gestione del magazzino: come impostare il codice di un materiale, come associare la data di scadenza con il periodo di validità di uno specifico materiale);
- ✓ *Design Qualification*: una verifica razionale che il sistema corrisponda a quanto ci si aspetta;
- ✓ *Installational, Operational, Performance Qualification*: sono le tre fasi standard della convalida vera e propria. In appositi protocolli devono essere stabiliti i test che provano il corretto funzionamento del sistema;

✓ *Validation Report*: documento finale in cui si riassumono i test ed i risultati e si approva l'uso del sistema computerizzato nel lavoro di *routine*.

Le procedure di gestione. Devono essere redatte per affrontare almeno i seguenti argomenti:

- ✓ *change control*: per tracciare ogni modifica critica al sistema e permettere che si trovi sempre sotto controllo;
- ✓ *back up*: per assicurare che la documentazione sia sempre recuperabile, anche in caso di rottura del sistema;
- ✓ *restore*: come reimpostare il sistema nel caso di guasto;
- ✓ *disaster recovery* : insieme di azioni che permettono il ripristino del sistema seguito di gravi emergenze;
- ✓ *business continuity plan*: come operare quando il sistema si guasta;
- ✓ *accessi*: indicare gli utenti che possono operare sul sistema e con quali diritti (inserire, modificare o approvare dati);
- ✓ *gestione password*: numero minimo e composizione dei caratteri, periodo di validità.

L'eventuale gestione della documentazione in formato elettronico e l'utilizzo della firma elettronica devono essere dichiarati e conseguentemente convalidati.

## GESTIONE DELLE DEVIAZIONI DALLE CONDIZIONI DI CONSERVAZIONE STABILITE



La qualità di ogni prodotto farmaceutico è assicurata dalla conservazione dello stesso nelle condizioni indicate in etichetta. Può, tuttavia, accadere che ci siano delle deviazioni durante il ciclo di vita del farmaco, occorre, quindi, definire dei criteri per eseguire le dovute indagini ed accertare se il prodotto in questione abbia conservato, nonostante questi incidenti, le proprie caratteristiche di qualità, efficacia e sicurezza. Le sonde da cui derivano i tracciati delle temperature devono essere sottoposte ad un programma di calibrazione almeno annuale, al fine di ridurre le oscillazioni di rilevamento e dovrebbero essere inserite in soluzioni di glicerolo di adeguato volume. L'intervallo di rilevazione minimo dovrebbe essere pari a 30 minuti tra un punto e l'altro, ma sarebbe consigliabile avere rilevazioni ogni 15 minuti, soprattutto nei sistemi frigoriferi e nei congelatori. La temperatura dovrebbe essere considerata all'intero, approssimando il decimale secondo le regole internazionali di approssimazione.

Deviazioni puntiformi (inferiori ai 30 minuti) e di scarsa entità (uguali o inferiori al grado) generate da eventi legati all'attività routinaria (l'apertura di una porta, la manipolazione di una sonda di rilevamento) non possono generare problemi di qualità su nessun prodotto adatto all'uso sull'uomo e non dovrebbero essere considerate deviazioni significative. Tali eventi rimangono registrati nelle *chart* delle temperature ma non dovrebbero dare luogo all'attivazione di “*temperature deviation procedures*”.

Purtroppo non ci sono linee guida consolidate (almeno a livello di EMA, FDA o WHO), per cui in questo paragrafo si danno dei suggerimenti che possano essere utili nella gestione di questi eventi. Il primo suggerimento, considerando come punto di riferimento il sistema di qualità a cui far riferimento, è quello per il quale la Farmacia Ospedaliera deve dotarsi di una propria procedura in cui definisce i propri criteri nella gestione di queste situazioni, in particolare:

- ❖ come sono classificate le deviazioni dalle condizioni previste di conservazione;
- ❖ quali sono i primi interventi quando viene scoperto un evento di questo genere;
- ❖ come si contatta il Promotore e con quale tempestività;
- ❖ quali sono le fasi di un'eventuale indagine per scoprire le *root causes* e identificare le azioni correttive;
- ❖ quale è il destino del farmaco che è stato coinvolto in una deviazione di questo tipo.

Un approccio, che può essere considerato utile e conforme agli attuali criteri di gestione dei sistemi di qualità, è quello che prevede l'applicazione dell'analisi del rischio.

Ad esempio:

#### Fattori di rischio considerati

- ❖ caratteristiche del principio attivo;
- ❖ forma farmaceutica;
- ❖ condizioni di conservazione del farmaco;
- ❖ periodo di validità.

#### Studio dei fattori di rischio

- ❖ Caratteristiche del principio attivo.

Si suddividono nelle seguenti categorie di rischio per quanto riguarda possibili deterioramenti del farmaco durante la sua conservazione:

- ✓ principi attivi di origine biotecnologica/anticorpi monoclonali/proteine: rischio molto alto;
- ✓ principi attivi di origine chimica: rischio medio.

#### Forma farmaceutica

Il rischio è relativo alla potenziale degradazione (chimico, fisica e microbiologica) della formulazione durante la conservazione nei magazzini.

- ◆ Forme farmaceutiche liquide (soluzioni sterili, uso inalatorio): rischio alto.
- ◆ Forme farmaceutiche solide per uso iniettabile (liofilizzati): rischio medio.
- ◆ Forme farmaceutiche solide per uso orale (capsule/compresse/granulati): rischio basso.

#### Condizioni di conservazione del farmaco e periodo di validità

La durata del periodo di validità e la temperatura di conservazione danno una indicazione della robustezza della formulazione rispetto a possibili deviazioni dalle condizioni ambientali durante la conservazione.

- ◆ Condizioni di conservazione:  $\leq 1$  anno, in congelatore ( $-20^{\circ}\text{C}$ ): rischio molto alto.
- ◆ Condizioni di conservazione:  $> 1$  anno, in congelatore ( $-20^{\circ}\text{C}$ ): rischio alto.
- ◆ Condizioni di conservazione:  $\leq 1$  anno, in frigorifero: rischio molto alto.
- ◆ Condizioni di conservazione:  $> 1$  anno, in frigorifero: rischio alto.
- ◆ Condizioni di conservazione:  $\leq 1$  anno, temperatura non superiore a  $25^{\circ}\text{C}$ : rischio molto alto.
- ◆ Condizioni di conservazione:  $\leq 1$  anno, temperatura non superiore a  $30^{\circ}\text{C}$ : rischio alto.
- ◆ Condizioni di conservazione:  $> 1$  anno, temperatura non superiore a  $25^{\circ}\text{C}$ : rischio medio.
- ◆ Condizioni di conservazione:  $> 1$  anno, temperatura non superiore a  $30^{\circ}\text{C}$ : rischio basso.

#### Definizione dell'indice di rischio

- ✓ Principi attivi di origine biotecnologica/anticorpi monoclonali/proteine: **rischio molto alto**.

Considerando il rischio molto elevato, le deviazioni devono essere gestite in accordo con il Promotore.

- ✓ Principi attivi di origine chimica: **rischio medio**.

Si costruisce una tabella per combinare i due fattori di criticità (condizione di conservazione e tipologia di formulazione), si evidenziano le tre aree:

- indice di rischio basso: Verde;
- indice di rischio medio: Giallo;
- indice di rischio alto: Rosso.



## L'ISPEZIONE GCP ALLA FARMACIA OSPEDALIERA

Criticità formulazione		Condizioni di conservazione			
		BASSO	MEDIO	ALTO	MOLTO ALTO
Alto	Alto	Yellow	Yellow	Red	Red
	Medio	Green	Yellow	Yellow	Red
	Basso	Green	Green	Yellow	Red

Si definiscono, quindi, le azioni che devono essere assunte per ciascuno dei tre indici di rischio:

- **rischio basso:** la Farmacia Ospedaliera gestisce la deviazione e mantiene la documentazione a disposizione del Promotore;
- **rischio medio:** la Farmacia Ospedaliera gestisce la deviazione e coinvolge il Promotore dopo la conclusione dell'indagine;
- **rischio alto:** il Promotore deve essere informato con tempestività e coinvolto nelle indagini e nelle decisioni.

### Approcci alternativi

□ Applicazione del concetto di "MEAN KINETIC TEMPERATURE".

Verificare che il periodo di fuori condizioni non abbia portato la temperatura cinetica media al di fuori dei limiti previsti. Molto interessante dal punto di vista scientifico, poco applicato anche da parte dell'industria farmaceutica (almeno quella europea), anche perché le ambiguità nella applicazione sono notevoli.

□ Applicazione dello "STABILITY BUDGET".

La Farmacia Ospedaliera deve richiedere al Promotore quali condizioni di fuori condizioni sono accettabili considerando i dati di stabilità a disposizione del Promotore e la storia del lotto di farmaco.

Ad esempio, un lotto che scade fra 3 anni potrebbe disporre di un "budget" di fuori condizioni più alto rispetto ad un lotto con scadenza ravvicinata (meno di un anno) e di cui non si conosce la storia pregressa.

L'AIFA conduce regolarmente ispezioni alle Farmacie Ospedaliere per stabilire l'aderenza ai requisiti GCP e della norma applicabile. La visita ispettiva alla Farmacia Ospedaliera è condotta, di solito, nell'ambito dell'ispezione GCP presso il centro sperimentale e tiene conto del ruolo chiave di tale struttura nella gestione del farmaco sperimentale come, peraltro, stabilito dall'articolo 7 del DM 21 dicembre 2007 che obbliga la consegna dell'IMP presso la Farmacia della struttura sanitaria, riconoscendo il Farmacista come garante indiscusso della qualità dell'IMP. Tale previsione è peculiare della norma italiana e non trova riscontro nella stragrande maggioranza delle normative straniere che normalmente prevedono l'invio del farmaco direttamente al centro sperimentale. L'ispezione GCP alla Farmacia, inizia con una riunione di apertura nella quale il *Team* ispettivo presenta lo scopo della visita e incontra il Direttore della Farmacia ed il personale responsabile della gestione del farmaco sperimentale. In tale occasione vengono descritte le attività della Farmacia (gestione IMP, allestimenti in accordo all'articolo 8 e 15 del DM 200/2007, produzioni sterili, etc.) e viene presentato il sistema di qualità della Farmacia con le POS che regolano le attività. I colloqui con il personale sono volti anche ad accertare il livello di conoscenza delle GCP e delle norme. La Farmacia deve dimostrare di aver sotto controllo, per quanto di competenza, le sperimentazioni alle quali i centri sperimentali dell'ospedale partecipano. A tale scopo è opportuno che la Farmacia sia dotata di un registro e relativi fascicoli (sono accettati anche elettronici) che contengano le informazioni essenziali di ciascuna sperimentazione. Il personale della Farmacia deve documentare di essere stato informato (anche con partecipazione a *training*) sulle parti salienti di competenza del protocollo clinico, dell'*investigator's brochure* e di ogni manuale che riguarda l'IMP (ci si aspetta che tali documenti siano in possesso della Farmacia), ma soprattutto deve conservare gli atti autorizzativi dello studio in modo da dimostrare che la ricezione dell'IMP sia subordinata all'approvazione della sperimentazione (autorizzazione AIFA, parere favorevole dei comitati etici competenti e atto autorizzativo interno della struttura sanitaria). Il monitor dello studio deve includere la Farmacia nelle visite preliminari di monitoraggio per verificare l'idoneità della struttura. Il numero di persone dedicato alla gestione dell'IMP deve essere adeguato al numero di studi gestiti e ai compiti attribuiti alla Farmacia. Se la Farmacia effettua preparazioni in accordo all'art. 15 del D.Lgs. 200/2007, ne viene controllata la comunicazione all'AIFA.

L'ispezione AIFA include una visita dei locali della Farmacia, che viene svolta ripercorrendo idealmente il flusso di gestione degli IMP, dove è colta l'occasione per valutare l'idoneità della struttura, il grado di pulizia e ordine, l'organizzazione generale,

compresa la gestione delle apparecchiature in dotazione. Le aree destinate alla conservazione degli IMP devono essere ben identificate e l'accesso deve essere riservato al solo personale che si occupa di IMP, anche per evitare confusione tra medicinali in sperimentazione e medicinali utilizzati per la normale pratica clinica. Anche per i frigoriferi, ove non vi fosse la possibilità di avere frigoriferi dedicati, devono essere individuati e contrassegnati almeno dei ripiani specifici. È opportuno che sia identificata un'apposita area di quarantena per conservare il medicinale momentaneamente inutilizzabile in attesa di accertamenti. La temperatura ambientale, come quella dei frigoriferi, deve essere monitorata e le registrazioni mantenute. Ormai i sistemi elettronici di registrazione in continuo sono considerati uno standard di qualità ed il personale della Farmacia deve dimostrare un'adeguata conoscenza dei sistemi elettronici di monitoraggio in modo da poter mostrare, ove richiesto, i tracciati. È importante che i tracciati di temperatura siano riferibili inequivocabilmente al relativo *data logger* e riconducibili allo specifico frigorifero (ID del *data logger* ed ID del frigorifero devono essere indicati sui tracciati).

Sebbene la registrazione manuale della temperatura non è espressamente vietata, si ritiene che ormai costituisca un metodo antiquato e non più in linea con il progresso tecnologico; tale sistema, che è necessario venga attuato con un termometro a min-max, rimane residuale per la conservazione del farmaco presso alcuni centri sperimentali, ma sicuramente non presso Farmacie.

Le sonde per la rilevazione della temperatura devono essere regolarmente controllate e sottoposte a calibrazione ed il loro posizionamento deve essere fatto sulla base di uno studio che dimostri che sono stati scelti i punti più critici per il rilevamento (mappatura e scelta dei *worst cases*). I frigoriferi devono essere collegati a gruppi di continuità elettrica che entrino in funzione in caso di *black out*. Per tutte le apparecchiature deve essere mantenuta documentazione di manutenzione ordinaria e straordinaria ed essere identificate con un codice univoco che renda palese l'inserimento delle stesse nel sistema di manutenzione dell'ospedale.

Durante la visita vengono presi in considerazione anche i sistemi per il trasporto dell'IMP a temperatura controllata ai centri sperimentali. È indispensabile che la Farmacia sia dotata di contenitori termici qualificati, dotati di elementi refrigeranti, che possono essere equipaggiati con appositi *data logger* per la registrazione della temperatura di trasporto. Tale aspetto diventa tanto più importante quando l'ospedale è dislocato su un'ampia area (es. struttura a padiglioni) e nei casi in cui la Farmacia deve fornire centri sperimentali a notevole distanza.

I sistemi di controllo delle temperature devono essere completati da idonei sistemi di allarme che impediscano il deterioramento dell'IMP in caso di guasto dei frigoriferi. Il sistema di allarme deve allertare personale della Farmacia o personale di guardia (7

giorni su 7, 24h su 24), che può intervenire tempestivamente ad attuare le azioni necessarie (ad es. spostamento dell'IMP in un frigo di *back up*, etc...) che è importante siano descritte in un piano di emergenza sul quale il personale deve essere addestrato. In tale contesto, è importante che la Farmacia abbia sempre sotto controllo il contenuto dei frigoriferi, tramite *log* che ne registrino il contenuto oppure tramite la registrazione della collocazione dell'IMP nei rispettivi *Pharmacy File*.

Alla visita dei locali e all'esame delle apparecchiature segue l'esame della documentazione di alcuni studi clinici presi a campione (*Pharmacy File*). Viene analizzata la documentazione di ricezione dell'IMP, che deve dimostrare il controllo effettuato dal Farmacista che prende in carico la consegna. È opportuno che i controlli all'arrivo siano descritti in una POS e guidati da appositi *form*. Soprattutto per i farmaci a temperatura controllata è importante registrare l'orario di arrivo per testimoniare la presa in carico dell'IMP. Elemento essenziale in tali casi è la verifica del rispetto delle condizioni di trasporto: è necessario che il Farmacista effettui il *download* dei dati del *data logger* che normalmente viaggia con l'IMP e ne dimostri la verifica.

Il Promotore deve fornire indicazioni sulle azioni da intraprendere in caso di fuori specifica dei tracciati. Di solito il farmaco è posto in quarantena in attesa di indicazioni da parte del Promotore.

Parte essenziale della visita ispettiva è verificare le interazioni tra la Farmacia ed il Centro sperimentale per dimostrare la continuità della catena di custodia dell'IMP che non deve mai interrompersi.

Nei casi in cui la Farmacia debba consegnare l'IMP al paziente o debba allestire delle preparazioni è essenziale documentare il processo di prescrizione da parte degli sperimentatori responsabili. La prescrizione del medico costituisce il via libera al trattamento del paziente e tale prescrizione deve essere opportunamente vagliata dal Farmacista responsabile.

Nel caso di allestimenti in Farmacia che possono andare da semplici etichettature a operazioni di confezionamento primario (incluse operazioni di *blinding*) o secondario o allestimenti di preparati oncologici infusionali, è necessario che il personale responsabile rediga dei rendiconti dettagliati.

Tali rendiconti (veri e propri *batch record*) devono descrivere minuziosamente le operazioni e tutti i controlli posti in essere per garantire la qualità dell'IMP. In essi devono essere descritte anche le operazioni di sgombero di materiale superfluo dall'area di lavoro, prima della preparazione (per evitare rischi di frammischiamenti) e le importanti operazioni di riconciliazione dei materiali che completano di solito gli allestimenti dei farmaci. Se necessario, anche le condizioni ambientali devono essere registrate nel rendiconto. Anche se parti di operazioni possono essere eseguite da personale non farmacista è fondamentale che il Farmacista responsabile, sulla base dell'evidenza do-

cumentale, apponga la sua firma finale quale “rilascio” per l’utilizzo dell’IMP. Completa il *Pharmacy File* la documentazione di riconsegna del farmaco inutilizzato al Promotore o la sua distruzione per conto dello stesso. La documentazione dovrà tracciare gli invii e dare conto di un’attenta contabilità dei medicinali utilizzati e restituiti/distrutti.

Riassumendo, è utile fare una carrellata dei principali *finding* GCP (deviazioni) ovvero le principali non conformità rilevate durante le visite ispettive che potranno dare un’idea della necessità di aderenza ai requisiti GCP.

#### Carenze nella documentazione di trasporto dell’IMP dallo Sponsor alla Farmacia Ospedaliera

- Non è tracciato a che ora inizia il trasporto (soprattutto per IMP a temperatura controllata)
- Non è tracciato a che ora il trasporto termina (soprattutto per IMP a temperatura controllata)
- Non sono elencati i lotti di IMP consegnati
- Mancanza di procedure di gestione del data-logger all’arrivo in Farmacia

#### Carenze nelle procedure di trasferimento dell’IMP dalla Farmacia ospedaliera al sito sperimentale (criticità dipendente dalla distanza)

- Trasporto all’interno della struttura ospedaliera fuori controllo e/o non documentato
- Trasporto di IMP a temperatura controllata senza appositi contenitori
- Trasporto di IMP a temperatura controllata senza tracciabilità
- Carenze nelle procedure di trasferimento dell’IMP dalla Farmacia ospedaliera al sito sperimentale (criticità dipendente dalla distanza)
- Mancata identificazione del personale interno adibito al trasporto dei medicinali e assenza di training documentato del personale interno adibito al trasporto dei medicinali

#### Frigoriferi

- Frigoriferi senza etichetta identificativa
- Mancanza di correlazione documentata tra frigorifero e relativo data-logger
- Frigoriferi senza controllo continuo della temperatura
- Mancata sostituzione del disco di registrazione grafica con il risultato di sovrascritture e indecifrabilità di eventuali fuori specifica di temperatura
- Collocazione non razionale delle sonde di rilevamento temperatura (soprattutto per rilevazione di temperatura ambiente)
- Mancanza gruppo di continuità collegato a frigoriferi e condizionatori ambientali
- Mancanza di piano di azione in caso di black out
- Mancanza allarmi
- Allarmi per fuori range di temperatura solo acustici
- Collocazione dell’IMP nei frigoriferi non documentata
- Frigoriferi senza log del contenuto e della movimentazione
- Registrazione manuale delle temperature con procedure sbagliate (es. registrazione della temperatura “puntuale” del display del frigorifero invece di usare un termometro min-max)
- Mancanza di registrazioni di temperatura nei locali ove è conservato il farmaco da mantenere a temperatura ambiente (rilevante a seconda della collocazione geografica)

#### Collocazione dell’IMP

- Conservazione dell’IMP nella stanza dei data-manager insieme alla documentazione dello studio
- Accesso all’IMP non controllato (soprattutto nei reparti)
- Conservazione dell’IMP in maniera non segregata dal farmaco utilizzato per la normale pratica clinica (soprattutto nei reparti)
- Presenza di registrazioni in continuo della temperatura ma mancanza di revisione dei tracciati

#### Sistemi di registrazione delle temperature

- Sistema di registrazione delle temperature non validato
- Impossibilità di accesso al sistema di registrazione delle temperature (pur essendo disponibili le stampe dei tracciati)
- Personale del sito sperimentale non a conoscenza del sistema di registrazione delle temperature (es. impossibile risalire al settaggio dei livelli di allarme, impossibile risalire all’elenco degli allarmi scattati in un determinato periodo di tempo)
- Output di tracciati di temperatura in formato Excel archiviati in modalità modificabile in cartelle senza controllo
- Carenza nella documentazione relativa alla rilevazione, gestione ed indagine sulle cause e dei fuori range di temperatura



## PRINCIPI DI FARMACIA CLINICA APPLICATI ALLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

### CONTROLLO DI APPROPRIATEZZA NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

La verifica dell’appropriatezza della prescrizione è una delle fasi più importanti nel percorso di dispensazione del farmaco oncologico, in particolare nelle sperimentazioni cliniche. La Raccomandazione 14 per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici riporta che, sia per i farmaci antineoplastici somministrati per via parenterale, sia per quelli orali, è indispensabile che si utilizzino schede di prescrizione condivise dall’intera *équipe* (medico, farmacista, infermiere).

Le schede di prescrizione della terapia sperimentale devono contenere almeno le seguenti informazioni fondamentali:

- ❖ data della prescrizione;
- ❖ nome e cognome del paziente, data di nascita e sesso;
- ❖ protocollo clinico/codice del paziente;
- ❖ peso e altezza del paziente e altre variabili;
- ❖ diagnosi e sede della patologia;
- ❖ nome dello schema, numero del ciclo di trattamento, numeri di cicli di trattamento previsti, numero del giorno all’interno del ciclo di trattamento;
- ❖ denominazione del principio attivo;
- ❖ indicazione della metodologia utilizzata per il calcolo della dose o indicazione degli standard di riferimento, come nel caso del calcolo della *clearance* della creatinina.
- ❖ dose per ogni farmaco presente;
- ❖ percentuale di riduzione della dose rispetto allo schema standard di base e/o ai cicli precedenti;
- ❖ via, durata di somministrazione e diluente;
- ❖ intervalli di trattamento tra i vari farmaci somministrati nello stesso giorno del ciclo e tra i vari cicli;
- ❖ sequenza con la quale devono essere somministrati i farmaci;
- ❖ regime di supporto appropriato (pre e post medicazioni, idratazione, fattori di crescita, antiallergici, antiemetici, soluzione ipotonica per lavaggio dei cateteri venosi centrali e periferici);
- ❖ data prevista per la rivalutazione dello stato di malattia o numero di ciclo entro il quale provvedere alla rivalutazione della malattia.

Il Farmacista nell’ambito di controllo e validazione della prescrizione è responsabile della verifica dell’appropriatezza prescrittiva e della verifica dell’appropriatezza tecnico/farmaceutica.

Con **appropriatezza prescrittiva** si intende:

- ✓ verifica della correttezza dei calcoli relativi alla dose e alle sue riduzioni, in particolar modo, quando questa non derivi da calcoli automatici tramite *software* prescrittivi;
- ✓ verifica dell'adeguatezza delle dosi in base alle condizioni cliniche generali del paziente, quali insufficienze d'organo, neutropenie, piastrinopenie o altre condizioni che richiedano un approfondimento sulla correttezza del dosaggio prescritto; il Farmacista deve notificare al medico eventuali condizioni cliniche di cui sia a conoscenza e che siano potenzialmente rilevanti al fine di sincerarsi della correttezza della decisione terapeutica;
- ✓ verifica dell'adeguatezza delle terapie ancillari e dei protocolli generali di idratazione/prevenzione-trattamento di nausea, vomito, diarrea, gastroprotezione, possibili reazioni di natura immune, ecc.

Con **appropriatezza tecnica** si intende:

- ✓ correttezza della scelta dei volumi di infusione, dei solventi impiegati, delle concentrazioni e delle specifiche modalità di allestimento;
- ✓ compatibilità tra i componenti impiegati, compresi i materiali costituenti i *device* di preparazione/somministrazione della terapia;
- ✓ compatibilità fra le tempistiche di infusione e le stabilità assegnate ai trattamenti preparati.

In caso il Farmacista sia chiamato ad effettuare un controllo approfondito dell'appropriatezza prescrittiva è necessario che le seguenti informazioni siano velocemente accessibili, in particolare per la prescrizione di farmaci somministrati per via endovenosa:

- ✓ contatto del clinico prescrittore, o referto della valutazione pre-trattamento, o esami ematochimici;
- ✓ indicatori della funzionalità d'organo (epatica, renale, cardiaca, ecc.) secondo la tipologia di farmaci prescritti;
- ✓ eventuali terapie concomitanti o patologie concomitanti.

In caso il Farmacista evidenzi questioni tecniche e/o condizioni cliniche tratte da informazioni a cui il Farmacista stesso abbia avuto accesso rapidamente e facilmente, deve effettuare notifica al medico prescrittore. La decisione clinica finale spetta al medico specialista che si fa carico anche della responsabilità della prescrizione. Il Farmacista deve, tuttavia, rifiutarsi di effettuare o dispensare terapie che siano chiaramente pericolose per il paziente a cui sono indirizzate; ad esempio, quando i dosaggi prescritti superino i limiti di sicurezza previsti per il farmaco stesso (facendo riferimento al

*Pharmacy Manual* e/o all'*Investigar Brochure*), o risultino totalmente inappropriati, o privi di alcun razionale. Nel caso la prescrizione risulti incompleta e/o errata si provvederà ad inviarla alla Unità Operativa per l'integrazione dei dati mancanti e/o la correzione dei dati non conformi.

#### IMPATTO DEL CONTROLLO DI APPROPRIATEZZA CLINICA

La revisione delle prescrizioni ha il primario scopo di evitare eventi rari, ma gravi, di errori di prescrizione potenzialmente fatali. Questa evenienza è più probabile quando si sta impiegando una terapia a ristretto indice terapeutico, nell'impiego in categorie di pazienti con dati limitati o con politerapia (geriatria e pediatria).

Certamente il campo oncologico sperimentale è uno dei *setting* da analizzare in modo più dettagliato, sia per la fragilità dei pazienti, sia per la tossicità dei farmaci, in particolare per gli studi di fase I/II. In questo ambito, visto il rischio di conseguenze rilevanti a seguito di errori prescrittivi, la revisione della terapia rappresenta un possibile valore aggiunto. A tal fine è fondamentale armonizzare il più possibile le pratiche di controllo di appropriatezza in questo *setting* ed identificare delle strategie di controllo comuni.

#### STRATEGIE DI VERIFICA DELL'APPROPRIATEZZA CLINICA

Per la verifica dell'appropriatezza è, prima di tutto, necessario pensare a un processo strutturato che possa adattarsi alla propria disponibilità di risorse in termini strumentali e umane.

I fattori da considerare sono primariamente il rapporto tra prescrizioni da verificare e ore/uomo disponibili per eseguire l'attività.

Il tempo necessario per la verifica di ciascuna prescrizione dipende da:

- ✓ approfondimento richiesto nella revisione della prescrizione;
- ✓ formazione del personale coinvolto;
- ✓ disponibilità e rapido accesso alle informazioni;
- ✓ complessità del programma terapeutico del singolo paziente.

Qualora le risorse non permettessero una completa verifica di tutte le prescrizioni, le strategie attuabili possono essere:

- ✓ definizione di livelli di verifica differenziati in base al livello di rischio specifico (approccio per *cluster*);
- ✓ interventi proattivi di mitigazione del rischio (approccio per minimizzazione del rischio).

## PROMOZIONE DELL'ADERENZA

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce l'aderenza terapeutica come “il grado di effettiva coincidenza tra il comportamento individuale del paziente e le prescrizioni terapeutiche ricevute dal personale sanitario curante”.

L'aderenza alle prescrizioni farmacologiche rappresenta un comportamento individuale che comprende l'assunzione dei farmaci nelle dosi e nei tempi indicati dal medico e la persistenza terapeutica, ossia la prosecuzione della cura per il periodo di tempo consigliato dal medico. I due aspetti possono essere disgiunti: il paziente può essere persistente, se prosegue la cura nel tempo, ma non-aderente se assume il farmaco in dosi inferiori, superiori o in maniera diversa rispetto a quanto indicato.

Siccome il grado di percezione del rischio è strettamente correlato all'aderenza, per anni si è supposto che i pazienti oncologici fossero altamente aderenti alle terapie. In realtà nell'ultimo decennio diversi studi hanno dimostrato che l'aderenza alle terapie oncologiche è ben lontana dal 100%. Il problema della mancata aderenza alla terapia oncologica orale è ulteriormente aggravato dal fatto che i pochi studi di correlazione tra aderenza e *outcome* clinici indicano che, se normalmente il *cut-off* per considerare un paziente aderente ad una terapia cronica si assesta intorno all'80%, per il paziente oncologico questo potrebbe essere nettamente maggiore.

## ADERENZA TERAPEUTICA NELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE

All'interno delle sperimentazioni cliniche, l'aderenza terapeutica gioca un ruolo fondamentale per garantire la corretta valutazione e validazione dei risultati relativi a un determinato *trial* clinico.

I pazienti afferenti alla sperimentazione, a differenza di quelli che assumono una terapia standard, sono maggiormente coinvolti e hanno molte più responsabilità riguardo tutte le istruzioni che vengono loro fornite dal momento in cui sottoscrivono il consenso informato per la partecipazione al *trial*. Potrebbe essere infatti richiesto loro di:

- ❖ compilare moduli specifici riguardanti il loro stato di salute nel periodo intercorso tra due cicli;
- ❖ riportare tempestivamente eventuali eventi avversi;
- ❖ recarsi frequentemente per effettuare visite di rivalutazione ed esami ematici e/o strumentali.

Alcuni lavori hanno dimostrato che la percentuale dei partecipanti che possono essere considerati “aderenti” in un *trial* clinico per malattie croniche è compresa tra il 43% ed il 78% (L. Osterberg, T. Adherence to medication. NEJM. 2005 Aug 4;353(5):487-97). La mancata aderenza alla terapia di una percentuale rilevante di partecipanti può avere un esito impattante nei confronti dei risultati rilevati. In particolare, risulta difficile effettuare una valutazione precisa ed omogenea riguardo il profilo di sicurezza

e l'efficacia clinica dell'IMP analizzato. Inoltre, la mancata aderenza può condurre all'esclusione del paziente dallo studio clinico con conseguenze negative sia per il paziente stesso, sia per il Promotore della sperimentazione; sarà probabilmente necessario arruolare altri pazienti portando all'aumento delle tempistiche di conclusione dello studio e incrementando notevolmente i costi.

A causa della complessità del fenomeno non ci sono a oggi misure o metodi ideali in grado di valutare in maniera univoca l'aderenza alle terapie in ogni singola situazione di vita del paziente.

È consigliabile, quindi, utilizzare metodi diversi e complementari e ripetere tale valutazione regolarmente nel corso della malattia, tenendo traccia del percorso ad ogni ciclo di terapia.

Vi sono diversi metodi per la valutazione dell'aderenza terapeutica in ambito di sperimentazione clinica e si distinguono in **oggettivi** (o diretti) e **soggettivi** (o indiretti). Tra i metodi **oggettivi** ricordiamo:

- ❖ dosaggio del farmaco e dei suoi metaboliti all'interno dei fluidi corporei: questo metodo risulta costoso e spesso difficilmente analizzabile, in quanto dipende dall'assorbimento del farmaco che può essere oggetto di variabilità individuale. Può essere utilizzato in studi clinici che richiedono un monitoraggio costante e preciso dell'IMP (ad esempio per farmaci che presentano un basso profilo di sicurezza);
- ❖ osservazione diretta dell'assunzione del farmaco: sebbene questo metodo risulti essere molto efficace, la diretta osservazione da parte di figure professionali non è chiaramente applicabile a lungo termine.

Per quanto riguarda i metodi **soggettivi** abbiamo:

- ❖ controllo collaterale: controllo effettuato da parenti/conviventi che può essere utile per coinvolgere maggiormente il paziente nel percorso terapeutico;
- ❖ *pill counting*: il conteggio delle compresse/capsule prevede che il paziente porti la confezione di farmaco alla successiva rivalutazione medica in modo da controllare l'effettiva assunzione regolare nel periodo di tempo prestabilito. Pur trattandosi di un metodo semplice, diversi lavori ne hanno dimostrato l'efficacia (Rudd P, et al. Am J Hypertens 1988; 1(3 Pt 1):309-312);
- ❖ scale di misurazione (*Medication Adherence Questionnaire* o scala di Morisky-4): scala di valutazione dell'aderenza basata su 4 domande da rivolgere al paziente:
  - 1) Si è mai dimenticato di assumere i farmaci?
  - 2) Trascura gli orari in cui assumere i farmaci?
  - 3) Quando si sente meglio, a volte interrompe la terapia?
  - 4) Quando si sente peggio, a volte interrompe la terapia?Ogni risposta positiva ha punteggio 0, ogni negativa 1. Se il punteggio complessivo

non supera 2, si ritiene che l'aderenza sia scarsa;

❖ imballaggio elettronico: il farmaco è contenuto all'interno di confezioni che presentano un chip integrato il quale registra ogni apertura del contenitore;

❖ diario (cartaceo o elettronico): è uno strumento di aiuto rilevante per i pazienti e/o per i *caregivers*, in quanto può essere determinante per l'identificazione di situazioni critiche nell'assunzione della terapia orale. Viene generalmente consegnato al paziente un diario individuale personalizzato per ciclo di terapia contenente una parte da compilare a cura del paziente. I diari elettronici sono preferibili, in quanto sono in grado di tenere traccia in maniera precisa delle informazioni registrate e impediscono che i partecipanti compilino il diario in prossimità della visita di rivalutazione (Patient-Reported Outcome Measures. Rockville, MD: Food and Drug Administration; 2009).

## RUOLI E REQUISITI DEL PERSONALE DI FARMACIA OSPEDALIERA



Alla luce del nuovo Regolamento Europeo 536/2014 riguardante la Sperimentazione Clinica, ad oggi non ancora entrato in vigore, la figura del Farmacista ricercatore sta assumendo un ruolo sempre più cruciale e trasversale, dando supporto riguardo le decisioni sulle assegnazioni di *budget*, collaborando nella stesura di linee guida e strumenti di supporto decisionale da utilizzare nella pratica clinica e contribuendo con un ruolo attivo nelle decisioni normative e delle agenzie regolatorie.

Nel corso degli ultimi anni, in particolare in ambito oncologico, il numero di studi clinici sui farmaci ha subito un notevole incremento a livello internazionale. Il disegno, la gestione e l'analisi finale di un *trial* clinico, richiedono l'apporto di diverse figure professionali tra cui il *Principal Investigator* (PI), i coordinatori della ricerca (CRC o *Clinical Data Manager*), farmacisti, *Clinical Research Associate* (CRA) e gli infermieri di ricerca. Il Farmacista Ospedaliero è considerato come responsabile nei vari passaggi del processo di sperimentazione di un farmaco: in particolare nella gestione dei farmaci sperimentali (ricezione, conservazione, dispensazione/allestimento), nella valutazione dell'appropriatezza prescrittiva e promozione dell'aderenza terapeutica, nella segnalazione di reazioni avverse al trattamento sperimentale (*Eudravigilance*), nel monitoraggio degli studi (contabilità IMP), è un membro del Comitato Etico (CE) e talvolta è referente della segreteria tecnico-scientifica.

Il Farmacista Ospedaliero che si occupa di ricerca clinica, deve essere in possesso obbligatoriamente della Laurea Magistrale in Farmacia o in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche e, come gli altri membri coinvolti nella sperimentazione, deve essere

appropriatamente formato riguardo le Norme di Buona Pratica Clinica (GCP).

Deve inoltre essere in possesso del diploma di scuola di specializzazione in Farmacia Ospedaliera o in Farmacologia e Tossicologia Clinica, o equipollenti. Titoli preferenziali per la scelta di un farmacista dedicato ai *trial* comprendono il Master in Sperimentazione clinica e/o il Dottorato di Ricerca in discipline biomediche.

Relativamente al ruolo di farmacista coordinatore in ambito di ricerca clinica, la figura professionale ideale dovrebbe avere un'esperienza comprovata di almeno due anni nella conduzione di *trial* clinici, un'ottima padronanza della relativa normativa e della lingua inglese.

All'interno del Comitato Etico, il Farmacista Ospedaliero partecipa alla verifica del rapporto rischio/beneficio dei farmaci oggetto di sperimentazione individuando l'eventuale disponibilità di trattamenti alternativi approvati che abbiano efficacia paragonabile o minori rischi/costi. Ha inoltre il compito di valutare, in caso di uso terapeutico, la sussistenza dei requisiti autorizzativi necessari per l'approvazione.

Sempre più spesso il Farmacista viene coinvolto nelle fasi di stesura del protocollo, in particolare per gli studi *no-profit*, nonché della verifica della fattibilità e dei costi da sostenere nello svolgimento dello studio stesso. In particolare, per questi studi deve essere costituito un *Clinical Trial Quality Team* (CTQT) che opera al fine di promuovere e garantire adeguati livelli di qualità degli studi *no-profit* in conformità ai principi di GCP ed alle *Standard Operating Procedure* (SOP). La funzione principale del CTQT consiste nel coadiuvare i *team* di ricerca in tutte le fasi di realizzazione di uno studio: dall'ideazione, attivazione, conduzione fino alla conclusione del progetto. In questo ambito, il Farmacista ha il compito di garantire, cooperando con gli altri membri del *team*, la qualità delle sperimentazioni *no-profit* in conformità alle GCP coadiuvando il Promotore *no-profit* e gli sperimentatori, sia nell'iter autorizzativo, sia in fase di monitoraggio.

Spesso, nell'ambito dei *trials no-profit*, il Farmacista è coinvolto nel processo di produzione dei farmaci sperimentali. La produzione di farmaci sperimentali presso le Farmacie Ospedaliere è regolamentata dal Decreto Legislativo n° 200 del 6/11/2007 con esclusione dei medicinali per terapia genica, cellulare o contenenti organismi geneticamente modificati e con l'esclusione dei radiofarmaci.

Nell'ambito dei laboratori di Farmacia operano, sotto la supervisione di un Farmacista Ospedaliero con almeno due anni di esperienza nella preparazione di farmaci galenici, i tecnici sanitari. Questi ultimi devono ricevere training specifici documentati relativi al contenuto del protocollo sperimentale e del *pharmacy manual* e possedere i requisiti previsti per l'accesso alla professione di tecnico sanitario in farmacia ospedaliera.

Il Farmacista Ospedaliero si occupa della gestione di progetti di ricerca volti a determinare l'attività specifica di farmaci, di nuova sintesi e/o già inclusi in studi clinici, ed

i meccanismi cellulari responsabili della loro efficacia in modelli in vitro ed in vivo. Il Farmacista Ospedaliero, secondo il Decreto Legislativo n° 200 del 6/11/2007 è, inoltre, responsabile dell'importazione dei farmaci sperimentali ad uso umano.

Il Farmacista, in quanto responsabile della gestione del farmaco sperimentale, è tenuto a partecipare alle visite di monitoraggio periodiche e alle visite ispettive (*Audit*) da parte delle aziende farmaceutiche e CRO. Alla chiusura dello studio clinico, il Farmacista deve occuparsi del controllo dell'eventuale farmaco ancora presente in farmacia provvedendo allo smaltimento o alla restituzione al Promotore. Tutto il processo deve essere registrato in modo da garantire la corretta tracciabilità.

Per quanto riguarda i medicinali sperimentali stupefacenti, la gestione è regolamentata dal DPR 309/90 del 9/10/1990. In caso di acquisto e detenzione di farmaci sperimentali stupefacenti, il Promotore o Sponsor è tenuto a richiederne autorizzazione fornendo specifica documentazione ed inviando il Modello di richiesta di approvvigionamento di sostanze stupefacenti o psicotrope per uso sperimentale-scientifico (art.49 del DPR 309/90).

All'interno del Comitato Etico (CE), il Farmacista Ospedaliero svolge un ruolo rilevante in fase autorizzativa e in fase di stipula del contratto tra Sponsor/Promotore e struttura sanitaria. In particolare, per gli studi *no-profit*, è tenuto alla verifica dei requisiti dello studio stesso. La figura del Farmacista può essere coinvolta all'interno delle Segreterie Tecniche Scientifiche dei CE con il ruolo di responsabile. In questo ambito il Farmacista ha il compito di definire le modalità di lavoro della Segreteria, di fornire supporto agli sperimentatori in tutte le fasi di stesura e conduzione dei protocolli clinici, di interfacciarsi con i *Clinical Trial Centers* delle Strutture Sanitarie e di curare la piattaforma dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC), che è lo strumento operativo previsto dalla normativa vigente per la gestione delle sperimentazioni cliniche (fase I-IV). In ambito di farmacovigilanza, collabora a stretto contatto con il Responsabile Controllo Qualità (referente per le attività di farmacovigilanza relative agli studi promossi dalla struttura) al fine di garantire la corretta applicazione della relativa normativa e della puntuale segnalazione degli eventi avversi occorsi. Al Farmacista Ospedaliero che si occupa di farmacovigilanza è richiesto obbligatoriamente di svolgere un *training* presso EMA per poter accedere alla banca dati *Eudravigilance CT Module* e mantenersi costantemente aggiornato sulle *Good Pharmacovigilance Practice*. Negli studi clinici *no-profit*, spesso è responsabile della stesura dei *Development Safety Update Reports (DSUR)*, rapporti annuali volti a garantire che l'ente promotore stia adeguatamente monitorando e valutando l'evoluzione del profilo di sicurezza dei farmaci sperimentali oggetto di sperimentazione.

Il Farmacista Ospedaliero diviene, quindi, una figura sempre più essenziale per la sperimentazione clinica, in quanto applica la metodologia sperimentale ai diversi ambiti

dell'assistenza farmaceutica con l'obiettivo di raccogliere dati ed evidenze di *real world*, che possano essere utilizzati a livello locale, ma anche in ambito regionale e dalle Agenzie regolatorie con il fine di monitorare la sicurezza post-vendita, gli eventi avversi e partecipare alle decisioni normative.

## DIMENSIONAMENTO DEI SERVIZI DI FARMACIA OSPEDALIERA DESTINATI ALLA RICERCA



Il livello della qualità delle prestazioni offerte da un'organizzazione dipende essenzialmente dal corretto disegno dei processi, dalla pianificazione delle attività, dalla gestione efficiente delle risorse e, soprattutto, dal corretto rapporto tra volumi di attività e disponibilità di strutture, strumenti e personale. Tutti questi fattori devono coesistere per poter offrire il miglior supporto possibile ai processi correlati alla gestione del farmaco sperimentale. Essendo i volumi di attività legati alle sperimentazioni variabili ed eterogenei, non è semplice definire e garantire il corretto dimensionamento delle unità di gestione del farmaco sperimentale.

La variabilità organizzativa è uno dei principali fattori per i quali esistono pochi lavori pubblicati che provano a calcolare il carico lavorativo dei servizi correlati alla gestione del farmaco sperimentale. I carichi lavorativi dipendono dall'organizzazione e dalla distribuzione delle attività e, ad oggi, ad eccezione della responsabilità diretta della Farmacia Ospedaliera nella ricezione del farmaco sperimentale, tutte le altre attività sono affidate al *Principal Investigator* che può, seguendo le linee guida GCP, delegare ad altre figure professionali. Questo modello, per quanto flessibile, determina realtà in cui il *team* clinico gestisce integralmente tutte le fasi del lavoro ed altre in cui invece le diverse attività sono frammentate attraverso vari livelli di delega. Tale variabilità non contribuisce a creare un modello organizzativo di base con la creazione di Unità dedicate e specializzate. Questo approccio deriva principalmente dal recepimento normativo di una linea guida (GCP) senza un corredo di norme nazionali che meglio dettagliano i livelli organizzativi con cui declinare le attività specifiche. Unica eccezione riguarda al momento le strutture di fase 1 soggette ad un percorso di accreditamento specifico. Interessante da un punto di vista organizzativo e gestionale è la linea guida "*ASHP Guidelines for the Management of Investigational Drug Products*"\* nella quale viene indicata una unità organizzativa denominata *Clinical Research Pharmacy*, in seno alla Farmacia Ospedaliera, che viene finanziata attraverso dei modelli chiaramente definiti [Riquadro 1].

Essendo il Sistema Sanitario Nazionale Italiano finanziato dalla fiscalità generale, ed essendo le attività di farmacia non valorizzate su singola prestazione, ma incluse nel

concetto di gestione generale di un servizio e, quindi, non conteggiate direttamente nelle tariffe di rimborso, queste rischiano di non essere correttamente valorizzate nella sede della valutazione contrattuale generando quindi una distorsione che rischia da una parte di non produrre evidenza dell'importanza ai fini della qualità del dato e della sicurezza del ruolo della farmacia e dall'altra parte di far ricadere sulla collettività dei costi che sarebbero invece più correttamente attribuiti agli Sponsor di sperimentazione commerciale. La produzione di un listino nazionale di riferimento per la valorizzazione delle attività legate ai *trial*, comprese le attività di farmacia, potrebbe ridurre la eterogeneità nella negoziazione di studi clinici (uno dei fattori che contribuiscono alla lunghezza dei tempi di approvazione) e contemporaneamente generare flussi di finanziamento che possano contribuire a migliorare la qualità della conduzione dei *trial* in Italia. Un documento di questo tipo è ad esempio adottato in Australia in cui è definito, dall' *Independent Hospital Pricing Authority*, un valore di riferimento per le diverse attività di ricerca: *Determination of standard costs associated with conducting clinical trials in Australia Standard* (List of Clinical Trial Items; June 2015).

"This model may include:

- (1) direct cost recovery from the sponsor-investigator;
- (2) indirect funding (e.g., based on institutional overhead such as grants to conduct research);
- (3) foundation underwriting of the research;
- (4) institutions absorbing the cost of the clinical research.

Clinical research pharmacy fees should be included at an early stage during the negotiation of each clinical study budget."

#### Riquadro 1

##### Come calcolare il dimensionamento?

Innanzitutto è necessario comprendere che esiste una significativa eterogeneità nelle attività che una Farmacia Ospedaliera può condurre nell'ambito della ricerca clinica, e che, nel medesimo tempo, esiste una chiara divergenza tra il livello di servizio atteso e richiesto dalle aziende farmaceutiche ed il livello normalmente offerto dalla maggior parte dei centri ospedalieri, non solo a livello italiano.

Le aziende che sponsorizzano ricerca a scopo di profitto si dicono disposte a investire maggiori risorse in cambio di servizi più coerenti alle proprie attese e richieste, soprattutto in termini di velocità e uniformità di risposta; la capacità di rispondere positivamente a questo tipo di bisogno potrebbe determinare un miglioramento nei servizi correlati che si rifletterebbe in maniera positiva anche sulla qualità dei servizi resi nell'ambito dei *trial* accademici che hanno meno fondi a disposizione.

Gli standard Australiani suggeriscono di definire il livello di personale delle *Clinical*

*Research Pharmacy* in funzione di 4 indicatori principali [Riquadro 2] senza, tuttavia, definire dei livelli di organico in funzione dei medesimi indicatori.

"Recommended Staffing.

*The staffing structure and levels required for a clinical trials pharmacy service will be determined by four major factors:*

- the number of clinical trials undertaken at the institution;
- the complexity and phase of those clinical trials;
- and the rate at which new trials are being opened and closed;
- patient recruitment."

#### Riquadro 2

Abbiamo quindi formato un gruppo di lavoro composto dal *team* della Farmacia Ospedaliera dell'Istituto Europeo di Oncologia IRCCS di Milano per provare a calcolare il tempo effettivo necessario ad effettuare le attività di sperimentazione clinica nell'ambito della Farmacia Ospedaliera, costruendo quindi uno strumento che possa aiutare a calcolare il loro effettivo costo in termini di risorse umane e strutturali.

Tale proposta è vincolata ovviamente alla singola realtà della Farmacia Ospedaliera dello IEO, per questo non sono, quindi, riportati i valori degli indicatori interni, lo scopo del lavoro è semplicemente offrire un metodo per l'identificazione del *workload* e della conseguente necessità di risorse. In prima istanza abbiamo identificato tutte le attività correlate al farmaco, descritto quali siano in carico alla Farmacia Ospedaliera e associato un tempo necessario per ciascuna di esse. Tale tempo è stato individuato tramite misurazioni in campo e stime derivate dagli indicatori disponibili, nonché dal consenso tra gli operatori coinvolti (Tab.1).

Il tempo identificato non rappresenta il tempo necessario allo svolgimento dell'operazione in conformità ai livelli qualitativi richiesti mediamente dagli Sponsor di sperimentazione clinica, ma il tempo a disposizione per poter eseguire quelle attività nella pratica reale. I valori riportati dipendono, quindi, da un'esperienza monocentrica e dovrebbero essere validati in un contesto più ampio.

Sono stati identificati dal gruppo di lavoro alcuni indicatori di attività (per la sola parte relativa alla Farmacia Ospedaliera) con quantificazione già disponibile nei *data base* aziendali. Per ciascun indicatore di attività è stata identificata una percentuale di attribuzione sulle diverse categorie professionali coinvolte nel processo ad eccezione della figura medica (le figure professionali si limitano a quelle che lavorano in farmacia o in stretta collaborazione sui processi di gestione del farmaco). Nella **Tabella 2** si riportano gli indicatori e le categorie professionali identificate con la relativa ripartizione percentuale del tempo. Tale definizione di attribuzione è organizzazione-specifica.

Tabella 1

Attività	Tempo	U.M.
Tempo medio per valutazione di un trial in attivazione profit o no-profit esterno	120	Minuti/studio
Tempo medio per valutazione di un trial in attivazione profit o no-profit esterno	120	Minuti/studio
Tempo medio per gestione di deviazioni/dichiarazioni per sperimentazione per studio/anno	60	Minuti/studio
Tempo medio per completare le operazioni di ricezione	25	Minuti/ricezione
Tempo medio per dispensazione	15	Minuti/dispensazione
Tempo medio per preparazione tecnico diluitore	30	Minuti/preparato
Tempo medio per tecnico supporto	10	Minuti/preparato
Tempo medio di registrazione/assegnazione con sistema IXRS	5	Minuti/registrazione
Tempo medio di compilazione e-CRF/anno/studio	600	Minuti/studio per anno
Tempo medio per preparazione monitoraggio	180	Minuti/evento
Tempo medio per preparazione audit	600	Minuti/evento
Tempo medio per seguire attività di auditing o monitoraggio	120	Minuti/evento
Tempo per registrazione SUSAR, SAR, preparazione DSUR/anno	1800	Minuti/studio per anno
Tempo medio per confezionamento/etichettatura (minuti medi per studio/anno)	120	Minuti/studio per anno
Tempo medio per logistica no-profit mono (aggiuntivo in minuti/studio/anno)	45	Minuti/studio per anno
Tempo medio per logistica no-profit multi (aggiuntivo in minuti/studio/anno)	1200	Minuti/studio per anno

Tabella 2

Indicatore di attività	Q.tà	U.M.	Ripartizione percentuale del tempo per figura professionale						
			Farmacista	Tecnico sanitario	Data manager	Infermiere	Amministrativo	Magazziniere	Totale
Numero di studi approvati/anno (esclusi quelli come promotore)	30	Numero	100%	0%	0%	0%	0%	0%	100%
Numero di studi approvati/anno come promotore	100	Numero	100%	0%	0%	0%	0%	0%	100%
Numero di studi farmacologici aperti al trattamento	921	Numero	20%	80%	0%	0%	0%	0%	100%
Numero di ricezioni/anno	78	Numero	20%	0%	80%	0%	0%	0%	100%
% che richiede registrazione IXRS	2500	Percentuale	15%	85%	0%	0%	0%	0%	100%
Numero di preparazioni/anno	39	Numero	20%	0%	80%	0%	0%	0%	100%
% che richiede registrazione IXRS	3200	Percentuale	50%	0%	0%	50%	0%	0%	100%
Numero di dispensazioni/anno	45	Numero	20%	0%	80%	0%	0%	0%	100%
% di studi che richiedono registrazioni IXRS	10	Percentuale	40%	0%	60%	0%	0%	0%	100%
Numero di studi che richiedono e-CRF farmacia	500	Numero	70%	30%	0%	0%	0%	0%	100%
Numero di monitoraggi/anno	5	Numero	60%	20%	20%	0%	0%	0%	100%
Numero di audit/anno	5	Numero	100%	0%	0%	0%	0%	0%	100%
Attività di farmacovigilanza (numero di studi no-profit come promotore)	20	Numero	100%	0%	0%	0%	0%	0%	100%
Numero di studi con attività di confezionamento/etichettatura (art8)	16	Numero	50%	50%	0%	0%	0%	0%	100%
Attività di preparazione galenica centralizzata art 15 (quantificazione per progetto in ore/anno)	3	Numero	70%	30%	0%	0%	0%	0%	100%
Numero di studi con gestione logistica monocentrica (numero di studi no-profit come promotore)	2	Numero	70%	30%	0%	0%	0%	0%	100%
Numero di studi con gestione logistica multicentrica (numero di studi no-profit come promotore)	0	minuti/anno	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Altro	0		0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

I valori quantitativi degli indicatori sono stati stimati simulando una realtà con 100 trial farmacologici attivi, rappresentando, quindi, una stima teorica e non effettiva. Sulla base degli indicatori e del tempo identificato per le singole attività rappresentate dagli indicatori stessi è possibile stimare un tempo necessario per adempiere ai principali ruoli definiti e, sulla base di questi, ripartiti sulle diverse categorie professionali in maniera coerente a quanto definito nella suddivisione percentuale di cui alla Tabella 2, è possibile stimare in ore/uomo per anno i fabbisogni di personale per singola categoria professionale (Tab.3).

Tali valori devono poi essere aggiustati sulla base di opportuni aggiustamenti organizzativi quali quelli riportati in Tabella 4.

Tabella 3

Indicatore di attività	Q.tà	U.M.	Ripartizione percentuale del tempo per figura professionale						
			Farmacista	Tecnico sanitario	Data manager	Infermiere	Amministrativo	Magazziniere	Totale
Numero di studi approvati/anno (esclusi quelli come promotore)	30	Numero	100%	0%	0%	0%	0%	0%	100%
Numero di studi approvati/anno come promotore	100	Numero	100%	0%	0%	0%	0%	0%	100%
Numero di studi farmacologici aperti al trattamento	921	Numero	20%	80%	0%	0%	0%	0%	100%
Numero di ricezioni/anno	78	Numero	20%	0%	80%	0%	0%	0%	100%
% che richiede registrazione IXRS	2500	Percentuale	15%	85%	0%	0%	0%	0%	100%
Numero di preparazioni/anno	39	Numero	20%	0%	80%	0%	0%	0%	100%
% che richiede registrazione IXRS	3200	Percentuale	50%	0%	0%	50%	0%	0%	100%
Numero di dispensazioni/anno	45	Numero	20%	0%	80%	0%	0%	0%	100%
% di studi che richiedono registrazioni IXRS	10	Percentuale	40%	0%	60%	0%	0%	0%	100%
Numero di studi che richiedono e-CRF farmacia	500	Numero	70%	30%	0%	0%	0%	0%	100%
Numero di monitoraggi/anno	5	Numero	60%	20%	20%	0%	0%	0%	100%
Numero di audit/anno	5	Numero	100%	0%	0%	0%	0%	0%	100%
Attività di farmacovigilanza (numero di studi no-profit come promotore)	20	Numero	100%	0%	0%	0%	0%	0%	100%
Numero di studi con attività di confezionamento/etichettatura (art8)	16	Numero	50%	50%	0%	0%	0%	0%	100%
Attività di preparazione galenica centralizzata art 15 (quantificazione per progetto in ore/anno)	3	Numero	70%	30%	0%	0%	0%	0%	100%
Numero di studi con gestione logistica monocentrica (numero di studi no-profit come promotore)	2	Numero	70%	30%	0%	0%	0%	0%	100%
Numero di studi con gestione logistica multicentrica (numero di studi no-profit come promotore)	0	minuti/anno	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Altro	0		0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Tabella 4

<b>Aggiustamento per livello di servizio</b>
necessità di doppio controllo (due risorse contemporaneamente presenti)
orari di apertura/presidio di aree
back up e copertura ferie e malattia

Dividendo il numero di ore/uomo necessarie per le ore/uomo annuali secondo CCNL, adottando sistemi di ottimizzazione ed efficientamento e riconducendo il lavoro a soli farmacisti e tecnici sanitari, normalmente già presenti negli staff di farmacia, si ottiene che il personale minimo per la gestione di una Farmacia sperimentale di un centro con 100 *trial* farmacologici attivi sarebbe di 3 farmacisti e 2 tecnici sanitari. Lo spazio di immagazzinamento necessario può essere calcolato in funzione dei mq di scaffalatura necessaria per la corretta ed ordinata organizzazione dei farmaci in funzione delle specifiche di conservazione.

Il gruppo di lavoro in base all'occupazione degli spazi attuali ed in base alle esperienze pregresse ha stimato uno spazio minimo per 100 *trial* farmacologici attivi al trattamento:

- ◆ 50mq di scaffalatura in magazzino a temperatura ambiente ( $15^{\circ}\text{C} \leq T \leq 25^{\circ}\text{C}$ );
- ◆ 25mq di scaffalature a temperatura  $2^{\circ}\text{C} \leq T \leq 8^{\circ}\text{C}$ ;
- ◆ 1 freezer ( $-20^{\circ}\text{C}$ );
- ◆ 1 ultra freezer ( $-80^{\circ}\text{C}$ ).

L'identificazione di indicatori di attività (quantitativi e qualitativi), la definizione delle mansioni e dei livelli di servizio rappresentano il primo passo per adottare un metodo nel dimensionamento delle risorse. Fino a quando non vi sarà una standardizzazione delle attività proprie delle singole figure professionali con l'attribuzione di responsabilità chiare e la strutturazione di un flusso contabile che unisca la richiesta di una prestazione alla sua rendicontazione, non sarà possibile colmare il *gap* prestazionale oggi esistente tra la qualità attesa e la prestazione erogata. Questo vale maggiormente per le prestazioni che non hanno una valorizzazione ed una rendicontazione propria come quelle erogate dalle Divisione di Farmacia Ospedaliera. Autorità regolatorie, erogatori di prestazioni sanitarie e promotori di sperimentazione clinica, dovrebbero collaborare al fine di determinare sia livelli minimi qualitativi e prestazionali che gli erogatori di prestazioni devono rispettare, ma anche remunerazioni adeguate a finanziare tali requisiti.

#### BIBLIOGRAFIA

- American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines for the management of investigational drug products. *Am J Health-Syst Pharm.* 2018; 75:561-73.
- Standard of practice in clinical trials for pharmacy services. Peter Slobodian, June Challen, B., Michael Ching, Eugenia Hong, Jasminka Nikolajevic-Sarunac, Brenda Shum, Claire Vosk, and Courtney Munro. DRAFT prepared 3.06.2019. Property of The Society of Hospital Pharmacists Australia.
- Rough SS, McDaniel M, Rinehart JR. Effective use of workload and productivity monitoring tools in health system pharmacy, part 1. *Am J Health-Syst Pharm.* 2010; 67:300-11.
- 7. Rough SS, McDaniel M, Rinehart JR. Effective use of workload and productivity monitoring tools in health system pharmacy, part 2. *Am J Health-Syst Pharm.* 2010; 67:380-8.
- Independent Hospital Pricing Authority. Determination of standard costs associated with 771 conducting clinical trials in Australia-Standard List of Clinical Trial Items. In: Independent 772 Hospital Pricing Authority, editor.; 2015.
- Gehring M, Taylor RS, Mellody M, Casteels B, Piazzini A, Gensini G, et al. (2013). Factors influencing clinical trial site selection in Europe: the Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (the SAT EU Study). *BMJ Open* 3: e002957.
- Dombernowsky T, Haedersdal M, Lassen U, Thomsen SF. Clinical trial allocation in multinational pharmaceutical companies - a qualitative study on influential factors. *Pharma Res Per*, 5( 3), 2017, e00317, doi: 10.1002/prp2.317.
- Gehring M, Jommi C, Tarricone R, Cirenei M, Ambrosio G. (2015). Towards a More Competitive Italy in Clinical Research: The Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (The SAT-EU Study TM). *Epidemiology Biostatistics and Public Health.* 12. 1-9. 10.2427/10246.



## Dichiarazione di Smaltimento dei Farmaci per uso Sperimentale

Con la presente si dichiara che il farmaco sperimentale viene smaltito dalla Divisione di Farmacia Ospedaliera, in appositi Alibox, rispettando le indicazioni riportate nel Regolamento Interno DSA.RE.XXXX vigente e in ottemperanza alle norme applicabili.

Numero di protocollo:

Data di avvio alla distruzione: \_\_/\_\_/20\_\_

Materiale avviato a distruzione				
Descrizione Farmaco	Quantità	Lotto	Scadenza	Numero seriale (se applicabile)

La Ditta esterna che si occupa del ritiro e distruzione dei rifiuti è:

[inserire Ragione Sociale dell'azienda incaricata]

Divisione di Farmacia

ACKNOWLEDGEMENT OF RECEIPT (no profit) - Trial: \_\_\_\_\_  
TRIAL TITLE: \_\_\_\_\_

### Section 1 (Hospital Pharmacy - European Institute of Oncology)

#### Shipment Content

Drug	Batch Number	Expiry Date	ID Number (if applicable)	Quantity

	Name	Signature	Date
Prepared by			
Checked by			

### Section 2 (Hospital Pharmacy - Receiver)

Are drugs arrived in good condition?

- Yes  
 No (provide adjunctive informations)

Adjunctive info:

	Name	Signature	Date
Received by			

Please e-mil this form to e-mail@dominio.it as soon as possible after the receipt of the shipment.  
Phone contact number +39-XXXXXXX

## ACRONIMI

---

AIC: Autorizzazione all'Immissione in Commercio  
AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco  
AFI: Associazione Farmaceutici Industria  
ALCOA: Attributable Legible Contemporaneous Complete and Consistent Original Accurate  
CAPA: Corrective and Preventive Action  
CE: Comitato Etico  
CCNL: Contratto Collettivo Nazionale del Lavoro  
CRA: Clinical Research Associate  
CRC: Clinical Data Manager  
CRO: Contract Research Organization  
CTQT: Clinical Trial Quality Team  
DSUR: Development Safety Update Reports  
EMA: European Medicines Agency  
EER: Elenco Europeo Rifiuti  
FDA: Food and Drug Administration  
FIR: Formulario di Identificazione dei Rifiuti  
FUI: Farmacopea Ufficiale Italiana  
GCP: Good Clinical Practice  
GDP: Good Distribution Practice  
GMP: Good Manufacturing Practice  
ICH: International Conference on Harmonisation  
IEC: Independent Ethics Committee  
IMP: Investigational Medicinal Products

IRB: Institutional Review Board  
IRCCS: Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico  
ISF: Investigator's Site File  
IXRS: Interactive Web Response System  
IVRS: Interactive Voice Response System  
MD: Doctor of Medicine  
MRA: Accordo di Mutuo Riconoscimento  
MUD: Modello Unico di Dichiarazione ambientale  
NIMP: Non-Investigational Medicinal Products  
NEJM: New England Journal of Medicine  
OsSC: Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali  
PCN: Packaging Control Number  
PeIMPs: Products Equivalent to the IMPs  
PI: Principal Investigator  
POS: Procedure Operative Standard  
ReTNIMPs: Regardless to Trial NIMP  
SOP: Standard Operating Procedure  
TMF: Trial Master File  
TUA: Testo Unico sull'Ambiente  
UE: Unione Europea  
UFA: Unità Farmaci Antitumorali  
UMaCa: Unità Manipolazione Chemioterapici Antitumorali  
UPS: Uninterrupted Power System  
WHO: World Health Organization

FINITO DI STAMPARE  
NEL MESE DI MARZO 2021  
PRESSO EVERPRINT - CARUGATE (MI)

