



SIFO - Società Italiana di Farmacia
Ospedaliera e dei servizi farmaceutici
delle aziende sanitarie

Il Sussidiario dello Specializzando: vademecum alla formazione specialistica in Farmacia Ospedaliera

**TOMO 2: Linguaggio, Comunicazione e Strumenti
del Farmacista Ospedaliero**

A cura dell'AREA GIOVANI SIFO Quadriennio 2020-2024

70 anni al fianco del farmacista 70 anni al fianco del farmacista

innovazione **S**cientifica
costante **I**nformazione
alta **F**ormazione
Obiettivi ambiziosi

PREFAZIONE ALLA SECONDA EDIZIONE

A Cura Del Presidente SIFO

Questo saggio è nato dall'esigenza di rivedere e ripresentare la teoria, alla luce di un'aggiornata prospettiva legislativa.

L'opera viene ad occupare un preciso spazio nel panorama editoriale scientifico costituendo per lo studente una importante base didattica, e per gli specializzandi vuole essere una base precisa e completa di riferimento.

Fin dalla prima edizione di questo libro, temi quali la sicurezza delle terapie farmacologiche, la carenza dei medicinali e la sperimentazione clinica sono stati affrontati come argomenti che caratterizzano l'evoluzione della figura professionale del farmacista ospedaliero. La pratica della Sanità Pubblica risponde a delle priorità che sono in continuo cambiamento e a problemi che non possono essere previsti. Il Sussidiario offre chiare indicazioni per personalizzare al massimo il percorso di apprendimento così da aiutare inizialmente lo studente in formazione specialistica.

Questa edizione, è frutto di un attento lavoro di correzione, aggiornamento e integrazione, che ha tenuto conto dei suggerimenti delle nuove linee guida e delle rinnovate modalità concorsuali, per rendere l'opera sempre più rispondente alle esigenze di quanti si apprestino ad affrontare la seconda fase della loro formazione professionale o l'approccio ai concorsi pubblici per dirigenti sanitari.

Abbiamo incoraggiato i colleghi dell'AREA GIOVANI a perseguire la stesura del secondo TOMO ed individuare, tematiche che aiutano a migliorare l'attività quotidiana. La complessa mission del Farmacista Ospedaliero lo rende, attualmente, parte attiva del processo assistenziale, garantendo prestazioni e informazioni atte ad assicurare interventi terapeutici efficaci, sicuri ed economicamente compatibili. In particolare il secondo tomo vede la descrizione del ruolo del Farmacista di Ricerca, con l'introduzione di alcuni principi importanti nella sperimentazione clinica italiana: standardizzazione uniformità, semplificazione amministrativa, certezza dei tempi garanzia di qualità e necessità di partecipazione di pazienti consapevoli, alla luce dei decreti firmati dal Ministro della Salute il 30 gennaio 2023.

I principali temi affrontati comprendono: responsabilità collettiva, con un ruolo importante nel proteggere e promuovere la salute dei cittadini mediante l'attività di counselling; concetti di economia sanitaria; approcci multidisciplinari nella riconciliazione farmacologica.

Il programma di studio schematico sarà un supporto allo studente per svolgere e gestire in modo autonomo le problematiche relative all'impostazione e gestione del lavoro ad esempio la temporanea irreperibilità di un farmaco, importante criticità per le strutture ospedaliere e territoriali del Servizio Sanitario Nazionale poiché è messa a rischio la continuità della presa in carico del paziente.

La speranza è che la lettura di questo testo offra al lettore un quadro professionale il più possibile chiaro e comprensibile, al solo fine di rispondere meglio ai nuovi bisogni formativi.

Dr. Arturo Cavaliere

Presidente SIFO QUADRIENNIO 2020-2024

Introduzione

Un libro, quando viene pubblicato, ha un destino autonomo, che prescinde dalle intenzioni del suo autore. Consapevole di ciò, aspettavamo le reazioni degli studenti per concordare, con il Consiglio Direttivo SIFO, una seconda edizione del sussidiario. Gli incoraggiamenti ricevuti, dopo la pubblicazione del primo tomo, ci hanno permesso di preparare l'aggiornamento del volume.

Nella sistematica quotidiana l'applicazione dei principi base ha consentito di accostarci, il più adeguatamente possibile, alle necessità e alle aspettative dello studente in Farmacia Ospedaliera.

La seconda edizione del "Sussidiario dello Specializzando: vademecum alla formazione specialistica in Farmacia Ospedaliera- TOMO 2: Linguaggio, Comunicazione e Strumenti del Farmacista Ospedaliero" riflette così l'attuale "stato dell'arte", una personale testimonianza del nostro mestiere.

Nel secondo tomo, il lettore vi troverà l'applicazione "in vivo" dei principi esposti nella prima parte: dalla gestione del Governo clinico con l'introduzione della figura del Farmacista Clinico o di Reparto coinvolto nell'attività di ricognizione e riconciliazione farmacologica, alla gestione delle Sperimentazioni cliniche; dall'abilità del farmacista ospedaliero ad affiancare le altre figure professionali preposte alla presa in carico del paziente, con l'attività di counselling. All'adozione di metodiche di *economia sanitaria* che mirabilmente si sposano con i canoni "classici" della farmaceutica.

Queste pagine nascono dall'esperienza degli ultimi anni ed organizzano, con taglio più meditato, le lezioni universitarie. Come in un corso d'acqua, si rinviene nel testo un inizio ed una fine, forse una traccia. Non vi è, però, alcunché di fisso ed immutabile, giacché il "Sussidiario" è aperto alle necessarie integrazioni ed agli aggiustamenti che i frenetici avvicendamenti (normativi e giurisprudenziali) imporranno sin dal giorno successivo a quello della pubblicazione.

Un cantiere aperto, si può dire, da far vivere sia sul campo che nelle aule universitarie, in cui gli studenti hanno un ruolo attivo nel lavoro di ricostruzione del sistema.

Non pretende di essere un compendio enciclopedico di legislazione farmaceutica o di economia sanitaria: esistono opere molto valide complete, né abbiamo la presunzione di erigere un oraziano "Exegi monumentum aere perennius". Al contrario, si propone quasi come "manuale di istruzioni" o, se vogliamo adottare la fortunata formula anglosassone, di "How I Do It": un personale approccio a pratiche quotidiane emblematiche, rappresentative delle problematiche che più frequentemente il farmacista ospedaliero si trova ad affrontare nell'attività routinaria.

Rimane conservata la struttura agile, snella, di facile lettura e comprensione immediata. Proprio per questo l'approccio è focalizzato sullo stimolare il ragionamento pratico ed al suo interno non si troverà un gergo tecnico esasperato, dimostrazioni e formule fini a se stesse.

Il volume è completato da un'appendice significativa dal titolo "L'ARTE E LA SCIENZA DEL COMUNICARE: IL COUNSELLING" e dalle pagine del "Quaderno dei compiti", raccolta di domande per la preparazione ai concorsi garantendo un percorso coeso e graduale, perfettamente integrato.

Pagine e argomenti del secondo tomo sono stati discussi con Il Presidente SIFO, dr. Arturo Cavaliere, il Consiglio Direttivo SIFO ed i Coordinatori delle Aree scientifiche coordinati dalla Dr.ssa Omodeo Salè, i quali vivamente ringrazio per volere rendere disponibile questo testo al lettore.

Dr.ssa Chiara Lamesta

COORDINATORE AREA GIOVANI QUADRIENNIO 2020-2024

A cura dell'AREA GIOVANI SIFO

Responsabile del progetto: Dott.ssa Chiara Lamesta, Coordinatore Area Giovani Quadriennio 2020-2024

Revisione a cura di :

- Presidente SIFO Quadriennio 2020-2024 Dr. Arturo Cavaliere
- Direttore CURF - Comitato Scientifico Unico di Ricerca e Formazione Quadriennio 2020-2024, Dr.ssa Emanuela Omodeo Salè
- Componente società SiMEN (Società italiana di Medicina Narrativa) Dr.ssa Maria Ernestina Faggiano (membro Consiglio Direttivo SIFO Quadriennio 2020-2024)
- Area scientifico-culturale SIFO LEGISLAZIONE FARMACEUTICA OSPEDALE E TERRITORIO (in ordine alfabetico): Dr. Baldo Paolo, Dr. Bernardini Francesco, Dr. Blandini Giovanni, Dr.ssa Borino Carmela Rosa, Dr.ssa Drago Valentina, Dr.ssa Hasa Claudia, Dr.ssa Magnani Lorella, Dr.ssa Peverini Manola, Dr. Renzetti Alessandro, Dr. Zovi Andrea e Dr. Marinozzi Andrea (Coordinatore dell'Area - Quadriennio 2020-2024).
- Coordinatore Area scientifico-culturale SIFO Informazione Scientifica, Counselling e Farmacia narrativa Quadriennio 2020-2024, Dr.ssa Daniela Scala
- Coordinatore Area scientifico-culturale SIFO Sperimentazione clinica: farmaci, dispositivi medici e altre tecnologie Quadriennio 2020-2024, Dr. Giacomo Polito

Dati aggiornati a Maggio 2023.

La versione PDF del presente “Il Sussidiario dello Specializzando: vademecum alla formazione specialistica in Farmacia Ospedaliera TOMO 2” è gratuitamente scaricabile dalla sezione Area Giovani del sito SIFOWEB <https://www.sifoweb.it/area-giovani>

CAPITOLO 1. APPROFONDIMENTI SULLA RACCOMANDAZIONE PER LA RICONCILIAZIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA (pag. 1-24)

Autori : Dr.ssa Chiara DellaCostanza*, Dr.ssa Domenica Cambareri*, Dr. Giovanni DiNardo*, Dr.ssa Maria Sole Giurin*

*AREA GIOVANI SIFO

1.1. Aderenza alla terapia

1.1.1. Ruolo del farmacista

1.1.2. Identificazione dei fattori di rischio della mancata aderenza e strategie di intervento

1.1.3. Farmacoutilizzazione

1.2 Raccomandazione numero 17

1.2.1 Fase di ricognizione della terapia farmacologica

1.2.2 Fase di riconciliazione della terapia farmacologica

1.2.3 Transizione di cura: l'importanza della riconciliazione nella prevenzione degli errori in terapia nonché sulla farmacovigilanza attiva

1.2.4 La comunicazione

1.2.5 Le interazioni farmacologiche

1.3 Approccio pratico-operativo PNRR Missione 6 salute: "telemedicina per un miglior supporto del paziente cronico"

CAPITOLO 2. CARENZE DEI MEDICINALI E GESTIONE FARMACI ESTERI (pag.25-58)

Autori : Dr.ssa Chiara Lamesta*, Dr.ssa Silvia Berlinghini*, Dr.ssa Ylenia Cau*, Dr.ssa Mariagiovanna DelPizzo*, Dr. Raffaele Petti**, Dr. Filippo Urso ***, Dr.ssa Paola Volpi****

*AREA GIOVANI SIFO

** Progetto DruGhost SIFO-AIFA, Redazione Sifoweb

*** Coordinatore Progetto DruGhost SIFO-AIFA

**** Scuola Di Specializzazione In Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi di Parma

2.1 Concetti base di carenze e indisponibilità di medicinali

2.2 Strategie regolatorie sulla gestione delle carenze in Europa

2.3 La gestione delle carenze dei medicinali

2.4 Portale Drughost AIFA-SIFO

2.5 Modalità operative per l'importazione di farmaci dall'estero

CAPITOLO 3. SPERIMENTAZIONI CLINICHE (pag.59-92)

Autori : Dr. Carlo Crespini*, Dr.ssa Denise Bazzani*, Dr.ssa Ester Belvedere*, Dr.ssa Angela Davino*, Dr.ssa Alessandra Salierno*, Dr.ssa Assunta Staiano*

*AREA GIOVANI SIFO

3.1 La rilevanza della ricerca clinica

3.3 Aggiornamenti sulla normativa delle sperimentazioni cliniche farmacologiche

3.3 RUOLO DEGLI ATTORI DELLA SPERIMENTAZIONE: PI, CRO, SPONSOR, FARMACISTA OSPEDALIERO

3.4 La gestione del farmaco sperimentale

3.5 Aggiornamenti sulla normativa delle sperimentazioni cliniche con Dispositivo Medico

3.6 Feasibility assessment: visite di selezione dei centri e caratteristiche del centro sperimentale

3.7 Monitoraggio 1: visita di inizio studio (SIV) e source document guidel

3.8 Monitoraggio 2: Periodic monitoring visit

3.9 La Farmacovigilanza nell'ambito della sperimentazione clinica

3.10 Il Farmacista di Ricerca e il Farmacista Ricercatore

CAPITOLO 4. PILLOLE DI FARMACOECONOMIA (pag.93-113)

Autori : Dr. Cataldo Procacci*, Dr.ssa Francesca DeCannas**

*Dirigente Farmacista -Dipartimento Farmaceutico ASL BAT

** AREA GIOVANI SIFO

4.1 La spesa per farmaci e le applicazioni della farmacoconomia

4.2 La valutazione economica in sanità

4.3 Analisi dei costi

4.4 LA SCELTA DELLA TECNICA DI VALUTAZIONE ECONOMICA

4.4.1 Analisi costo-efficacia

4.4.2 Analisi costo-utilità

4.4.3 Analisi costo-beneficio

4.4.4 Analisi Minimizzazione Costi

4.4.5 Budget Impact Analysis

4.4.6 QALY - Criticità di utilizzo e dell'analisi costo-utilità

4.5 Valutazione dell'innovazione e rimborsabilità delle terapie in Italia

4.6 Le valutazioni farmacoeconomiche e il nuovo dossier P&R AIFA

4.7 Health Technology Assessment (HTA)

CAPITOLO 5. AGGIORNAMENTO DISPOSITIVO-VIGILANZA (pag.114-117)

Autori : Dr.ssa Chiara Lamesta *, Dr.ssa Paola Volpi**

*AREA GIOVANI SIFO

** Scuola Di Specializzazione In Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi di Parma

A. Appendice:" L'ARTE E LA SCIENZA DEL COMUNICARE: IL COUNSELLING"

B. Appendice:" Quaderno dei compiti"

1. APPROFONDIMENTI SULLA RACCOMANDAZIONE PER LA RICONCILIAZIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA

1.1 Aderenza alla terapia

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità l'aderenza terapeutica è definibile come "il grado di effettiva coincidenza tra il comportamento individuale del paziente e le prescrizioni terapeutiche ricevute dal medico"¹. L'aderenza è un'importante modificatore dell'efficacia del sistema sanitario; è un processo dinamico e multidimensionale: è simultaneamente influenzata da fattori sociali/culturali, economici ed ambientali, da fattori correlati alla condizione clinica (malattia e gravità, comorbidità, disabilità, efficacia del trattamento), alla terapia farmacologica (complessità del regime terapeutico, durata, frequenza di somministrazione, effetti collaterali), al paziente (grado di conoscenza della malattia e del trattamento, convinzioni/valori e aspettative, percezione del rischio, fiducia nel team, stress, abuso di alcool/droghe, età e genere, dimenticanza) al team sanitario (qualità della relazione e comunicazione medico-paziente, tempo dedicato all'informazione ed educazione all'autogestione, tempo dedicato alla valutazione dell'aderenza durante il follow-up, strumenti di valutazione dell'aderenza). L'aderenza richiede un approccio multidisciplinare.

Una buona aderenza ai farmaci è correlata a risultati positivi per la salute, tuttavia si stima che tra il 20% e il 50% dei pazienti nei paesi sviluppati possa non aderire ai farmaci¹. La non aderenza è associata ad una potenziale progressione della malattia, fallimento terapeutico e ricovero in ospedale; inoltre, l'impatto della scarsa aderenza aumenta con il crescere dell'onere della malattia cronica. Uno studio statunitense, ad esempio, ha rilevato che il 33-69% dei ricoveri ospedalieri correlati ai farmaci può essere dovuto ad una scarsa aderenza ai farmaci². La mancata aderenza ai farmaci è un onere economico in tutto il mondo e si stima che il costo annuale sia di 100 miliardi di dollari solo negli Stati Uniti³.

1.1.1 Ruolo del farmacista

Il farmacista ospedaliero è il fulcro nel nuovo assetto distributivo. Se è stato assunto inizialmente il ruolo più "tradizionale" di dispensatore e di *counselling* in merito all'assunzione e alla manipolazione dei farmaci, nel corso di questo ventennio si è assistito ad una vera e propria evoluzione di ruolo e

competenze del farmacista ospedaliero che si sono connotate in modo sempre più specifico e che hanno dato l'opportunità di far emergere un ulteriore potenziale di sviluppo della figura professionale. Un aspetto importante ed impegnativo dell'assistenza ospedaliera è la riconciliazione dei farmaci che riduce gli errori terapeutici e i conseguenti danni ai pazienti durante la fase di transizione dell'assistenza. Secondo le raccomandazioni internazionali, gli ospedali dovrebbero utilizzare la riconciliazione dei farmaci per prevenire errori terapeutici e migliorare la sicurezza dei pazienti. La riconciliazione dei farmaci è il processo sistematico con cui ottenere un elenco accurato di tutti i farmaci che un paziente sta attualmente assumendo. Questo elenco deve essere confrontato con quello dei farmaci prescritti da un clinico al momento del ricovero, del trasferimento o della dimissione, al fine di fornire la terapia corretta. (Ceschi A et al, 2021)

I farmacisti ospedalieri rappresentano una componente chiave del team multidisciplinare nell'ottica di una assistenza sanitaria incentrata direttamente sul paziente quando erogata come servizio clinico di base. Le attività cliniche spesso includono la riconciliazione dei farmaci nei punti di transizione delle cure, la *medicine review* della gestione dei farmaci per i pazienti ricoverati, la fornitura di informazioni sui farmaci ad altri operatori sanitari, l'identificazione e la segnalazione di reazioni avverse (ADRs), counselling al paziente, nonché altri compiti per garantire l'uso sicuro ed efficace dei medicinali.

1.1.2 Identificazione dei fattori di rischio della mancata aderenza e strategie di intervento

Gli errori nel processo di assunzione dei farmaci sono tra le cause più comuni di morbilità e mortalità intraospedaliera: possono verificarsi discrepanze farmacologiche non intenzionali (es. omissioni, duplicazioni ed errori di dosaggio) durante le transizioni delle cure e, se non identificate e risolte, possono portare al rischio di danni correlati ai farmaci, con un impatto negativo sulla qualità e sulla sicurezza dell'assistenza.

E' necessario uno sforzo intenso per migliorare l'aderenza dei pazienti alla loro farmacoterapia: ciò si traduce in una riduzione complessiva dei costi medici, nonostante tali miglioramenti portino comunque ad un aumento della spesa. Gli interventi di riduzione dei costi spesso includono la sospensione dei farmaci non necessari, il passaggio a terapie meno costose o la modifica della via di somministrazione. La terapia farmacologica gestita dal farmacista ospedaliero è stata associata a una riduzione degli errori terapeutici, delle reazioni avverse, della mortalità ⁴ Il farmacista in reparto, infatti, può svolgere un ruolo importante per risolvere i problemi di aderenza, che sappiamo interessare molti pazienti specialmente negli ambiti più critici, ad esempio in onco-ematologia.

Al fine di prevenire reazioni avverse, Il farmacista, come membro di un team multidisciplinare, può pertanto giocare un ruolo attraverso diverse attività ⁵:

- **Educazione del paziente** - consigliare al paziente come assumere al meglio i farmaci al fine di massimizzare i benefici riducendo al minimo gli effetti collaterali;
- **Redazione di schede di monitoraggio** ad hoc per ogni farmaco (per es. glicemia, peso corporeo e comparsa di effetti extrapiramidali nel caso degli antipsicotici atipici)
- **Follow-up**: lavorare con il paziente per assicurarsi che i progressi e il recupero vengano raggiunti in base all'obiettivo prestabilito;
- **Valutazione critica della terapia**: attraverso la revisione della letteratura scientifica al fine di proporre la terapia più indicata per singolo paziente o gruppi di pazienti con caratteristiche simili nella prospettiva della “farmacoterapia personalizzata”;
- **Analisi della polifarmacia e delle interazioni farmaco-farmaco**;
- **Valutazione del piano di trattamento** al fine di risolvere eventuali problemi correlati ai farmaci (es. frantumabilità delle forme farmaceutiche solide, palatabilità delle forme farmaceutiche liquide, stabilità e compatibilità chimico - fisica dei farmaci, proporre un monitoraggio clinico per evitare comparsa di reazioni avverse (ADR), preparare documenti informativi sui farmaci per informare il paziente sulla corretta gestione della terapia)

1.1.3 Farmacoutilizzazione

La farmacoutilizzazione è caratterizzata da un insieme di metodi analitici e descrittivi per la quantificazione, comprensione e valutazione dei processi di prescrizione, dispensazione e consumo dei farmaci nonché testare gli interventi per migliorare la qualità di questi processi. Gli studi osservazionali sono uno strumento importante per realizzare analisi di farmacoutilizzazione che hanno come obiettivi principali la descrizione dei livelli di aderenza e persistenza al trattamento. Queste analisi pongono le basi per eseguire analisi di efficacia in Real Life e rappresentano un ponte di collegamento tra i farmacisti ed i clinici.

A tal proposito si riportano 4 esempi pratici che descrivono quanto detto in precedenza.

1. Analisi di farmacoutilizzazione: Patient Adherence and Persistence with Imatinib, Nilotinib, Dasatinib in Clinical Practice (PloS one. 2013; 8(2): e56813)
2. Analisi di efficacia in Real-Life monocentrica: Medication Adherence to Tyrosine Kinase Inhibitors: 2-Year Analysis of Medication Adherence to Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia and Correlation with the Depth of Molecular Response (Acta Haematol. 2016;136 (1): 45-51)
3. Analisi di efficacia in Real-Life multicentrica: Adherence, persistence and efficacy of dasatinib and nilotinib in the treatment of patients resistant or intolerant to imatinib with chronic myeloid leukemia in chronic phase: an Italian multicenter study over two years in real life (Current medical research and opinion. 2021; 37(3): 477- 81)

4. Progetti di Patient management: Using a treatment diary to improve the medication adherence in patients with chronic myeloid leukaemia (Journal of oncology pharmacy practice: official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. 2019; 25(5): 1035-41)

Nel primo lavoro è stata condotta un'analisi di farmacoutilizzazione con lo scopo di descrivere l'aderenza e la persistenza ad un anno nei pazienti affetti da Leucemia Mieloide Cronica (LMC) in trattamento con Imatinib, Dasatinib e Nilotinib. La coorte di pazienti analizzata è stata di 102 la maggior parte in trattamento con Imatinib, 63. In questo studio è stata descritta la metodica di analisi del calcolo dell'aderenza come rapporto tra la *Received Daily Dose* (RDD) e la *Prescribed Daily Dose* (PDD). La RDD è la dose dispensata e, verosimilmente, assunta dal paziente ed è calcolata come rapporto tra la dose totale dispensata e l'intervallo in giorni tra le due dispensazioni consecutive. La PDD rappresenta la posologia così come indicata dal clinico e, soprattutto per alcune patologie come quelle onco-ematologiche, può differire dalla *Defined Daily Dose* (DDD). L'uso della PDD minimizza l'errore di valutazione nel calcolo dell'aderenza quando questa differisce dalla DDD. Questo primo lavoro in ambito ematologico, condotto da soli farmacisti, ha descritto livelli di aderenza 0,83, 0,85 e 0,93 rispettivamente per imatinib, dasatinib e nilotinib e una media di persistenza ad un anno del 85% per tutti e tre i farmaci in studio.

Nel secondo lavoro, grazie al coinvolgimento dei clinici-ematologici dell'ospedale di Pescara, è stata studiata la correlazione tra i livelli di aderenza e l'efficacia in *Real Life* così come descritta dal trascritto BCR-Abl nei pazienti affetti da LMC in trattamento con imatinib a due anni. In questo è stata dimostrata la correlazione tra aderenza ed efficacia terapeutica descrivendo che i pazienti che hanno avuto un'aderenza superiore al 90% erano anche quelli che mostravano una risposta migliore al trattamento farmacologico descritta come remissione completa di patologia. Viceversa, i pazienti con livelli di aderenza inferiori allo 0,8 erano quelli che progredivano e che necessitavano di passaggio ad una seconda linea di trattamento.

Nel terzo lavoro è stata considerata proprio la seconda linea di trattamento attraverso una multicentrica che ha coinvolto 6 farmacie ospedaliere e relative ematologie in tutta Italia. In questo studio è stata calcolata, oltre all'aderenza al trattamento, la *Progression-Free Survival* (PFS) e l'*Event-Free Survival* (EFS). I dati a due anni analizzati sui pazienti affetti da LMC in fase cronica risultati intolleranti o resistenti ad imatinib e, quindi, in trattamento con dasatinib e nilotinib, hanno descritto livelli di PFS pari al 93% e di EFS pari al 76% come media tra i farmaci in studio. Non è stata trovata una differenza statisticamente significativa tra dasatinib e nilotinib che risultavano avere la stessa efficacia. Il dato allarmante, invece, è quello proveniente dalla EFS che, a differenza della PFS, descrive le interruzioni del trattamento da tutte le cause. Infatti, mentre la PFS descrive le interruzioni dovute solo a progressione di malattia, la EFS anche quelle dovute a tossicità. Questo dato risulta importante poiché il paziente, pur non andando in progressione, ha necessità di cambiare linea di terapia. Questo aspetto rafforza l'importanza delle segnalazioni in ambito di farmacovigilanza.

Il quarto lavoro è un esempio di *Patient Management*. Ai pazienti afferenti la farmacia dell'ospedale di Pescara è stato consegnato un diario di terapia allo scopo di offrire un supporto per seguire al meglio la propria terapia domiciliare. Il focus è stato quello sui pazienti ematologici al fine di seguire il percorso di approfondimento ora descritto. Al paziente, dopo breve colloquio introduttivo, è stato consegnato il diario di terapia con la richiesta di annotare l'orario e la dose assunta giornaliera e, in una scala da 1 a 5, riportare il proprio stato di salute generale. Ad ogni ritiro di farmaco successivo al primo al farmacista veniva riconsegnata la parte di diario compilata che poi è stata oggetto di valutazione. Sono stati così descritti i livelli di aderenza come riportati dal paziente e, confrontando i periodi di assunzione della terapia senza diario di terapia, valutato se l'intervento del farmacista

attraverso il diario di terapia avesse migliorato l'aderenza al trattamento. Sono stati considerati i pazienti in trattamento con imatinib, dasatinib e nilotinib che hanno riportato valori medi di aderenza pari al 97,4% nel periodo di uso del diario contro l'86,5% senza diario. La qualità di vita riportata è stata in media di 3.46 su un range da 1 a 5. Tale studio ha permesso di dimostrare che l'attività esplicata dal farmacista in distribuzione diretta ha permesso, attraverso l'uso del diario di terapia, un miglioramento della qualità di cure intenso come un aumento di aderenza al trattamento che, come visto nei precedenti lavori e acclarato dal panorama scientifico internazionale, è propedeutico al successo terapeutico.

A conclusione di questa breve argomentazione sulla realizzazione di studi osservazionali nell'ambito della farmacoutilizzazione si può dedurre che il farmacista ha a disposizione tutti i mezzi per eseguire analisi che offrono spunti importanti di riflessione e miglioramento della pratica clinica. È necessario abituarsi a misurare e monitorare la propria attività che ha risvolti importanti sulla salute pubblica.

1.2 Raccomandazione numero 17

Nel dicembre 2014 il Ministero della Salute ha emanato la Raccomandazione n.17 **“Riconciliazione della terapia farmacologica”**: tale raccomandazione fornisce indicazioni sul processo di Riconciliazione della terapia farmacologica nei passaggi tra ambiti di cura diversi.⁶

1.2.1 Fase di ricognizione della terapia farmacologica

La Ricognizione consiste nella raccolta di informazioni, complete e accurate sul paziente e sui medicinali che assume, che sono indispensabili per una prescrizione corretta.

Tale fase operativa è effettuata da un professionista sanitario (medico, odontoiatra, infermiere, farmacista) che abbia parte nel processo terapeutico e che sia chiaramente identificato nell'ambito delle procedure e/o istruzioni operative interne.

E' fondamentale che il professionista incaricato della Ricognizione possa effettuarla tempestivamente, nell'immediatezza della presa in carico e comunque entro e non oltre le 24 ore dalla stessa. In casi eccezionali la ricognizione potrà comunque essere condotta - o completata - successivamente, qualora le informazioni essenziali non siano immediatamente disponibili.

Per la fase ricognitiva è suggerita la sistematica compilazione di una lista nella quale riportare con accuratezza informazioni relative a:

- denominazione dei farmaci e/o di eventuali altri prodotti (siano essi prescritti o liberamente assunti);
- modalità di assunzione: dosaggio, frequenza, durata e via di somministrazione, data o ora dell'ultima dose assunta, eventuali problemi correlati.

Oltre alla conoscenza dei prodotti assunti, altri elementi devono essere acquisiti dai sanitari in vista di una successiva prescrizione corretta e sicura, quali:

- allergie o intolleranze conosciute
- terapie pregresse ed eventuali effetti indesiderati
- dati inerenti età, peso, altezza e sesso del paziente
- stili di vita e altre patologie.

La fonte primaria di tale fase è il paziente cosciente e collaborante.

Di estrema utilità può rivelarsi la disponibilità di una lista delle terapie farmacologiche in atto redatta dal curante. Pur in presenza di tale lista, si ritiene tuttavia necessario interloquire con il paziente per verificare l'effettiva assunzione delle terapie e eventuali altri prodotti non ricompresi nella lista. Nell'ipotesi di paziente non cosciente o non collaborante, potrà fungere da fonte informativa un familiare, purché a conoscenza dei trattamenti in corso.

Numerosi fattori condizionano la possibilità di una ricognizione completa e affidabile, quali:

- la difficoltà di ottenere dal paziente un resoconto accurato, specie in presenza di situazioni di urgenza, di barriere linguistiche, di difetti sensoriali o cognitivi;
- l'assenza di un familiare informato sulle terapie in atto,
- l'impossibilità di stabilire una interazione diretta con il paziente;
- l'indisponibilità o l'incompletezza della lista dei farmaci redatta dal curante, non comprensiva di farmaci prescritti da altri sanitari;
- la discrepanza tra farmaci prescritti ed effettivamente assunti dal paziente (esempio: modifica di dosi, sospensione della terapia);
- la difficoltà nel conoscere l'assunzione di prodotti acquisibili senza ricetta, farmaci omeopatici, fitoterapici, integratori;
- la volontà del paziente di non riferire l'assunzione di determinati prodotti.
- L'intera attività di Ricognizione deve essere adeguatamente e sistematicamente documentata, con indicazione di data, ora e identità dell'estensore e tempo intercorso dal momento della presa in carico del paziente.

La documentazione della Ricognizione deve riportare esattamente quanto riferito o esibito dal paziente o dal familiare relativamente alle terapie in corso. Il contenuto informativo consiste in:

- nome commerciale e/o denominazione del principio attivo;
- forma farmaceutica;
- dosaggio;
- dose giornaliera e via di somministrazione;

- modalità di assunzione: orari nella giornata, cadenza temporale diversa da quella giornaliera;
- data e ora dell'ultima dose assunta;
- data di inizio della terapia.

Il professionista sanitario, in fase di Ricognizione, deve limitarsi ad annotare esattamente quanto a lui riportato, senza convertire il nome commerciale del prodotto in denominazione di equivalente o di principio attivo, né procedere in senso contrario. Infine tutta la documentazione relativa alla Ricognizione deve afferire al dossier del paziente.

1.2.2 Fase di riconciliazione della terapia farmacologica

Appena disponibile l'esito della Ricognizione, si effettua la Riconciliazione. In casi eccezionali la Ricognizione potrà essere condotta - o completata - successivamente, qualora le informazioni essenziali non siano immediatamente disponibili.

La fase riconciliativa comprende infatti le seguenti azioni:

1. considerare il contenuto informativo riportato dalla Ricognizione;
2. comparare la lista derivante dalla Ricognizione con i farmaci che il prescrittore ritiene necessario somministrare nella specifica circostanza al fine di evitare incongruenze, sovrapposizioni, omissioni, rischi da interazioni, incompatibilità, rischi di confondimento da farmaci LASA-SALA (Look-Alike e Sound-Alike);
3. valutare o rivalutare gli obiettivi terapeutici che possono essere conseguiti alla luce delle condizioni cliniche correnti, ridefinendo ad esempio l'opportunità del prosieguo delle terapie che il paziente ha in corso;
4. considerare gli elementi di contesto, quali: prontuari terapeutici, pronta disponibilità dei farmaci ed eventuali alternative, protocolli locali;
5. informare il paziente riguardo a un eventuale nuovo schema terapeutico, fornendone la motivazione.

In questa fase avverrà il confronto tra la terapia precedente e la nuova terapia che il clinico intende prescrivere e dunque potrà essere richiesto il supporto del farmacista per chiarimenti su farmaci in PTO e/o extra-PTO (Prontuario Terapeutico Ospedaliero), eventuali controindicazioni e/o interazioni farmaceutiche, posologia e dosaggi. Chiaramente i dettagli della tracciabilità del processo

riconciliativo possono variare in funzione della disponibilità di prescrizioni cartacee o di cartelle cliniche elettroniche.

Tra i fattori che possono influenzare una riconciliazione accurata ci sono:

- presenza di una ricognizione affidabile;
- disponibilità di collaborazioni professionali (altri medici, farmacisti, ...);
- disponibilità di supporti tecnici per approfondire la conoscenza delle caratteristiche farmacologiche e la valutazione della congruità dei trattamenti stessi: *Repository Clinici*, accesso a banche dati/documentazione scientifica per ricerche bibliografiche;
- compliance dell'assistito nell'accettazione e nell'aderenza alla proposta terapeutica.

L'intero processo della Riconciliazione esita nella formulazione di una nuova prescrizione farmacologica, che può consistere anche nella conferma o nella modifica (aggiunta, sostituzione o interruzione) di una precedente.

1.2.3 Transizione di cura: l'importanza della riconciliazione nella prevenzione degli errori in terapia nonché sulla farmacovigilanza attiva

Il processo di riconciliazione della terapia farmacologica è uno strumento efficace per una buona qualità delle cure e per prevenire gli eventi avversi correlati alle discrepanze terapeutiche che si possono verificare durante il trasferimento del paziente da un contesto sanitario ad un altro.

Tale processo risulta di fondamentale importanza per il fatto che i pazienti spesso presentano un quadro clinico complesso, legato sia all'età avanzata sia alla presenza di patologie croniche, che portano ad un maggiore numero di medicinali da assumere.

Oltre all'insorgenza di reazioni avverse (ADR), la politerapia rappresenta un fattore di rischio in quanto provoca:

- un'aumentata probabilità che si verifichino interazioni anche gravi tra farmaci,
- una maggiore probabilità di errori nella prescrizione e nella somministrazione,
- l'esposizione a farmaci potenzialmente inappropriati.

Anche nell'ambito delle attività connesse alla ricognizione e alla riconciliazione della terapia farmacologica devono essere favorite la segnalazione e l'analisi di eventi legati alla sicurezza della terapia farmacologica.

La segnalazione delle ADR costituisce un'importante fonte per rilevare i possibili rischi correlati alla somministrazione dei farmaci, al fine di assicurare un uso più sicuro ed appropriato degli stessi. È pertanto necessario segnalare tutte le sospette reazioni avverse (gravi e non gravi, note e non note) secondo una delle seguenti modalità:

- compilando la scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa (elettronica o cartacea) disponibile sul sito AIFA (servizionline.aifa.gov.it) e inviandola al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria;
- compilando la scheda in modalità on-line attraverso il sito di AIFA [Come segnalare una reazione avversa | Agenzia Italiana del Farmaco \(aifa.gov.it\)](http://www.aifa.gov.it)

1.2.4 La comunicazione

Un fattore importante per garantire la sicurezza e la qualità delle cure è la comunicazione fra:

- operatori sanitari,
- operatori sanitari e paziente.

Al momento della dimissione, il medico deve riportare l'elenco aggiornato dei farmaci somministrati in ospedale con indicazione se debbano essere proseguiti, consegnando al paziente una copia della Scheda di Ricognizione/Riconciliazione come allegato alla lettera.

Al momento del trasferimento o della dimissione viene effettuata sempre una revisione della Scheda precedentemente compilata e delle prescrizioni farmacologiche redatte dal medico entro le 24 ore precedenti.

È necessario informare il paziente, familiari o caregiver, di eventuali modifiche apportate al trattamento soprattutto quando la terapia deve essere proseguita a domicilio e per un lungo periodo.

Il medico deve accertarsi dell'effettiva comprensione di quanto spiegato e consigliare, al momento della dimissione, di porre attenzione alle confezioni di medicinali utilizzate prima del ricovero e sospese

con la nuova terapia prescritta in ospedale al fine di evitare assunzioni improprie.

1.2.5 Le interazioni farmacologiche

Per "interazione tra farmaci" si definisce, generalmente, il fenomeno che si verifica quando gli effetti, terapeutici o tossici, di un farmaco sono modificati dalla precedente o concomitante assunzione di altri agenti farmacologicamente attivi. Nella pratica clinica esso riveste, da un punto di vista epidemiologico, una grande rilevanza; è stato infatti stimato che il 6-30% di tutte le reazioni avverse sia causato da un'interazione tra farmaci. Le interazioni farmaco-farmaco (DDI) rappresentano un indicatore fondamentale di un atteggiamento prescrittivo non appropriato.

L'interazione farmaco-farmaco può provocare, specie nei pazienti più sensibili (es. pazienti anziani), la comparsa di tossicità da farmaci o, viceversa, annullare gli effetti della terapia, esponendo coloro che ne sono interessati ai rischi di una copertura minore o nulla.

La prescrizione farmacologica nel paziente anziano è un'attività complessa, che richiede un'accurata valutazione clinica ed un costante monitoraggio con eventuale periodica rivalutazione del piano di terapia.

Per queste ragioni, negli ultimi anni numerose evidenze hanno mostrato un'umentata prevalenza di “prescrizioni potenzialmente inappropriate (PPIs)”. Le evidenze suggeriscono che i fattori predittivi più fortemente correlati all'uso inappropriato di farmaci sono la politerapia (per effetto della multimorbilità della popolazione anziana), un approccio eccessivamente orientato al trattamento delle singole malattie (secondo l'assioma un “farmaco - una malattia”), la presenza contemporanea di più specialisti che seguono lo stesso paziente, senza nessuna interazione tra loro. Questi fattori, congiuntamente agli effetti dell'invecchiamento sui principali parametri farmacocinetici e farmacodinamici, aumentato il rischio di interazioni, di reazioni avverse a farmaci e l'uso di farmaci potenzialmente inappropriati. Oltre al rischio di reazioni avverse da farmaci, le principali conseguenze delle PPIs sono una minore aderenza al trattamento e un aumento dell'utilizzo di risorse e servizi sanitario-assistenziali con conseguente impatto negativo sui costi di cura e assistenza. La valutazione di PPIs nell'anziano può essere effettuata applicando misure di esito implicite od esplicite basate su criteri generali sviluppati da gruppi di esperti internazionali (criteri Beers, STOPP & START, Geriatric Working Group di AIFA, etc.) e/o creando team di esperti locali per la relativa contestualizzazione. Considerato che di norma il clinico non riesce a rivedere le prescrizioni applicando i vari criteri sia per la rispettiva complessità (non tutti i software per la prescrizione generano segnali di alert in casi di PPIs) sia per ragione di tempo, lo sviluppo di applicazioni software ha aperto la possibilità reale di individuare le PPIs, stimare la prevalenza delle interazioni farmacopatologia, farmaco-farmaco, farmaco-dose, farmaco-durata, categoria di PPIs, classe ATC (Anatomic Therapeutic Chemical classification system) e anche il costo dei farmaci inappropriati (es. farmaci non necessari); inoltre, con modelli di regressione logistica è possibile determinare l'associazione (rispetto a o non) classe ATC rilevata e polifarmacia, età e sesso.

1.3 Approccio pratico-operativo

1.3.1 Caso clinico 1

Paziente ultraottantenne in politerapia all'ingresso in ospedale lamenta dolore, depressione, insonnia, giramenti di testa. Critica inoltre eccessivo numero di farmaci che deve assumere con conseguenti problemi di compliance.

Diagnosi: ulcere infettate sugli arti inferiori che causano dolore; insonnia; depressione; ipotensione e iponatriemia

Elenco principi attivi, via di somministrazione, data di inizio assunzione e posologia:

buprenorfina cerotti transdermici	transdermica	luglio 2020 ed incremento del dosaggio a ottobre	52.5 mcg/ora x volte settimana
tramadolo compresse	orale	settembre 2020	100 mg x 4 die
mirtazapina compresse	orale	assunto da alcune settimane	15 mg x mane
calcio carbonato compresse	orale	assunto da diversi anni	1 g x mane
rivaroxaban compresse	orale	assunto da diversi anni	20 mg x mane
prednisolone compresse	orale	assunto da diversi anni	5 mg x mane
cianocobalamina compresse	orale	assunto da diversi anni	50 mcg x mane

Altri farmaci assunti:

Atorvastatina, orale, assunta da diversi anni, 20 mg x nocte
 Levotiroxina, orale, assunta da diversi anni, 100 mcg x mane
 Doxazosina, orale, assunta da diversi anni, 4 mg x mane
 Idroclorotiazide, orale, assunta da un anno circa, 25 mg x mane
 Alendronato, orale, assunto da circa sei anni, 70 mg una volta/settimana

Approfondimento anamnesi farmacologica

(British National Formulary ed. 70)

Nel paziente l'aumento del dosaggio di **Buprenorfina** può portare al rischio di overdose e aumento di implicazioni pratiche quali, aumentato rischio di cadute con eventuale frattura al femore, utilizzo di rivaroxaban.

Il concomitante utilizzo di altri farmaci (**zopiclone, tramadolo e mirtazapina**) ha azione deprimente sul SNC. Inoltre anche il dosaggio iniziale di Tramadolo è elevato.

(Lexicomp)

Membri interagenti di depressori del SNC: zopiclone, tramadolo e mirtazapina

Quando si inizia la terapia con buprenorfina in un paziente già trattato con un depressore del SNC, prendere in considerazione l'inizio di una dose più bassa di buprenorfina a causa del potenziale aumento degli effetti depressivi del SNC. Monitorare attentamente i pazienti trattati con buprenorfina in combinazione con qualsiasi altro depressore del SNC per segni e sintomi di depressione del SNC.

Secondo le informazioni sulla prescrizione dei prodotti a base di buprenorfina negli Stati Uniti, l'uso concomitante di buprenorfina con altri depressori del sistema nervoso centrale o alcol può provocare effetti avversi tra cui ipotensione, depressione respiratoria, sedazione profonda e coma.

La Mirtazapina è la potenziale causa dello stato depressivo e deve essere valutato il dosaggio iniziale, l'orario di somministrazione e le implicazioni pratiche: efficace contro l'insonnia se somministrata nocte, aumentato rischio di cadute con implicazione di eventuale frattura del femore, utilizzo di rivaroxaban.

Nel paziente l'insonnia è causata dal dolore agli arti inferiori. L'utilizzo di Zopiclone, farmaco sedativo ad azione ipnotica appartenente alle *Z drugs*, può portare al rischio di overdose e aumento di implicazioni pratiche.

La **Doxazosina** era stata prescritta anni fa come antiipertensivo di prima scelta dal medico di medicina generale. Nel paziente contribuisce ai bassi valori pressori, ai giramenti di testa e alle implicazioni pratiche.

Idroclorotiazide, appartenente alla classe dei tiazidici, nel paziente causa iponatriemia, bassi valori pressori, giramenti di testa e implicazioni pratiche.

Per la **Cianocobalamina** sussistono deboli evidenze scientifiche sul suo utilizzo per via orale nella profilassi della carenza di vitamina B12. Inoltre i livelli ematici nel paziente di vit. B12 sono nei limiti.

Risulta possibile l'interazione **Calco carbonato** e **Levotiroxina**, per cui è necessario un follow-up della funzione tiroidea dopo interruzione del sale di calcio.

Il paziente ha dimenticato di assumere spesso **Alendronato**; inoltre il paziente non ha mai riportato fratture, pertanto deve essere valutato rischio-beneficio della terapia con alendronato (Villa et al, 2016).

Interventi di Pharmaceutical Care all'ammissione

Buprenorfina e Tramadolo vengono interrotti. Il trattamento del dolore viene risolto con Paracetamolo ev 1gr*3/die e Morfina orale 5mg al bisogno (massimo 4 volte/die). La causa del dolore sono le ulcere infettate negli arti inferiori, per cui il clinico prescrive flucloxacillina ev 1gr*4/die. In questo modo si elimina anche l'insonnia, che era causata appunto dal dolore.

Mirtazapina viene interrotta. Si rende necessario valutare lo stato depressivo con conseguente follow-up sul territorio con medico di medicina generale.

Zopiclone viene interrotto. Per l'insonnia si valuta introduzione di melatonina 2mg compresse come placebo al bisogno.

Doxazosina e Idroclorotiazide vengono interrotte e si rende necessario monitorare i valori pressori (target < 150 mmHg). Si introducono soluzione isotonica (NaCl 0,9% 500 ml in 6 ore) con ripetizione della sodiemia e eventualmente amlodipina 5 mg se pressione arteriosa > 150 mmHg.

Cianocobalamina, calcio carbonato e alendronato vengono interrotti.

Durante la degenza del paziente le ulcere agli arti inferiori migliorano e la flucloxacillina è interrotta dopo 7 giorni. La sintomatologia dolorosa controllata col paracetamolo migliora e la morfina viene così interrotta. Allo stesso modo il paziente riesce a dormire e la melatonina viene interrotta.

La sodiemia si normalizza intorno ai 133 mmol/L e la pressione arteriosa si mantiene tra 120 e 150 mmHg. Il paziente non presenta giramenti di testa.

Riconciliazione farmacologica alla dimissione

Alla dimissione del paziente anziano viene redatta una nuova lista di farmaci: si mantiene la terapia cronica per la prevenzione del rischio di ictus e formazione di coaguli del sangue e per il mantenimento dei valori tiroidei.

Elenco principi attivi, via di somministrazione, data di inizio assunzione e posologia:

atorvastatina compresse	orale	terapia cronica	20 mg x nocte
paracetamolo compresse	orale	ammissione in ospedale	1 g al bisogno x massimo 3 die
levotiroxina compresse	orale	terapia cronica	100 mcg x mane
rivaroxaban compresse	orale	terapia cronica	20 mg x mane
prednisolone compresse	orale	terapia cronica	5 mg x mane

1.3.2 Caso clinico 2

Paziente di 5 anni affetta da encefalopatia epilettica farmaco-resistente in trattamento con fenitoina 50mg*2, acido valproico 500mg*2, nitrazepam 1.25 mg viene in visita per comparsa di forte incoordinazione motoria, sonnolenza e rash cutaneo. La paziente viene quindi ricoverata per un approfondimento diagnostico.

Valutazione della terapia farmacologica da parte del farmacista

Viene dapprima effettuata la fase di ricognizione farmacologica, durante la quale viene richiesto ai genitori/care giver la terapia attualmente in atto, compresi farmaci OTC/SOP/integratori, dalla quale emerge che la paziente non assume altri farmaci concomitanti oltre a quelli già noti.

Viene poi fatta una valutazione dell'appropriatezza prescrittiva: indicazioni registrate dei farmaci prescritti, posologia, i tempi di somministrazione e la valutazione delle interazioni.

Per la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva può essere utile l'impiego di schede raccolte dati informatizzate e standardizzate che aiutino il farmacista a rilevare problematiche farmaco-correlate e che collezionano risposte ai seguenti quesiti che il farmacista deve porsi:

- La terapia è on-label?
- La terapia è appropriata per i sintomi del paziente?
- Vi sono alternative terapeutiche più valide?
- La dose è appropriata?
- La modalità è appropriata?
- Vi sono interazioni tra i farmaci assunti dal paziente?
- Vi è la necessità di effettuare il Therapeutic Drug Monitoring (TDM)?
- E' necessario un monitoraggio della terapia?

Nel caso clinico in questione l'acido valproico e la fenitoina risultano essere prescritti in indicazione, alla posologia, e nei tempi corretti. Il nitrazepam assunto dalla paziente è un preparato galenico magistrale e la dose assunta risulta appropriata.

La valutazione dell'interazioni può essere effettuata attraverso l'impiego di diversi software/banche dati come **Codifa, Terap®, Lexicomp® Drug Interactions, Micromedex, PubMed**. In questo caso sono stati utilizzati Lexicomp® Drug Interactions e Pubmed.

Dall'analisi delle interazioni è emerso che, anche se clinicamente appropriata, la co-somministrazione di fenitoina e acido valproico comporta talvolta alcuni rischi segnalati che dovrebbero essere compresi e monitorati. La letteratura descrive prove di tossicità da fenitoina, con un aumento della fenitoina libera e una diminuzione della fenitoina totale (libera e legata) subito dopo l'inizio o durante la terapia concomitante con acido valproico^{7,8,9}. Due studi^{10,11} invece riferiscono di non aver rilevato cambiamenti significativi nella concentrazione di fenitoina libera, suggerendo che la fenitoina libera può essere eliminata relativamente velocemente.

Viene quindi suggerito l'esecuzione del TDM della fenitoina, ossia la quantificazione della concentrazione di farmaco nel plasma o nel siero.

Vengono rilevate delle concentrazioni di fenitoina totale sotto il range insieme all'aumento della percentuale non legata, spiegata dall'interazione che avviene tra i due antiepilettici.

Con la terapia di associazione continuativa in letteratura è stato anche segnalato un ritorno o aumento delle concentrazioni basali di fenitoina totale^{12,13}. Questo potrebbe suggerire che l'acido valproico è capace di inibire il metabolismo della fenitoina.

I meccanismi probabili di questa duplice interazione sembrano essere:

- 1) spiazzamento della fenitoina dai suoi siti di legame proteici causato dal valproato
- 2) inibizione del metabolismo della fenitoina da parte del valproato.

La fenitoina a sua volta può portare a ridotte concentrazioni sieriche di valproato¹⁴. Il meccanismo non è chiaro ma può essere dovuto all'induzione del metabolismo dell'acido valproico da parte della fenitoina. E' stato anche suggerito che tale aumento del metabolismo potrebbe aumentare la concentrazione sierica dei metaboliti epatotossici del valproato¹⁵.

Lexicomp : Fenitoina con

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valproato 	Possibile tossicità da fenitoina (spostamento dal legame e diminuzione del metabolismo, decorso complesso)	Monitorare lo stato clinico e le concentrazioni di fenitoina (le concentrazioni non legate possono
---	--	--

		essere più utili del totale)
	Possibile riduzione dell'effetto del valproato e aumento della tossicità (aumento del metabolismo e formazione di metaboliti tossici)	Monitorare lo stato clinico e le concentrazioni sieriche di valproato

Anche le benzodiazepine possono aumentare la concentrazione sierica della fenitoina, mediante l'inibizione degli isoenzimi del CYP.

A fronte di ciò è auspicabile il monitoraggio terapeutico atto a individuare potenziali variazioni sieriche della fenitoina.

Nel caso riportato, essendo stato escluso un sovradosaggio al momento della prescrizione del farmaco, quindi trattandosi di una prescrizione on-label alla dose corretta, si è indagato sulle terapie concomitanti della paziente. Da quanto riportato nel foglio unico di terapia e vista la terapia concomitante sembrerebbe che si sia verificata una interazione farmacologica tra acido valproico e fenitoina e nitrazepam. Probabilmente lo spiazzamento e la riduzione del metabolismo hanno portato i livelli plasmatici di fenitoina sopra il range terapeutico, che si sono espressi nel paziente con eccessiva sonnolenza, una maggiore instabilità motoria e una reazione cutanea.

La terapia per questo motivo è stata sospesa fino a un rientro nella finestra terapeutica. Dopo la sospensione del farmaco i sintomi sono migliorati.

Esempio dell'algoritmo di DIPS (Drug Interaction Probability Scale)

In farmacovigilanza esiste un algoritmo, detto algoritmo di DIPS, che esprime il grado di probabilità che l'ADR (Adverse Drug Reaction) sia causata da un'interazione farmaco-farmaco. L'algoritmo DIPS è una scala di probabilità e consiste in una serie di 10 domande e ad ogni domanda viene assegnato un punteggio. I vari punteggi contribuiscono a definire un valore cumulativo che viene associato ad uno specifico parametro di causalità (incerto, possibile, probabile, altamente probabile). Maggiore risulta la somma e maggiore è la probabilità che l'ADR sia dovuta all'interazione tra il

farmaco oggetto (farmaco che subisce l'interazione) e il farmaco scatenante (farmaco che scatena l'interazione) ¹⁶.

Questionario:	SI	NO	NON NOTO
1) Sono documentati in letteratura precedenti casi di questa interazione osservati nell'uomo?	+1	-1	0
2) L'interazione osservata è compatibile con le proprietà farmacologiche del "farmaco scatenante" (es. induzione metabolica del farmaco "oggetto")?	+1	-1	0
3) L'interazione osservata è compatibile con le proprietà farmacologiche del "farmaco oggetto" (es. diminuzione del suo metabolismo)?	+1	-1	0
4) L'evento osservato è compatibile da un punto di vista temporale con il tempo necessario per l'insorgenza dell'interazione (es. tempo di emivita del farmaco "oggetto")?	+1	-1	0
5) L'interazione è regredita dopo la sospensione del "farmaco scatenante" (se non c'è stata sospensione rispondere nella categoria "Non noto o NA")?	+1	-2	0
6) L'interazione, nel caso in cui il "farmaco oggetto" sia stato assunto senza interruzione, è riapparsa in seguito alla nuova somministrazione del "farmaco scatenante"? (se non c'è stata sospensione rispondere nella categoria "Non noto / ND")	+2	-1	0
7) Ci sono cause alternative che possono ragionevolmente spiegare l'evento associato all'interazione? *	-1	+1	0
8) Sono state rilevate concentrazioni plasmatiche (o di altri fluidi corporei) del "farmaco oggetto" compatibili con l'interazione sospettata?	+1	0	0
9) L'interazione è stata confermata da evidenze oggettive che risultino compatibili con un effetto del "farmaco oggetto"? (oltre ai livelli plasmatici della domanda n.8; es. reazione avversa compatibile con proprietà farmacologiche)	+1	0	0
10) L'entità dell'interazione si è rivelata maggiore nel caso in cui sia stato aumentato il dosaggio del "farmaco scatenante" o minore quando sia stato ridotto?	+1	-1	0

Probabilità nesso di causalità:

Punteggio totale:

- > 8 Altamente probabile
- 5 - 8 Probabile
- 2 - 4 Possibile
- < 2 Incerto

E' stato quindi analizzato il nesso di causalità tra le ADR e l'interazione tra farmaci attraverso l'algoritmo di DIPS. L'esito dell'algoritmo è stato +7, definendo quindi l'interazione tra fenitoina e acido valproico come "probabile" causa delle ADR e punteggio totale +5 per l'interazione tra fenitoina e nitrazepam.

Al termine della ricognizione-riconciliazione il farmacista redige un foglio informativo di facile lettura contenente le indicazioni per l'impiego corretto dei medicinali, informazioni relative ai possibili effetti collaterali e come gestirli. In molti casi infatti gli effetti avversi non vengono

riconosciuti e la non identificazione degli ADR può avere conseguenze disastrose, portando alla cosiddetta “cascata delle prescrizioni”^{16,17}.

1.4 PNRR Missione 6 salute: “telemedicina per un miglior supporto del paziente cronico”

La pandemia da Covid-19 da un lato ha ricordato a tutti il valore universale della salute, dall'altro ha reso ancora più evidenti alcuni aspetti critici di natura strutturale del Sistema sanitario. Il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) -M6C1- Definizione di un nuovo modello organizzativo della rete di assistenza sanitaria territoriale volta a definire modelli standard relativi all'assistenza territoriale, alla base degli interventi previsti dalla Component 1 della Missione 6 “*Reti di prossimità, strutture e telemedicina per l'assistenza sanitaria territoriale*” prevede nuovi modelli organizzativi per il potenziamento dell'assistenza territoriale, tra i quali la telemedicina. I servizi di telemedicina (televisita, teleconsulto, telemonitoraggio, teleassistenza...) rappresentano un approccio innovativo alla pratica sanitaria che consente l'erogazione a distanza di servizi e prestazioni sanitarie attraverso l'uso di dispositivi digitali (Medical Device, App salute, software dedicati, ecc) e l'interazione di diversi professionisti sanitari con l'assistito nelle diverse fasi del bisogno assistenziale (erogazione e monitoraggio delle cure) riducendo le distanze, facilitando il tempestivo intervento per pazienti cronici trattati a domicilio e il relativo monitoraggio (compresa l'aderenza terapeutica). Sarà il DM 71, cioè il "Regolamento recante la definizione di modelli e standard per lo sviluppo dell'assistenza territoriale nel Servizio sanitario nazionale" (decreto 23 maggio 2022, n. 77), a dare attuazione al modello organizzativo M6C1.

La Missione 6 salute (M6) contiene tutti gli interventi a titolarità del Ministero della Salute suddivisi in due componenti (C).

M6C1 – Reti di prossimità, strutture e telemedicina per l'assistenza sanitaria territoriale

- 1) Case della Comunità (CdC): punto di riferimento per la risposta ai bisogni di natura sanitaria, sociosanitaria a rilevanza sanitaria per la popolazione di riferimento;
- 2) Ospedale di Comunità (OdC): svolge una funzione intermedia tra il domicilio e il ricovero ospedaliero, con la finalità di evitare ricoveri ospedalieri impropri o di favorire dimissioni protette in luoghi più idonei al prevalere di fabbisogni sociosanitari, di stabilizzazione clinica, di recupero funzionale e dell'autonomia e più prossimi al domicilio.

- 3) Infermiere di Famiglia o Comunità (IFoC), figura professionale di riferimento che assicura l'assistenza infermieristica ai diversi livelli di complessita' in collaborazione con tutti i professionisti presenti nella comunita' in cui opera, perseguendo l'integrazione interdisciplinare, sanitaria e sociale dei servizi e dei professionisti
- 4) Centrale Operativa Territoriale (COT) quale strumento di coordinamento della presa in carico della persona e raccordo tra servizi e professionisti coinvolti nei diversi setting assistenziali: attivita' territoriali, sanitarie e sociosanitarie, ospedaliere e dialoga con la rete dell'emergenza-urgenza.
- 5) Potenziamento delle cure domiciliari affinche' la casa possa diventare il luogo privilegiato dell'assistenza (ADI , Cure palliative domiciliari ecc)
- 6) La stratificazione della popolazione e l'analisi del bisogno di salute, finalizzata alla programmazione e alla presa in carico (“ Planetary Health”)
- 7) Modelli di servizi digitalizzati (telemedicina), utili per l'individuazione delle persone da assistere e per la gestione dei loro percorsi, sia per l'assistenza a domicilio, sfruttando strumenti di telemedicina e telemonitoraggio, sia per l'integrazione della rete professionale che opera sul territorio e in ospedale
- 8) Equipe multiprofessionale : medico di medicina generale/pediatra di libera scelta, medico specialista, infermiere, psicologo, farmacista, assistente sociale e altre figure professionali dell' Unità di Valutazione (UVM) che durante il processo parteciperanno alla presa in carico ; nell'equipe multiprofessionale il farmacista è il referente dell'uso sicuro ed efficace dei farmaci contenuti nel programma terapeutico (interazioni farmacologiche, dosaggio, formulazione, farmacovigilanza, sostenibilità economica)

Telemedicina supporta l'interazione dei diversi professionisti sanitari con l'assistito nelle diverse fasi di valutazione del bisogno assistenziale, di erogazione delle prestazioni e di monitoraggio delle cure; inoltre facilita lo scambio di informazioni tra professionisti e la collaborazione multiprofessionale e multidisciplinare sui singoli casi clinici. La telemedicina e' dunque l'insieme di tecnologia e organizzazione, ma affinché le prestazioni di telemedicina possano essere attivate, e' necessaria una preventiva adesione da parte dell'assistito, che si rende disponibile al contatto telematico, all'interazione documentale e informativa con il professionista sanitario e a utilizzare i previsti sistemi di comunicazione remota, secondo le normative vigenti in tema di privacy e sicurezza (la sua conoscenza e capacita' d'uso degli strumenti informatici, deve diventare parte dell'anamnesi)

Nel Piano nazionale di ripresa e resilienza (PNRR), la trasformazione digitale si pone come un tassello fondamentale per uniformare opportunità e standard su tutto il territorio nazionale e fonda la sua strategia su due pilastri architettonici, il nuovo Fascicolo Sanitario Elettronico e la piattaforma di telemedicina e uno di processo, l'Agenda Nazionale per la Sanità Digitale (ASD). Le piattaforme FSE e di telemedicina sono mutuamente connesse e concorrono nel realizzare processi clinici, di governo anche tecnologico, di raccolta dati e messa a disposizione di servizi verso i cittadini e verso i professionisti. Dal punto di vista architettonico tale obiettivo si raggiunge realizzando una piattaforma abilitante nazionale (Piattaforma Nazionale di Telemedicina - PNT) che ha la funzione di governo e validazione delle soluzioni, di verifica e applicazione e manutenzione delle regole comuni di processo (workflow clinico), delle codifiche e degli standard terminologici, di valutazione degli outcomes di utilizzo, sia per fini rendicontativi, che clinici.

M6C2 – Innovazione, ricerca e digitalizzazione del Servizio Sanitario

1. Aggiornamento tecnologico e digitale;
2. Formazione, ricerca scientifica e trasferimento tecnologico

La componente M6C2 denominata “Innovazione, ricerca e digitalizzazione del Servizio Sanitario” è finalizzata a promuovere e rafforzare il settore della ricerca scientifica privilegiando la creazione di reti clinico-assistenziali di eccellenza; a rafforzare i sistemi informativi e gli strumenti digitali a tutti i livelli del SSN (ammodernamento digitale); a potenziare il sistema della ricerca biomedica in Italia, rafforzando la capacità di risposta dei centri di eccellenza presenti in Italia nel settore delle patologie rare e favorendo il trasferimento tecnologico tra ricerca e imprese.¹⁸

Durante la pandemia, per proteggere dal rischio di contagio gli anziani e le persone più fragili, si è sviluppato il modello di consegna dei farmaci a domicilio, compresi i medicinali in distribuzione diretta da parte dei servizi farmaceutici delle strutture pubbliche. A rendere operativo il servizio, in tutte le regioni e province autonome italiane, sono state la rete dei volontari della Croce Rossa e la Protezione Civile, in collaborazione con alcune associazioni di farmacisti e pazienti.

I farmacisti ospedalieri della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie - SIFO guardano al futuro e cercano di sviluppare e implementare ancora di più questo modello, rendendolo maggiormente strutturato ed operativo, a prescindere dall'emergenza

sanitaria. L'obiettivo punta a registrare informaticamente tramite appositi device ogni informazione del paziente sulla somministrazione del farmaco a casa (**Progetto Home delivery SIFO**).

Lo sviluppo delle **nuove tecnologie digitali** per la salute comporterà un superamento degli studi clinici come li conosciamo oggi. I costi elevati, la natura iterativa dei prodotti digitali e l'elevato rischio commerciale stanno portando alla trasformazione digitale delle sperimentazioni cliniche e gli **studi clinici decentralizzati** rappresentano una risposta a queste criticità. Tali sperimentazioni cliniche sono disegnate intorno al paziente, che vuole e può rimanere in casa e non recarsi al centro di sperimentazione se non quando realmente indispensabile, potendo trasmettere i dati allo sperimentatore attraverso i canali audio, video e testuali che da anni sono utilizzati in altri settori e che hanno consentito più recentemente lo sviluppo della telemedicina. Per implementare questa nuova modalità di gestione della sperimentazione clinica sono necessari - oltre all'aggiornamento regolatorio in tema di sperimentazione clinica, compresi gli aspetti relativi all'ottenimento del consenso informato e alla tutela della riservatezza dei dati personali - una serie di interventi che interessano i pazienti, i ricercatori, i medici e il personale dello sponsor^{19,20,21}.

Bibliografia:

1. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care*. 2004;42(3):200–209. E World Health Organization. *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action*. Geneva, Switzerland: WHO; 2003
2. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487–497
3. Berg JS, Dischler J, Wagner DJ, Raia JJ, Palmer-Shevlin N. Medication compliance: a healthcare problem. *Ann Pharmacother*. 1993;27(9 Suppl):S1–S24
4. Bond CA, Raehl CL, Patry R. Evidence-based core clinical pharmacy services in United States hospitals in 2020: services and staffing. *Pharmacotherapy*. 2004;24(4):427–440
5. Giurin MS, Trojniak MP, Arbo A, Carrozzi M, Abbracciavento G, Monasta L, Zanus C. Safety of Off-Label Pharmacological Treatment in Pediatric Neuropsychiatric Disorders: A Global Perspective From an Observational Study at an Italian Third Level Children's Hospital. *Front Pharmacol*. 2022 Apr 12;13:837692. doi: 10.3389/fphar.2022.837692.

6. Raccomandazione Ministeriale n. 17, consultabile su https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2354_allegato.pdf
 7. Chan K., Beran R.G., Value of therapeutic drug level monitoring and unbound (free) levels, in "Seizure, 2008, 17(6):572-575.
 8. Carvalho I.V., Carnevale R.C., Visacri M.B., et al. Drug interaction between phenytoin and valproic acid in a child with refractory epilepsy: a case report, in "J Pharm Pract",2014, 27(2):214-216.
 9. Tollefson G.D., Delirium induced by the competitive interaction between phenytoin and dipropylacetate, in "J Clin Psychopharmacol", 1981, 1(3):154-158.
-
10. Mattson R.H., Cramer J.A., Williamson P.D., Novelly R.A., Valproic acid in epilepsy: clinical and pharmacological effects, in "Ann Neurol", 1978, 3(1):20-25.
 11. Tsanaclis L.M., Allen J., Perucca E., Routledge P.A., Richens A., Effect of valproate on free plasma phenytoin concentrations, in "Br J Clin Pharmacol", 1984, 18(1):17-20.
 12. Bruni J., Gallo J.M., Lee C.S., Perchalski R.J., Wilder B.J., Interactions of valproic acid with phenytoin, in "Neurology", 1980, 30(11):1233-1236. 85
 13. Bruni J., Wilder B.J., Willmore L.J., Barbour B., Valproic acid and plasma levels of phenytoin, in "Neurology", 1979, 29(6):904-905.
 14. May T., Rambeck B., Serum concentrations of valproic acid: influence of dose and comedication, in "Ther Drug Monit",1985, 7(4):387-390.
 15. Dreifuss F.E., Santilli N., Langer D.H., Sweeney K.P., Moline K.A., Menander K.B., Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review, in "Neurology", 1987, 37(3):379- 385
 16. Horn J.R., Hansten P.D., Chan L.N., Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases, in "Ann Pharmacother", 2007, 41(4):674-80.
 17. Giurin MS, Trojniak MP, Arbo A, Carrozzi M, Abbracciavento G, Monasta L, Zanusi C. Safety of Off-Label Pharmacological Treatment in Pediatric Neuropsychiatric Disorders: A Global Perspective From an Observational Study at an Italian Third Level Children's Hospital. *Front Pharmacol.* 2022 Apr 12;13:837692. doi: 10.3389/fphar.2022.837692. PMID: 35496268; PMCID: PMC9039008.
 18. Missione 6 Salute consultabile su <https://www.agenas.gov.it/pnrr/missione-6-salute>
-
19. Decreto 23 maggio 2022, n. 77 - Regolamento recante la definizione di modelli e standard per lo sviluppo dell'assistenza territoriale nel Servizio sanitario nazionale. (GU Serie Generale n.144 del 22-06-2022)

20.Documento AGENAS “Piattaforma di telemedicina e FSE”
https://www.agenas.gov.it/images/agenas/telemedicina/Telemedicina_e_FSE.pdf

21. Rapporti ISTISAN: Decentralized Clinical Trials: nuovo approccio alla sperimentazione clinica per facilitare il paziente e velocizzare la ricerca
<https://www.iss.it/documents/20126/6682486/22-4+IT+web.pdf/fe3bab60-295e-88f0-ed58-fa58b2102901?t=1646906929748>

2- CARENZE DEI MEDICINALI E GESTIONE FARMACI ESTERI

2.1 Concetti base di carenze e indisponibilità di medicinali

Lo stato di carenza o la temporanea indisponibilità di un medicinale può incidere significativamente sui pazienti, in quanto può comportare l'interruzione del trattamento terapeutico o la necessità di sostituirlo con un'alternativa terapeutica. Questa problematica risulta essere ancora più rilevante per quei farmaci ospedalieri che non possono essere sostituiti.

Sono state individuate da Aifa tre diverse tipologie di “carenze”: carenze produttive, indisponibilità e mancate forniture ospedaliere.

La carenza produttiva di un medicinale è intesa come una difficoltà o impossibilità nel suo reperimento che può avere carattere temporaneo o permanente e può essere causato da diversi fattori ascrivibili al Titolare dell'AIC, quali, ad esempio, l'irreperibilità del principio attivo, problematiche legate alla produzione, provvedimenti di carattere regolatorio, imprevisto incremento delle richieste di un determinato medicinale, emergenze sanitarie¹, o decisione di interrompere la commercializzazione quando si tratta di farmaci datati o di basso costo dalla redditività limitata. Quando si parla di carenza produttiva, quindi, il medicinale risulta essere non reperibile sull'intero territorio nazionale, in quanto il titolare dell'AIC non può assicurarne una fornitura appropriata e continua.

Più nel dettaglio, le carenze ascrivibili a problematiche di produzione in genere sono dovute a difetti qualitativi di alcuni lotti di produzione che quindi vengono ritirati dalla distribuzione sul mercato, o possono essere legate a non conformità con la buona prassi di fabbricazione (Good Manufacturing Practise, GMP). I farmaci maggiormente soggetti a questo tipo di carenza sono i farmaci iniettabili sterili, in quanto potrebbe essere esposti al rischio di contaminazione. Per questo genere di carenze l'EMA (European Medicines Agency) ha istituito un elenco di medicinali carenti, consultabile pubblicamente, che viene esaminato dal Comitato per i prodotti medicinali ad uso umano (Committee for Medical Products for Human Use, CHMP) e/o dal Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (Risk Assessment Committee, PRAC)².

Quando si parla invece di carenze dovute a provvedimenti a carattere regolatorio si fa riferimento a fattori quali scarsi incentivi finanziari per i produttori, modifiche nei rimborsi, modifiche ai requisiti normativi ed incremento dei costi necessari per correggere errori di fabbricazione, che possono ridurre la disponibilità di farmaci. Infatti la presenza di margini di profitto bassi, dovuti alla concorrenza o al controllo sui prezzi, mette a rischio le linee di produzione non garantendo il rispetto delle buone norme di fabbricazione che potrebbero non risultare coperte a livello economico. Inoltre anche la decisione da parte di grossisti, ospedali, distributori, di applicare metodi di distribuzione restrittivi o che si discostano dalla normale catena di approvvigionamento, può essere causa di carenze ².

Per quanto riguarda l'incremento non prevedibile delle richieste di un determinato medicinale si fa riferimento ad una sottostima della domanda relativa ad un farmaco che genera uno squilibrio tra le forniture pianificate e la domanda effettiva che diventa causa di una temporanea carenza. Ciò può verificarsi anche in risposta all'approvazione di una nuova indicazione per un prodotto esistente, o a cambiamenti nelle linee guida terapeutiche.

Questo tipo di problematica si è spesso presentata con gli antibiotici in quanto si è visto un aumento del 65% di uso di antibiotici in tutto il mondo. Secondo uno studio americano pubblicato su Proceedings of National Academy of Sciences (PNAS), tra il 2000 e il 2015, il consumo di antibiotici è aumentato da 21,1 miliardi di dosi giornaliere definite (defined daily dose, DDD) a 34,8 miliardi di DDD. Il tasso di consumo di antibiotici è aumentato del 39% da 11,3 a 15,7 DDS per 1.000 abitanti al giorno. Il principale fattore dell'aumento del consumo globale è stato l'aumento del consumo nei paesi a basso-medio reddito ².

Anche le emergenze sanitarie possono generare una richiesta inaspettata di farmaci necessari per curare la popolazione interessata al fenomeno naturale ed influire così negativamente sulla disponibilità dei prodotti.

Le carenze di tipo produttivo/regolatorio sono monitorate istituzionalmente da AIFA che pubblica periodicamente (almeno due volte ogni settimana), sul proprio portale, l'elenco dei medicinali carenti, sulla base di informazioni certe trasmesse dagli stessi titolari di AIC che hanno come termine di preavviso per segnalare la carenza non meno di due mesi (art. 34 del D.Lgs n. 219/2006).

AIFA valuta le specifiche criticità, verificando se si tratta di carenza periodica, ricorrente, cronica o di nuova segnalazione, e si accerta dell'eventuale disponibilità di prodotti analoghi sul mercato italiano o estero, e, al fine di ripristinare il regolare approvvigionamento sul territorio nazionale dei farmaci carenti, adotta i provvedimenti necessari, quali suggerire l'utilizzo di medicinali equivalenti o alternative terapeutiche disponibili sul mercato che possano comunque garantire la continuità terapeutica; oppure può rilasciare, alle strutture sanitarie, l'autorizzazione all'importazione di farmaci analoghi autorizzati all'estero; e in alternativa può essere rilasciata la determinazione per l'importazione all'Azienda titolare dell'AIC.

Va specificato che, ai sensi del D.M. 11 maggio 2001, AIFA può rilasciare l'autorizzazione all'importazione di medicinali analoghi esclusivamente alle strutture sanitarie e ai Servizi di Farmacia Territoriale (ASL) convenzionati con il SSN (Sistema Sanitario Nazionale).

L'indisponibilità di un medicinale è invece correlata a disfunzioni della filiera distributiva, infatti non si manifesta in maniera uniforme sul territorio nazionale, ma al contrario, il medicinale, seppur presente presso i depositi del titolare AIC, non risulta disponibile presso alcuni depositi regionali e/o farmacie.

Le indisponibilità sono spesso dovute a distorsioni del mercato riconducibili al fenomeno del parallel trade che sfrutta le differenze di prezzo dei farmaci sui diversi mercati.

Si tratta di prodotti sottratti dal mercato a causa di distorsioni distributive su prodotti non dichiarati come carenti, usualmente legati a export da parte di grossisti italiani verso Distributori Paralleli tedeschi e inglesi ³.

L'importazione parallela di un medicinale costituisce, in Europa, una legittima forma di scambio fondata sull'art. n. 28 del trattato CE (Comunità Europea) e soggetta a deroghe previste dall'art. n. 30 dello stesso trattato ⁴. Gli "importatori paralleli", che sono piccoli o grandi operatori della distribuzione che hanno spesso carattere multinazionale e sono diversi dai produttori titolari o licenziatari della proprietà intellettuale, acquistano farmaci in Paesi dove costano meno per rivenderli in Paesi dai prezzi più elevati, dopo averli nella maggior parte dei casi rietichettati nella lingua locale. L'importatore parallelo, per poter svolgere la propria attività, è soggetto all'ottenimento di una licenza specifica rilasciata dall'Agenzia Europea dei Medicinali o dall'autorità/agenzia nazionale del proprio Paese e

deve ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio per ogni prodotto che intende importare parallelamente.

E' definito mercato parallelo in quanto avviene parallelamente alla rete di distribuzione ufficiale dei fabbricanti titolari e i beni scambiati sono venduti in competizione diretta con gli stessi beni venduti dai distributori autorizzati. I medicinali di importazione parallela, infatti, devono avere un'AIC valida rilasciata dall'autorità competente del Paese di provenienza ed essere identici o analoghi ad un prodotto che ha già ricevuto l'AIC in Italia⁵.

Al fine di governare i fenomeni distorsivi di mercato causati anche dal mercato parallelo, è stata introdotta la definizione di Obbligo di Servizio: "obbligo per i grossisti di garantire in permanenza un assortimento di medicinali sufficiente a rispondere alle esigenze di un territorio geograficamente determinato, nei limiti di cui i predetti medicinali siano forniti dai titolari di A.I.C., e di provvedere alla consegna delle forniture richieste in tempi brevissimi su tutto il territorio in questione; a tal fine non possono essere sottratti, alla distribuzione ed alla vendita per il territorio nazionale, i medicinali per i quali sono stati adottati specifici provvedimenti al fine di prevenire o limitare stati di carenza o indisponibilità, anche temporanee, sul mercato e in assenza di valide alternative terapeutiche"².

Secondo quanto stabilito dall'art.105 D.Lgs n.219/2006, gli operatori sanitari devono effettuare apposita segnalazione all'autorità territoriale competente (Regioni, Province autonome ecc..) di indisponibilità dei medicinali nella rete distributiva territoriale, indicando il distributore all'ingrosso che non ha provveduto alla fornitura. Sulla base di tale segnalazione, l'autorità competente territorialmente deve mettere in atto tutte le verifiche utili ad individuare eventuali inadempienze a carico della distribuzione intermedia o delle aziende farmaceutiche e deve accertare l'eventuale violazione dell'obbligo di servizio pubblico che comporta sanzioni anche gravi come la revoca all'autorizzazione della distribuzione all'ingrosso. Qualora non risultasse possibile intervenire a livello locale, le Regioni possono informare il Ministero della Salute e AIFA che dal 2015 convoca, a supporto delle Regioni, il Tavolo Tecnico delle Indisponibilità (TTI).

Le indisponibilità non sono oggetto di pubblicazione da parte di AIFA, vista la loro natura locale e temporanea; si procede però con diversi interventi a seconda della casistica, condivisi attraverso il TTI.

Il TTI è stato istituito su iniziativa di AIFA e coinvolge diverse figure come il Ministero della Salute, il Comando Carabinieri NAS, SIFO (Società Italiana di farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie), l'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, Regione Lazio, e nasce con l'obiettivo di garantire il corretto funzionamento del sistema distributivo, prevenendo e limitando le distorsioni del mercato dei medicinali attraverso l'intensificazione delle attività di vigilanza sulla concreta applicazione delle norme vigenti in materia di distribuzione dei medicinali attraverso controlli sul territorio (ispezioni coordinate con il Comando NAS, o verifiche a livello internazionale su esportazioni sospette). Il TTI permette un confronto continuo tra istituzioni, società scientifiche e associazioni di categoria coinvolte nella filiera del farmaco.

La SIFO in collaborazione con AIFA ha avviato il progetto "DruGhost" che ha permesso di attivare ed alimentare un database nazionale delle indisponibilità dei farmaci al fine di mappare e quantificare un fenomeno che è in costante aumento.

DruGhost permette inoltre, attraverso la segnalazione dei farmaci che risultano indisponibili, di semplificare la risoluzione delle problematiche relative alle indisponibilità: grazie alla comunicazione con le aziende produttrici attraverso canali preferenziali permette di velocizzare il ripristino della fornitura, inoltre attraverso la condivisione con l'AIFA dei dati raccolti sul territorio nazionale facilita una corretta azione di vigilanza dei canali distributivi dei farmaci;

Le mancate forniture ospedaliere si riferiscono a farmaci carenti oggetto di gare locali, in questo caso le aziende che si sono aggiudicate le forniture non le onerano nei tempi stabiliti, o rinunciano dopo l'ottenimento dell'appalto generando ritardi e disagi alle strutture ospedaliere³.

Secondo quanto disposto dal DM 11/05/2001 per i farmaci e dal DM 2/1/2016 per i vaccini e per i medicinali emo/plasma derivati, spetta alle singole Aziende Sanitarie o Ospedaliere sottoporre ad AIFA richieste di importazione, dichiarare che il farmaco importato verrà utilizzato esclusivamente per le indicazioni approvate nel Paese di provenienza, contattare i diversi importatori e valutare l'offerta economica più valida³.

Attualmente non vi è alcuna assunzione di responsabilità da parte del titolare di AIC per le mancate forniture ospedaliere e non vi è l'obbligo da parte di quest'ultimo di adottare azioni correttive; questo potrebbe essere ottenuto solo definendo clausole, da inserire nel contratto di fornitura delle aziende, che obblighino l'azienda a garantire la fornitura di quantitativi coerenti con i fabbisogni definiti dalle gare, anche attraverso l'importazione sotto la propria responsabilità.

Una possibile soluzione operativa potrebbe essere la centralizzazione sistematica della richiesta di nulla osta per carenza a livello regionale e quindi verrebbe effettuata una richiesta unica dalla Regione ad AIFA (come avviene già in Friuli Venezia Giulia) evitando la richiesta da parte del clinico.

BIBLIOGRAFIA

1. Il link: <https://www.aifa.gov.it/web/guest/farmaci-carenti> , consultato il 17/08/2022
 2. Chiara Lamesta, Cataldo Procacci, Mariarosanna De Fina, Roberto Langella, Sophia Campbell Davies. Area giovani 2016-2020. “La problematica delle carenze di farmaci in Italia: esempi e modelli di gestione”
 3. “Il tavolo tecnico delle indisponibilità, il dialogo nel TTI fra pubblico e privato”. Autori coordinatori: Domenico Di Giorgio, Dirigente Area Ispezioni e Certificazioni-AIFA; Giuseppe Scrofina, Direttore editoriale de “IL Quaderno della distribuzione farmaceutica”-ADF
 4. F. Gianfrate. “Il parallel trade dei farmaci in Europa”
 5. Il link: <https://www.aifa.gov.it/importazione-e-distribuzione-parallela>, consultato il 17/08/2022
-

2.2 Strategie regolatorie sulla gestione delle carenze in Europa

La carenza dei farmaci in Europa ha un forte impatto sulla capacità dei sistemi sanitari nazionali di garantire la continuità di cura e l'accesso alla terapia farmacologica dei pazienti.

Come noto, la carenza di un farmaco può dipendere da molteplici fattori che vanno da problemi nella fornitura (problemi produttivi, logistici, nella distribuzione) a quelli legati alla richiesta (fluttuazione della domanda, prezzo, politiche di rimborso) fino ad arrivare a considerare problematiche dovute ad eventi geo-politici anche come a titolo di esempio la recente pandemia da *SARS-CoV-2*.

Idealmente, una strategia comune a tutta l'Unione Europea (UE) potrebbe risolvere o comunque mitigare in un tempo ragionevolmente breve tutte le problematiche inerenti alla carenza di un farmaco.

Le maggiori problematiche che si riscontrano nel momento in cui si cerca di elaborare una strategia di contrasto al problema della carenza dei farmaci unificata a livello dell'UE sono dovute a fattori come l'eterogeneità delle legislazioni nazionali e delle politiche legate ai rimborsi e la variazione di prezzo di uno stesso farmaco. In questo contesto l'importazione di un medicinale da altri paesi dell'UE o extra-UE è una delle strategie più utilizzate per sopperire alla carenza di un farmaco come anche l'autorizzazione all'apertura di nuovi siti produttivi, strategia meno praticabile nel caso di piccoli paesi nei quali un'azienda non avrebbe un ritorno economico sufficientemente alto da giustificare nuove aperture.

Come conseguenza di tutto ciò sarebbe opportuno sviluppare un piano di emergenza comune all'interno dell'UE fondato sulla forte cooperazione fra le nazioni e basato sul un'analisi razionale del singolo caso di carenza.

A questo proposito nell'articolo di Mussazzi et al., 2020 viene proposto un approccio teorico-pratico per: i) determinare l'impatto della carenza di un farmaco sul Sistema Sanitario Nazionale; ii) razionalizzare una serie di strategie pratiche per la risoluzione di una carenza sulla base delle cause alla base della stessa. Tale approccio verrà descritto nel paragrafo 2.2.

Il quadro normativo attuale

Nel Dicembre 2016 l’Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ed i capi delle agenzie europee nazionali hanno istituito una Task Force per il monitoraggio della disponibilità dei medicinali ad uso umano e veterinario autorizzati in Europa. La Task Force ha successivamente istituito un progetto pilota per la creazione di un punto di contatto unico (SPOC) sulle carenze con l’obiettivo di i) migliorare la condivisione delle informazioni tra gli Stati membri e l’EMA; ii) coordinare le azioni volte ad aiutare, prevenire e gestire le carenze. Le azioni per garantire la fornitura di medicinali in tutta l’UE ed evitare carenze sono incluse anche nella “EU Pharmaceutical Strategy for Europe”, adottata nel novembre 2020.

Un successivo passo avanti è stato l’avvio di un dialogo strutturato con e tra gli attori della catena della produzione farmaceutica e le autorità pubbliche, che mira ad identificare strumenti politici e proporre azioni per rafforzare la continuità e la sicurezza dell’approvvigionamento dei farmaci nell’UE.

La legislazione farmaceutica dell’UE, in particolare la direttiva 2001/83/CE, contiene due disposizioni che hanno lo scopo di affrontare l’argomento della fornitura di medicinali nell’UE. L’articolo 23a richiede al titolare dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio (AIC) di presentare una pre-notifica alle autorità nazionali competenti “se un prodotto prodotto cessa di essere immesso sul mercato di uno Stato membro, temporaneamente o permanentemente”.

Le autorità devono essere informate, salvo circostanze eccezionali, non meno di due mesi prima dell’interruzione. Inoltre, l’articolo 81 della stessa direttiva richiede ai titolari dell’AIC ed ai distributori all’ingrosso di un medicinale che viene immesso sul mercato di “garantirne l’adeguatezza e la continuità forniture”, nei limiti delle proprie responsabilità, al fine di coprire i bisogni terapeutici dei pazienti. Gli stati membri dovrebbero recepire questi articoli nei rispettivi quadri legislativi nazionali ed inserirli in appositi sistemi per monitorare e far rispettare la conformità.

Nel 2017 il Parlamento Europeo ha esplicitamente segnalato la carenza di farmaci come una grande preoccupazione nel panorama internazionale, pertanto la Commissione Europea è stata chiamata ad analizzare ulteriormente le cause delle carenze, stabilendo una

lista di medicinali essenziali che scarseggiano sul territorio Europeo e sviluppando un meccanismo di monitoraggio annuale di tali farmaci.

Lo stesso Parlamento Europeo nel 2020 ha invitato la Commissione, gli Stati membri e altri le parti interessate a lavorare insieme per affrontare le questioni sui farmaci carenti tramite azioni legislative e non legislative.

La necessità di garantire la fornitura di medicinali in tutta l'UE ed evitare carenze è esplicitamente parte della strategia farmaceutica dell'UE per l'Europa, adottata nel novembre 2020 e nella quale la Commissione Europea propone una revisione della legislazione farmaceutica che includerebbe l'introduzione di obblighi più forti in materia di fornitura e trasparenza, la notifica anticipata di ammanchi e ritiri una maggiore trasparenza degli stock e un maggiore coordinamento dell'UE per monitorare, gestire ed evitare le carenze. Un'altra azione è l'avvio di un dialogo strutturato con e tra gli attori della catena della produzione farmaceutica e le autorità pubbliche.

Recentemente anche il Consiglio sull'accesso ai medicinali e ai Dispositivi medici per l'UE ha invitato la Commissione Europea e tutti gli Stati membri a formare strette collaborazioni per facilitare soluzioni tempestive, in particolare per quanto riguarda la carenza di farmaci critici.

Anche l'EMA, in qualità di agenzia responsabile della valutazione scientifica, supervisione e monitoraggio della sicurezza dei medicinali nell'UE, è coinvolta nella gestione delle carenze, come nella già citata creazione nel 2016 della Task Force per la gestione delle disponibilità di medicinali autorizzati per uso umano e veterinario». Inoltre, nel 2019, la Task Force ha pubblicato una “Guida all'individuazione e alla notifica di carenze di medicinali per i Titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione”.

Un algoritmo per armonizzare la gestione europea della carenza di un farmaco

Nell'articolo di Musazzi et al. 2020, viene sviluppato un algoritmo con lo scopo di definire nella maniera più armonizzata possibile l'impatto della carenza di un farmaco sulla salute pubblica, ma anche razionalizzare strategie di problem-solving sulla base delle diverse situazioni.

Innanzitutto, la parte costante dell'algoritmo ha lo scopo di valutare l'impatto della carenza, che viene classificato in alto/medio/basso e prende in considerazione:

- tipo di patologia da trattare;
- presenza di eventuali alternative terapeutiche;
- capacità produttive delle eventuali alternative terapeutiche.

Sulla base del risultato ottenuto nella parte costante dell'algoritmo è stato elaborato un albero decisionale per la gestione del rischio che a sua volta è suddiviso in:

- strategie per la gestione dei problemi produttivi;
- strategie per incrementare la sostenibilità economica;
- strategie decisionali per permettere/bloccare le importazioni dei medicinali;
- strategie di comunicazione delle carenze ai pazienti.

L'algoritmo proposto nonostante abbia delle limitazioni di applicazione, come ad esempio nell'ambito del monitoraggio dei farmaci utilizzati in regime off-label, soprattutto per specifiche popolazioni di pazienti, può essere adattato ed utilizzato come modello per elaborare delle strategie per la gestione del rischio di carenze a livello locale secondo specifiche necessità.

L'applicazione dell'algoritmo rimane sempre subordinato all'istituzione di consultazioni permanenti sia a livello nazionale che a livello europeo, ciò permetterebbe, fra le altre, di velocizzare la risoluzione delle emergenze sulle carenze dei farmaci.

2.3 La gestione delle carenze dei medicinali

La carenza di un farmaco rappresenta un serio pericolo per la garanzia della continuità terapeutica. Nell'ottica dell'assistenza terapeutica dei pazienti, il farmacista impegnato soprattutto nelle fasi di approvvigionamento, logistica e monitoraggio farmaceutico, deve agire in modo tempestivo, efficace e mai dimenticando di essere al centro di una complessa rete sanitaria.

A tal proposito, è di fondamentale importanza il continuo contatto con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), deputata alla gestione delle carenze dei medicinali. L'ente regolatorio

nazionale, infatti, ha dedicato una sezione sul suo portale ufficiale intitolata “Farmaci attualmente carenti” nella quale rende disponibili le seguenti liste:

- “Elenco dei farmaci attualmente carenti” tra cui la lista dei farmaci temporaneamente carenti e una lista di quelli per cui l’AIFA rilascia l’autorizzazione all’importazione;
- Elenco dei medicinali che non possono essere sottratti alla distribuzione e alla vendita per il territorio nazionale al fine di prevenire o limitare stati di carenza o indisponibilità (art. 1 del D. Lgs. 219/2006);
- “Comunicazioni sui farmaci carenti”: una sezione dedicata al monitoraggio delle carenze e agli aggiornamenti;

La lista di medicinali carenti viene periodicamente aggiornata e raccoglie le segnalazioni relative alle carenze e momentanee indisponibilità dei medicinali, valutandone le criticità.

In particolare, in essa vengono riportati:

- Nome commerciale del farmaco carente, principio attivo, forma farmaceutica, confezione e nominativo dell’Azienda titolare dell’AIC;
- Data di inizio e di presunta conclusione della carenza;
- Esistenza o meno di equivalenti;
- Motivazioni che hanno determinato la carenza (es.: cessata commercializzazione definitiva o temporanea, elevata richiesta/problemi produttivi, etc...)
- Suggerimenti e/o provvedimenti adottati dall’AIFA (es.: “Per trattamento alternativo si consiglia di rivolgersi allo specialista o al M.M.G oppure “Si rilascia autorizzazione all’importazione alle strutture sanitarie per analogo autorizzato all’estero” ;)
- Eventuali note (ad es.: se sono disponibili per la distribuzione confezioni estere importate dal titolare AIC; oppure se quest’ ultimo si riserva di rifornire gli enti pubblici fino ad esaurimento scorte, nel caso in cui sussistano impegni di fornitura -aggiudicazioni di gare pubbliche o altri contratti in virtù del Codice degli Appalti);

Procedure operative per la gestione dei medicinali carenti

1. Il farmaco è presente nell' Elenco dei medicinali carenti pubblicato sul portale dell'Aifa?

In caso positivo, ci sono due possibilità:

a) Rivolgersi allo specialista o al medico di medicina generale MMG per trattamento alternativo.

In questo caso il MMG o lo specialista, al fine di garantire la continuità terapeutica al paziente, può valutare un medicinale equivalente o altre alternative terapeutiche disponibili sul mercato italiano. In situazioni particolari supportate da specifiche motivazioni, questi può attivare la procedura di importazione.

Il riferimento per qualsiasi chiarimento o informazione è L'Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico all'indirizzo farmacicarenti@aifa.gov.it

b) Si rilascia autorizzazione all'importazione alle strutture sanitarie per analogo autorizzato all'estero.

L' AIFA autorizza l'importazione di medicinali analoghi autorizzati e commercializzati all'estero per garantire la continuità terapeutica ai pazienti; la procedura di importazione può essere attivata dal medico specialista o il MMG ed è successivamente gestita dalle farmacie ospedaliere o ASL competenti per territorio. Il modulo per attivare la procedura di importazione è scaricabile dalla pagina "Modulistica carenze".

Nei casi succitati le confezioni dei medicinali importati dovranno essere dispensati esclusivamente dalle ASL e/o strutture di competenza territoriale del paziente. In alcuni casi la Regione potrebbe attivare delle modalità di distribuzione per conto (DPC) oppure le farmacie ospedaliere potrebbero farsi carico della distribuzione.

Se ci sono difficoltà ad individuare la struttura competente, il paziente può contattare il referente regionale individuato per la gestione delle carenze. pubblicato nella pagina del

sito AIFA dedicato a carenze e indisponibilità di farmaci è pubblicato l'elenco dei referenti regionali.

Rilasciata determinazione per l'importazione al titolare AIC.

Il medicinale carente importato dal Titolare AIC viene dispensato nel periodo di carenza dalla farmacia ospedaliera o ASL competente per territorio a fronte di una prescrizione del medico e, talvolta, di una dichiarazione di non sostituibilità del medicinale.

2. Il farmaco non è presente nell' Elenco dei medicinali carenti pubblicato sul portale dell'Aifa?

Nel caso in cui il medicinale "mancante" non fosse presente nell'elenco dei medicinali carenti pubblicato sul portale dell'AIFA è possibile per il farmacista effettuare una segnalazione sul portale DruGhost se:

- 1) il farmaco indisponibile è aggiudicatario di gara;
- 2) se sono trascorsi almeno 15 giorni lavorativi dalla data di emissione dell'ordine;
- 3) se è stato effettuato almeno un sollecito all'azienda produttrice.

Se l'azienda sanitaria ha inoltre la possibilità di acquistare il farmaco presso un grossista distributore sarà compito del farmacista verificare la reale indisponibilità del farmaco contattando almeno 3 grossisti presenti nel suo territorio. Confermata l'indisponibilità, per alcuni farmaci è possibile utilizzare i contatti resi disponibili dai titolari A.I.C. per le richieste in emergenza (SOS farmaco).

Secondo il Decreto Legislativo 24 Aprile 2006, n.219 che prevede che il titolare A.I.C. *“è obbligato a fornire entro le quarantotto ore, su richiesta delle farmacie, anche ospedaliere, o dei punti vendita di medicinali previsti dall'articolo 5 del decreto-legge 4 luglio 2006, n. 223, convertito, con modificazioni, dalla legge 4 agosto 2006, n. 248, un medicinale che non è reperibile nella rete di distribuzione regionale”* è possibile attivare la procedura di fornitura diretta, nel caso in cui un medicinale non fosse disponibile nella rete distributiva.

Se il titolare non dovesse adempiere ai suoi obblighi di legge dell'ordine diretto, è importante inviare una segnalazione a farmacicarenti@aifa.gov.it, documentando la mancata fornitura, per permettere le azioni di verifica e intervento da parte di

AIFA. L'elenco dei contatti messi a disposizione dai titolari AIC per le richieste in emergenza viene

aggiornato periodicamente, in base alle informazioni fornite dai titolari di AIC.

Segnalazioni da parte di farmacie e pazienti ed elenco dei referenti regionali

In base all'art. 105, c. 3bis del D. Lgs. 219/06, i farmacisti (per i pazienti) possono inviare una segnalazione ai referenti della Regione o della Provincia Autonoma, direttamente o attraverso le associazioni di categoria, nel caso in cui un farmaco, che non sia presente nella lista di quelli carenti pubblicata da AIFA, risulti non reperibile sul territorio, i farmacisti (e, attraverso di loro, i pazienti) possono inviare una segnalazione ai referenti della Regione o della Provincia Autonoma, direttamente o attraverso le associazioni di categoria, per le valutazioni e gli interventi del caso, e per l'eventuale inoltro al Ministero della Salute e all'AIFA nel caso di problematiche di potenziale interesse nazionale.

Front End Carenze (FEC) per le comunicazioni dei titolari di AIC

Sul portale dell'Agenzia è attivo il Front End Carenze (FEC) tramite il quale i titolari di AIC possono gestire le comunicazioni di carenza/cessata commercializzazione dei medicinali commercializzati in Italia. Le comunicazioni di carenza/cessata commercializzazione inviate tramite il FEC esonerano i titolari dall'invio delle stesse tramite PEC o posta ordinaria.

I referenti dell'azienda titolare che gestiscono tali comunicazioni devono essere registrati al portale dei Servizi online.

Registrazione al portale dei Servizi Online dell'Agenzia

Nella pagina "Accesso ai sistemi informatici di AIFA" è disponibile un manuale utente con le procedure di utilizzo del FEC.

Il riferimento per i Titolari di AIC è L'Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico insieme all'Helpdesk AIFA.

Richiesta profilo (per gli utenti già registrati al portale dei Servizi Online dell'Agenzia)

È necessario chiedere al proprio Amministratore Utente Aziendali (AUA) l'attivazione del profilo "Carenze" tramite l'applicativo "Gestione Profilo" o "Gestione profili per utenti già censiti" presente nella Homepage del portale dei servizi.

Abilitazione all'utilizzo del FEC da parte degli Amministratori Utenze Aziendali (AUA)

L'AUA aziendale, tramite l'applicazione "Autorizzazione utenze aziendali - AUA e Approvatori Regionali", può verificare in ogni momento gli utenti da lui dipendenti.

Nello stesso applicativo può abilitarli o disabilitarli.

Per l'abilitazione è necessario che l'utente ne faccia richiesta tramite il sistema "Gestione Profili" come sopra specificato.

BIBLIOGRAFIA

Il link: <https://www.aifa.gov.it/farmaci-carenti>

Il link: <https://www.sifoweb.it/122-area-soci/drughost/4007-aifa-carenze-e-indisponibilita.html>

2.4 Portale DruGhost SIFO-AIFA

SIFO, su proposta delle Segreterie Regionali e in stretta collaborazione con AIFA, ha deciso di avviare il progetto “DruGhost”, prima attività in questo ambito a livello nazionale ed europeo: Attraverso questa piattaforma web based, i Dirigenti farmacisti ospedalieri e dei Servizi Farmaceutici territoriali possono effettuare le segnalazioni di farmaci indisponibili e verificare l’indisponibilità di un farmaco a livello locale e nazionale.

Il progetto “DruGhost” è stato avviato nel 2019 come pilota nella regione Puglia, ed è attualmente attivo su tutto il territorio nazionale.

Gli obiettivi del progetto “DruGhost” sono:

- mappare e quantificare costantemente il fenomeno delle indisponibilità;
- Semplificare la risoluzione delle problematiche relative alle indisponibilità mediante la comunicazione diretta delle stesse alle ditte produttrici attraverso canali preferenziali al fine di permettere il ripristino della fornitura nel minor tempo possibile;
- Condividere con l'AIFA i dati raccolti sul territorio nazionale al fine di permettere una corretta azione di vigilanza sui canali distributivi dei farmaci;
- Rappresentare uno strumento utile per “convalidare” e “valutare” i fornitori nelle procedure di gara, infatti i dati saranno utilizzati per creare dei profili delle aziende, a beneficio delle Regioni, che potranno poi prevedere eventuali clausole di salvaguardia più rigide per quelle aziende che risultino meno affidabili ¹.

L’analisi congiunta e incrociata dei dati provenienti dalla Piattaforma DRUGHOST e delle segnalazioni inviate ad AIFA da parte delle aziende titolari di AIC permette di fornire una stima puntuale e rappresentativa di questa importante criticità che colpisce il Servizio Sanitario Nazionale.

La web-app DruGhost è composta principalmente da 2 moduli operativi:

- a) Form di segnalazione delle indisponibilità;
- b) Database dei farmaci indisponibili.

a) Form di segnalazione delle indisponibilità

Il form di segnalazione delle indisponibilità è accessibile a tutti i soci SIFO mediante il portale sifoweb.it (Figura 2.4.1). Attraverso questo modulo è possibile effettuare una segnalazione di indisponibilità: un farmaco può essere riconosciuto come indisponibile se sono trascorsi almeno 15 giorni lavorativi dalla data di invio dell'ordine alla ditta e se è stato effettuato almeno un sollecito.

Il form di segnalazione raccoglie tutte le informazioni necessarie per l'identificazione del Segnalatore, della struttura presso la quale si è verificata l'indisponibilità e del prodotto indisponibile. I dati relativi al segnalatore ed alla struttura non vengono pubblicati nel Database delle Indisponibilità, ma sono necessari per il successivo processo di validazione.

Vengono inoltre rilevate le seguenti informazioni:

- Farmaco Indisponibile;
- Tipo di fornitura (aggiudicatario di gara o acquisto in economia);
- Data invio ordine alla ditta;
- Data inizio Indisponibilità;
- Numero dell'ordine trasmesso alla ditta;
- Modalità trasmissione ordine alla ditta;
- Data ultimo sollecito inviato alla ditta;
- Quantità ordinata e non consegnata (numero riferito alle unità posologiche);
- Comunicazione dalla ditta (possibilità di allegare una comunicazione);
- Note aggiuntive.



**SEGNALA UN
FARMACO
INDISPONIBILE**



DruGhost
Il primo portale dei farmaci indisponibili

Informazioni Segnalatore

Nome e Cognome *

Inserire nome e cognome del segnalatore

Indirizzo mail i *

Inserire un proprio indirizzo mail valido

Figura professionale

farmacista territoriale
 farmacista ospedaliero
 specializzando in FO
 altro *

Informazioni sulla Struttura

Struttura di appartenenza i *

Scrivere il nome della propria struttura di appartenenza o la città in cui è situata e selezionarla dall'elenco a cascata.

Regione di appartenenza *

Selezionare la regione nella quale è collocata la struttura in cui è stata rilevata l'indisponibilità

Figura 2.4. 1

La segnalazione inserita sul portale DruGhost è soggetta ad un processo di validazione al fine di verificare la congruità della stessa, in particolare vengono effettuate le seguenti verifiche:

- Verifica del tempo minimo intercorso tra la data di invio ordine e la data di inizio indisponibilità;
- Verifica data del sollecito inviato a ditta;
- Verifica che il farmaco indicato come indisponibile NON sia presente nell'elenco delle carenze AIFA;

- Verifica che la segnalazione di indisponibilità sia riferita ad un prodotto che risulti essere aggiudicatario di gara;
- Verifica della documentazione allegata a corredo della segnalazione;
- Verifica presenza di una precedente segnalazione (segnalazione duplicata).

Se tutte le verifiche sono superate la segnalazione viene pubblicata nel Database dei farmaci Indisponibili.

b) Database dei farmaci indisponibili

Il database dei farmaci indisponibili raccoglie tutte le segnalazioni inserite tramite il form di segnalazione che sono state validate e ritenute idonee alla pubblicazione da parte dei validatori. È accessibile a tutti i soci SIFO ed è consultabile attraverso l'ausilio di semplici ma efficaci filtri (Figura 2.4.2):

1. È possibile filtrare il database in funzione di uno specifico farmaco presente all'interno del database stesso;
2. È possibile effettuare una ricerca inserendo una parola chiave che può essere composta da iniziali del farmaco, dell'AIC o della Ditta produttrice;
3. È possibile filtrare il database in funzione della Regione dalla quale proviene la segnalazione;
4. È possibile filtrare il database in funzione di una specifica data di inizio indisponibilità;
5. È possibile filtrare il database in funzione di una specifica data di segnalazione.

Possono essere applicati singoli filtri o combinazione degli stessi al fine di effettuare delle valutazioni relative all'indisponibilità di un farmaco in una data regione e/o in un determinato intervallo temporale.

Tutte le segnalazioni di indisponibilità sono elencate in funzione della data di inserimento (dalla più recente alla più datata) riportando per ogni segnalazione le seguenti informazioni:

- Nome, AIC e ditta farmaco indisponibile;
- Data inizio indisponibilità;
- Regione di origine della segnalazione.



DATABASE FARMACI INDISPONIBILI



DruGhost
Il primo portale dei farmaci indisponibili

Attraverso il Database DruGhost è possibile accedere a tutte le segnalazioni relative alle indisponibilità farmaci.

Filtra il database in base ad uno specifico farmaco presente nel Database:

...

oppure filtra il database inserendo una o più parole chiavi:

Farmaco / AIC / ditta:	Data inizio indisponibilità (AAAA-MM-DD):	<input type="button" value="search..."/> <input type="button" value="reset..."/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Regione segnalazione	Data inserimento Segnalazione (AAAA-MM-DD)	
...	<input type="text"/>	

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z »All

Pagina 1 di 24 Risultati 1 - 20 di 472

20

Lista segnalazioni Indisponibilità

Ordina per:

2029	PEGASYS*1 siringa preriempita SC 90 mcg 0,5 ml + ago -- AIC 35683150 --- ROCHE REGISTRATION GMBH Data inizio indisponibilità: 2023-03-01 Origine segnalazione: emilia-romagna	<input type="button" value="=>"/>
2028	FLUREKAIN*COLL FL 1,25+3MG/ML -- AIC 46306015 --- SANTEN ITALY SRL Data inizio indisponibilità: 2023-06-01 Origine segnalazione: toscana	<input type="button" value="=>"/>
2027	INREBIC*120CPS 100MG FL -- AIC 49373018 --- CELGENE S.R.L Data inizio indisponibilità: 2023-05-23 Origine segnalazione: toscana	<input type="button" value="=>"/>
2026	DAPTOMICINA NOR*5FL POLV 500MG -- AIC 48789061 --- PIRAMAL CRITICAL CARE ITALIA S.P.A. Data inizio indisponibilità: 2023-06-01 Origine segnalazione: toscana	<input type="button" value="=>"/>
2025	PIRFENIDONE TE*84CPR 801MG -- AIC 50055096 --- TEVA ITALIA S.R.L. Data inizio indisponibilità: 2023-04-27 Origine segnalazione: toscana	<input type="button" value="=>"/>

Figura 2.4. 2

È possibile visualizzare maggiori informazioni relative alla singola segnalazione cliccando sulla funzione “read more”.

Le informazioni complete relative all’indisponibilità del farmaco (Figura 2.4.3) comprendono:

- Data inizio indisponibilità;
- Regione di appartenenza della struttura segnalatrice;
- Verifica relativa alla presenza del farmaco nella lista dei farmaci carenti AIFA;
- Data invio ordine a ditta;
- Modalità trasmissione ordine a ditta;
- Note aggiuntive sull’indisponibilità

The screenshot displays a software interface with a blue header bar containing the text: "PEGASYS*1 siringa preriempita SC 90 mcg 0,5 ml + ago -- AIC 35683150 --- ROCHE REGISTRATION GMBH". To the right of the header are icons for a document and a printer. Below the header, a grey bar indicates the report was inserted on "Lunedì, 12 Giugno 2023 15:44". The main content area is a white box with a light grey border, containing a list of fields and their values:

Data inizio indisponibilità:	2023-03-01
Regione di appartenenza della struttura segnalatrice:	emilia-romagna
Segnalazione presente tra le carenze AIFA?	no
Mancata fornitura da aggiudicatario gara?	si
Data invio ordine a Ditta:	2023-02-15
Data ultimo sollecito inviato alla Ditta:	2023-06-12
Modalità trasmissione ordine a Ditta:	NSO/Peppol
Note aggiuntive sull'indisponibilità:	

At the bottom left of the white box is a small icon of a hand pointing to the right.

Figura 2.4. 3

Link per accedere alla piattaforma DruGhost: [SIFO - Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei servizi farmaceutici delle aziende sanitarie - Portale DruGhost \(sifoweb.it\)](https://www.sifoweb.it)

BIBLIOGRAFIA

Il link: [SIFO - Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei servizi farmaceutici delle aziende sanitarie - Portale DruGhost \(sifoweb.it\)](https://www.sifoweb.it), consultato il 17/08/2022

2.5 Modalità operative per l'importazione di farmaci dall'estero

L'importazione di farmaci dall'estero è disciplinata rispettivamente dal DM 11/02/1997, per l'importazione di medicinali non registrati in Italia, e dal DM 11/05/2001 per medicinali in commercio in Italia con autorizzazione all'immissione in commercio ma carenti nel mercato interno. Per farmaci esteri si intendono i farmaci che non sono presenti in commercio in Italia – cioè che non hanno una AIC italiana – ma che sono commercializzati, con specifiche indicazioni, in altri Paesi, sia europei che extraeuropei. Per procedere all'importazione dall'estero è richiesta la compilazione di specifici moduli predisposti dalle autorità competenti, che ciascuna azienda sanitaria adotta nei propri regolamenti interni sia per pazienti già individuati o per costituire scorta di reparto.

I documenti devono essere validati dalla farmacia interna e compilati dal medico.

Il nulla osta all'importazione è rilasciato dagli Uffici di Sanità Marittima Aerea e di Frontiera del Ministero della Salute. L'Agenzia Italiana del Farmaco monitora le carenze di farmaci commercializzati in Italia pubblicando gli aggiornamenti in una pagina web del proprio sito.

L'importazione di farmaci dall'estero si rende necessaria nei casi in cui manchino alternative terapeutiche a farmaci irrimediabili nel territorio nazionale.

Il DM 11/02/1997 stabilisce che un medico, in condizioni eccezionali e per motivate esigenze, possa richiedere di importare medicinali non registrati in Italia, privi di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC). Se la richiesta avviene per trattamenti nell'ambito ospedaliero o per pazienti che iniziano la terapia in una struttura ospedaliera e necessitano di continuarla a domicilio [3], il SSN se ne può fare carico, altrimenti la spesa è a carico del cittadino.

Il DM 11/05/2001 autorizza l'importazione da mercati esteri di specialità medicinali, già in commercio in Italia con AIC ma carenti nel mercato interno. In entrambi i casi di norma è richiesta una relazione clinica nella quale il medico assicura che per lo specifico paziente non siano individuabili alternative terapeutiche valide.

L'accezione di farmaco carente in genere si riferisce ad un medicinale non disponibile o irrimediabile in commercio sul territorio nazionale, in quanto il titolare AIC non può

garantire la fornitura appropriata e continua al fine di soddisfare le esigenze dei pazienti [2].

L'importazione direttamente dall'estero richiede la compilazione di specifici moduli predisposti dalle autorità competenti, che ciascuna azienda sanitaria adotta nei propri regolamenti interni (come da esempio *allegato 1*). Il medico curante compila il documento che è convalidato (per le richieste ospedaliere) dalla farmacia interna.

La richiesta può essere redatta secondo due modalità: per acquisti destinati a pazienti già individuati (per i quali va chiesto un consenso informato a priori e inserito nella cartella clinica) o per acquisti destinati a costituire scorta di reparto (il consenso informato è chiesto a posteriori); in entrambi i casi i quantitativi non devono essere superiori al trattamento terapeutico di novanta giorni per singolo paziente (In entrambi i casi i quantitativi non devono essere superiori al trattamento terapeutico di novanta giorni per singolo paziente). per effettuare in modo corretto la richiesta si precisa che il medico prescrivente deve sempre indicare se il farmaco serve per scorta o per pazienti già individuati, in quest'ultimo caso vanno sempre riportate le iniziali e la data di nascita del/i paziente/i e la patologia. inoltre su ogni modulo dev'essere sempre apposto il timbro dell'azienda ospedaliera o della asl richiedente. nel caso di importazione per scorta va indicato il numero di pazienti che si prevede di dover trattare, il quantitativo complessivo richiesto deve risultare non superiore ai novanta giorni di terapia.

Il nulla osta all'importazione è poi rilasciato dagli Uffici di Sanità Marittima Aerea e di Frontiera (USMAF) del Ministero della Salute, che controllano anche il transito del bene. Queste regole valgono per tutti i medicinali ad eccezione di quelli classificati come stupefacenti (per i quali l'autorità di riferimento è l'Ufficio Centrale degli Stupefacenti del Ministero della Salute) [4].

Poiché il DM 11/02/1997 tutela la libertà di cura, i medici possono dunque prescrivere un farmaco non autorizzato in Italia, utilizzandolo esclusivamente secondo le indicazioni presente nel Riassunto Caratteristiche del Prodotto del Paese di origine. Le agenzie, le regioni o le centrali di acquisto pubbliche possono prevedere gare d'appalto e lotti specifici per l'acquisto di farmaci esteri, a cui possono partecipare direttamente le ditte produttrici o grossisti o farmacie, esteri. L'acquisto di un *farmaco carente* non può essere

programmato e dunque non può essere identificato nelle convenzioni attive delle centrali di acquisto.

Grazie al DM 11/05/2001, che tutela la continuità di cura quando un farmaco è irreperibile, come alternativa al farmaco italiano possono essere adottate modalità di acquisto all'estero "*urgenti e non programmabili*". Negli ultimi anni, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), seguendo le linee guida di una commissione europea [5], monitora le carenze di farmaci commercializzati in Italia (compresi i vaccini e gli emoderivati), pubblicandole in una pagina web del proprio sito [6]. In questi casi l'AIFA può consentire che la ditta con AIC carente, anche assegnataria di gara e/o distributrice univoca, possa, temporaneamente, importare analoga specialità estera con la stessa indicazione del farmaco italiano. Nella stessa pagina dell'AIFA sono indicate le ragioni di carenza, i medicinali irreperibili, la data di avvio della carenza e le eventuali autorizzazioni fornite per l'importazione. In questo gruppo si possono annoverare anche i medicinali temporaneamente indisponibili e le mancate forniture da accordi contrattuali e sono descritte le azioni messe in atto e le proposte per ovviare a questi inconvenienti. Lo *shortage* dei medicinali in Europa è stato indagato nel 2018 dalla European Association of Hospital Pharmacy che ha rilevato come il fenomeno si sia più che triplicato dal 2014, secondo la *survey* a cui hanno risposto 1666 utenti di tutti gli stati europei [7].

MODALITA' DI COMPILAZIONE DELLA RICHIESTA

1) RICHIESTA D'IMPORTAZIONE

1. Nella richiesta il medico deve sempre riportare: nome del medicinale, forma farmaceutica, dosaggio, quantitativo di cui si chiede l'importazione, per una durata massima della terapia di novanta giorni
2. ditta produttrice, titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio con specifica, chiaramente indicata, che il farmaco è regolarmente registrato nel paese di provenienza, precisandone il nome
3. che tale farmaco è indispensabile e non è sostituibile per la cura del paziente e per il successo terapeutico, da altri farmaci già registrati in Italia

4. che il farmaco non contiene sostanze stupefacenti o psicotrope, non è sangue umano e/o suo derivato 5. che il medico curante utilizzerà il medicinale sotto la propria diretta responsabilità avendo ottenuto il consenso informato del paziente. E' raccomandata la compilazione di un modulo per ciascun paziente; ai fini della rintracciabilità del farmaco importato, la richiesta ad personam diventa un obbligo quando, anche se il farmaco e la patologia sono gli stessi, cambia la posologia del singolo paziente.

2) **CONSENSO INFORMATO**

1. Nel consenso informato devono essere riportate la descrizione del farmaco che si vuole importare 2. le generalità del paziente che dichiara il carattere volontario della sua partecipazione al trattamento terapeutico per la stessa indicazione terapeutica per la quale il farmaco è registrato nel Paese di origine 3. il timbro e la firma del medico responsabile 4. la firma del paziente o di chi ne ha la tutela o patria potestà.
- AVVERTENZE (D.M. 31 gennaio 2006 “Modificazioni al decreto 11 febbraio 1997, recante: Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero” G.U. n° 61 del 14 marzo 2006) L'importazione è giustificata da oggettivi caratteri di eccezionalità L'impiego del farmaco deve avvenire nel rispetto, oltre che della normativa in vigore in Italia, delle condizioni di uso autorizzate nel paese di provenienza, cioè il medicinale deve essere utilizzato solo per le indicazioni terapeutiche per le quali risulta registrato all'estero.

MEDICINALI CHE POSSONO ESSERE IMPORATI:

1) **Medicinali regolarmente registrati in Italia e temporaneamente carenti sul territorio**

nazionale (ai sensi del DM 11/05/2001)

Caratteristiche:

- Mancanza di analogo terapeutico in Italia
- Deve essere utilizzato unicamente per le indicazioni terapeutiche registrate nel Paese di

provenienza

2) **Medicinali non registrati in Italia per i quali l'AIFA ha adottato specifici provvedimenti per fronteggiarne la carenza .**

Caratteristiche:

· Il medicinale è commercializzato in uno dei paesi della UE dalla stessa azienda farmaceutica

autorizzata ad importarlo

· Deve essere utilizzato unicamente per le indicazioni terapeutiche registrate nel Paese di provenienza e in accordo con le relative caratteristiche del prodotto

3) **Medicinali regolarmente registrati in Paesi esteri ma non autorizzati all'immissione in**

commercio sul territorio nazionale (DM 11/02/1997 e s.m.i.)

Caratteristiche:

· Registrazione e A.I.C. nel paese di produzione

· Deve essere utilizzato per la stessa indicazione terapeutica prevista dall'A.I.C del Paese di

produzione

· Prescritto per un trattamento terapeutico non superiore a 90 giorni.

4) **Medicinali per Sperimentazione Clinica**

Caratteristiche:

· Con o senza AIC

· Sperimentazione registrata nell'Osservatorio Nazionale sulle sperimentazioni Cliniche dei

Medicinali (inserimento del modulo di domanda CTA form in OsSC.).

· Parere unico espresso dal Comitato Etico Coordinatore

· Registrazione NSIS da parte dello spedizioniere

È responsabilità del Comitato Etico del centro coordinatore verificare che la provenienza del

farmaco sia conforme alla normativa vigente in Italia sulla base dei documenti inviati per la

richiesta di parere unico (D.M. 21/12/2007).

5) Medicinali per Uso Terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (“uso compassionevole”) ai sensi del D.M. 8 maggio 2003 (expanded access)

Caratteristiche:

- Medicinale privo di AIC (per quell’indicazione)
- Per patologia grave/malattia rara/condizioni che pongono il paziente in pericolo di vita
- In assenza di una alternativa terapeutica
- Sottoposto a sperimentazione clinica in Italia o all’estero, ma destinato ad essere utilizzato al di

fuori di una sperimentazione clinica, nel rispetto delle seguenti condizioni:

1) Medicinale oggetto, nella medesima indicazione terapeutica, di sperimentazione clinica di fase III, in corso o conclusa, in Italia o all’estero oppure

2) Medicinale oggetto, nella medesima indicazione terapeutica, di studi clinici di fase II, già conclusi,

in Italia o all’estero, in casi particolari di condizioni di malattia che pongano il paziente in pericolo

di vita.

Fornitura gratuita:

da parte della impresa produttrice, sulla base di un protocollo

- approvato dal Comitato Etico
- contestualmente notificato all’Agenzia Italiana del Farmaco
- richiesta di autorizzazione all’importazione da parte del medico prescrittore, ai sensi del D.M. 8

maggio 2003 modificato dal DM 07.11.2009

- copia del parere favorevole espresso dal Comitato Etico Competente

Adempimenti del Farmacista:

CASO 1:

MEDICINALI REGOLARMENTE REGISTRATI IN ITALIA E TEMPORANEAMENTE CARENTI SUL TERRITORIO NAZIONALE

1. Verifica la correttezza e completezza del modulo (allegato 1) compilato dallo specialista e

lo sottoscrive come previsto.

2. Lo inoltra all'ufficio qualità dei prodotti (fax: 06/59784313) dell'AIFA per ottenere il *nulla*

osta all'importazione.

3. Ricevuto il *nulla osta* dall'AIFA, si può procedere all'ordine presso la ditta individuata elaborando una richiesta informatica (AS400) indicando nel campo note il codice di reparto di destinazione ed eventualmente le iniziali dell'assistito.

4. Invia al fornitore l'ordine accompagnato dal modulo di *nulla osta* dell'AIFA .

Esistono diverse tipologie di “acquisto” che possiamo incontrare quando abbiamo a che

fare con farmaci carenti:

A. IMPORTAZIONE CON ITER E SPESA A CARICO DELL'ASL:

La competenza autorizzativa per l'importazione è dell'ufficio qualità dei prodotti dell'AIFA che

rilascia il *nulla osta* all'importazione. Il medico deve compilare un modulo dove richiede l'autorizzazione all'importazione all'AIFA. Tale modulo è firmato dal medico (responsabile

della richiesta) ma anche dal farmacista in quanto è il responsabile della procedura d'importazione.

Una volta ottenuto il N.O. la farmacia provvede ad emettere l'ordine di acquisto all'estero.

B. IMPORTAZIONE SEGUITA DALLA DITTA PRODUTTRICE E SPESA A CARICO DELL'ASL:

Il medicinale è depositato in Italia, una Ditta italiana autorizzata segue l'iter di importazione

mentre l'ASL si occupa solo dell'ordine direttamente alla Ditta depositaria italiana utilizzando,

di norma, un modulo specifico per ogni farmaco stilato da AIFA. Le ditte mandano ad AIFA trimestralmente i dati riepilogativi di distribuzione e così pure gli acquirenti (ASL/ospedali).

C. IMPORTAZIONE SEGUITA DALLA DITTA PRODUTTRICE CON FORNITURA GRATUITA

ALL'ASL/OSPEDALE:

La Ditta produttrice è autorizzata all'importazione dall'estero e alla cessione gratuita del medicinale non reperibile sul territorio nazionale ma prodotto in altro paese UE. Anche in questo caso, come nel precedente, vengono compilati appositi moduli e si ha lo stesso obbligo di comunicazione dei dati ad AIFA

CASO 2:

MEDICINALI NON REGISTRATI IN ITALIA PER I QUALI L'AIFA HA ADOTTATO SPECIFICI PROVVEDIMENTI

1. Verifica la correttezza e completezza del modulo (v allegato 2) compilato dallo specialista e

lo sottoscrive come previsto.

2. elabora la richiesta informatica indicando nel campo note il codice di reparto di destinazione ed eventualmente le iniziali dell'assistito

3. Invia al fornitore l'ordine accompagnato dal modulo di cui al punto 1.

4. Invia all'Ufficio qualità dei prodotti dell'Aifa il modulo di cui al punto 1.

CASO 3:

MEDICINALI REGOLARMENTE REGISTRATI IN PAESI ESTERI MA NON AUTORIZZATI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUL TERRITORIO NAZIONALE

1. Verifica la correttezza e completezza del modulo (vedi allegato 3 e 3 bis: stupefacenti) compilato dallo specialista e lo sottoscrive come previsto.
2. elabora la richiesta informatica indicando nel campo note il codice di reparto di destinazione ed eventualmente le iniziali dell'assistito.
3. Invia al fornitore l'ordine accompagnato dal modulo di cui al punto

AL MINISTERO DELLA SALUTE

USMAF-SASN

UNITA' TERRITORIALE

Richiesta di importazione di medicinali ai sensi del D.M. 11/02/1997.

Il sottoscritto Dr.

..... Residente in

..... via

tel.

iscritto nell'Albo dell'Ordine dei Medici-Chirurghi di

al n.

..... cod. regionale

.....

chiede di importare il medicinale (contenente il seguente/i principio/i attivo/i):

.....

.....

nome commerciale:

.....

..... forma

farmaceutica

nella quantità di numero confezioni contenenti

..... di farmaco cadauna.

prodotto dalla ditta: (specificare il nome

dell'azienda)

Precisa che tale medicinale è regolarmente registrato nel Paese di provenienza:

..... per il trattamento di

Tale medicinale è indispensabile per la cura del Sig. (iniziali o codice)

..... affetto da:

.....

Dichiara altresì che il farmaco:

- non ha valida alternativa terapeutica con altri medicinali registrati in Italia;

- non contiene sostanze stupefacenti o psicotrope;

- non è un emoderivato;

- verrà impiegato sotto la propria diretta responsabilità, dopo aver ottenuto il consenso informato

scritto del paziente;

- che le generalità del paziente ed i documenti relativi al consenso informato sono custoditi presso il

medico curante per la durata prevista dalla normativa vigente.

Particolari condizioni di conservazione del medicinale:

Temperatura (es. -20°C, da 2 a 8°C, < 25°, <30°, nessuna indicazione):

.....

Altro:

.....

.....

Luogo e data _____

Timbro e firma leggibile del medico

BIBLIOGRAFIA

1. D.M. 11 febbraio 1997 “Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero” (G.U. n°72 del 27 marzo 1997)
2. D.M. 11 maggio 2001 Definizione di procedure da applicarsi in caso di temporanea carenza di specialità medicinali nel mercato nazionale. (GU Serie Generale n.124 del 30-05-2001)
3. Nota 13.02.2000 del Ministero della Salute, Farmaci importati-utilizzo domiciliare
- 4.
5. Autorizzazione all'importazione di medicinali a base di stupefacenti non registrati in Italia [Internet]. 2007 Nov 1 [updated 2021 Jan 22; cited 2020 Oct 8]. Available from:http://www.virtualmedicalcentre.com.au/healthandlifesthttp://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_8_0.jsp?lingua=italiano&label=servizionline&idMat=STP&idAmb=IMP&idSrv=NR1&flag=P
6. Medicine shortages: EU network takes steps to improve reporting and communication [Internet]. 2018 Aug 29 [updated 2019 Jul 04; cited 2020 Oct 12]. Available from:<https://www.ema.europa.eu/en/news/medicine-shortages-eu-network-takes-steps-improve-reporting-communication>
7. Carenze e indisponibilità [Internet] [cited 2020 Oct 12]. Available from:<https://www.aifa.gov.it/farmaci-carenti>
8. Procedura aziendale importazione farmaci, approvvigionamento farmaci carenti o mancanti in Italia: importazione farmaci esteri; asl Viterbo.

9. Miljković N, Gibbons N, Batista A, Fitzpatrick RW, Underhill J, Horák P. Results of EAHP's 2018 Survey on Medicines Shortages. *Eur J Hosp Pharm.* 2019;26(2):60-65. doi:10.1136/ejhpharm-2018-001835
10. D.Lgs. 24 aprile 2006, n. 219. "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE". G.U. n. 142 del 21 giugno 2006. Art. 34, "Obblighi del titolare dell'AIC", comma 6 "Il titolare comunica, inoltre, all'AIFA la cessazione, temporanea o definitiva, della commercializzazione del medicinale nel territorio nazionale. Detta comunicazione è effettuata non meno di due mesi prima dell'interruzione della commercializzazione del prodotto, fatto salvo il caso di interruzione dovuta a circostanze imprevedibili ed eccezionali. Il termine non si applica alle sospensioni della commercializzazione connesse a motivi di sicurezza del prodotto".
11. Circolare dell'AIFA del 16 luglio 2007 prot. N. AIFA/UAO/7361/P/I.1/3 in cui si comunica che entra in vigore il nuovo modulo di importazione dei medicinali carenti e degli emoderivati.
12. <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/516919/guidaoperativamedicinali2010.pdf>

3. SPERIMENTAZIONI CLINICHE

3.1 La rilevanza della ricerca clinica

Con il termine “Ricerca clinica” si intendono gli studi condotti sul genere umano. Prima di introdurre un trattamento, per esempio un farmaco, un dispositivo, un vaccino, un tipo di chirurgia o di assistenza medica o raccomandarne l’uso nella pratica clinica corrente, si deve dimostrare che è sicuro ed efficace e che il rischio legato all’intervento ed il potenziale beneficio siano in un rapporto favorevole. Gli studi clinici hanno lo scopo di stabilire se e quanto una nuova procedura diagnostica o terapeutica sia migliore rispetto a quelle utilizzate correntemente.

La ricerca clinica, oltre ad essere un’importante occasione di crescita culturale, è fondamentale per lo sviluppo e la crescita economica di un paese e l’incremento delle sperimentazioni è direttamente collegato alla maggiore disponibilità di alternative terapeutiche, all’accesso ai farmaci innovativi e ad una maggiore appropriatezza prescrittiva.

La ricerca clinica trova legittimazione anche nella Costituzione Italiana in cui la promozione della ricerca clinica e la tutela della salute sono individuati come interessi fondamentali del singolo e della collettività: “La Repubblica promuove lo sviluppo della cultura e la ricerca scientifica e tecnica [art.9] tutela la salute come fondamentale diritto dell’individuo e interesse della collettività” [art.32]”.

Per questi motivi è importante che il valore della ricerca clinica sia adeguatamente percepito sia dalle Istituzioni, sia dalla cittadinanza.

L’AIFA, attraverso il **Rapporto Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali**, fornisce un aggiornamento periodico sull’andamento qualitativo e quantitativo della ricerca clinica in Italia. Le sperimentazioni cliniche presentate in Italia nel 2019, dopo il calo del 2017, si sono mantenute sui livelli storici già a partire dal 2018 come numero totale, pur in un contesto di contrazione costante e generale delle sperimentazioni condotte in Europa.

Ciò ha portato a un ulteriore incremento della percentuale di sperimentazioni autorizzate in Italia rispetto al resto d'Europa (pari al 22%).

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

Continua in maniera significativa il trend in rialzo dei trial in malattie rare, che rappresentano il 32,1% del totale (31,5% nel 2018), di cui quasi l'82% sperimentazioni profit, con una distribuzione prevalente nelle fasi II e III di sperimentazione; le sperimentazioni su malattie rare di fase I rappresentano tuttavia il 39% di tutte le sperimentazioni di fase I autorizzate in Italia nel 2019. Anche nel 2019 rimane importante la percentuale di sperimentazioni in malattie rare con prodotti di terapia avanzata (8,3%, a fronte di una percentuale totale delle sperimentazioni con prodotti di terapia avanzata, in leggera contrazione rispetto al 2018, pari al 3,6%).

Infine, la pandemia da COVID-19 ha influenzato molto le sperimentazioni cliniche, con uno stimolo importante e rinnovato ad esplorare nuove opzioni terapeutiche in una patologia ancora poco conosciuta insieme a un approccio accelerato alla valutazione e approvazione delle domande di sperimentazione al fine di attivare rapidamente quelle sperimentazioni che hanno rappresentato al tempo stesso un progresso nelle conoscenze e accesso a nuovi trattamenti per i pazienti.

Secondo le **linee guida per la buona pratica clinica (Good Clinical Practice, GCP)** per condurre una sperimentazione clinica è necessaria la collaborazione di più figure specifiche che cooperino, collaborino e condividano le responsabilità. Ecco allora che nella ricerca clinica sono coinvolti autorità regolatorie, comitato etico, sponsor, responsabile del monitoraggio, sperimentatore, farmacisti, data manager e infermieri di ricerca.

All'interno delle GCP sono specificati i ruoli, i compiti e le responsabilità delle principali **figure coinvolte nella conduzione dello studio**. Di seguito se ne riassumono i ruoli:

Le **Autorità regolatorie ed il comitato etico** sono i cardini legali che consentono lo svolgimento delle sperimentazioni cliniche.

Per Autorità Regolatoria o competente si intende un organismo che ha il potere di emanare disposizioni normative e che, assieme ai comitati etici, effettua la revisione dei dati provenienti dagli studi clinici. In Italia questo ruolo è ricoperto dall'**AIFA** (Agenzia Italiana del Farmaco).

Il Comitato Etico è un organo indipendente, costituito da almeno cinque professionisti (GCP sezione 3), che ha il compito di tutelare i diritti e garantire la sicurezza del soggetto partecipante ad uno studio.

Lo Sponsor della ricerca clinica è il promotore dello studio clinico ed è definito come “un individuo, una società, un’istituzione, oppure un’organizzazione che, sotto propria responsabilità, dà inizio, gestisce e/o finanzia uno studio clinico” (GCP 1.53). La sezione 5 delle GCP è interamente dedicata a definire le responsabilità di questa figura. Oltre a garantire elevati standard di controllo di qualità, lo sponsor può demandare alcune o tutte le proprie funzioni ad un’organizzazione di ricerca a contratto (CRO), rimanendo comunque l’unico responsabile per la qualità e l’integrità dei dati. Deve nominare personale medico competente (al di fuori del personale dei centri sperimentatori) che fornisca consulenze riguardanti questioni o problematiche di tipo medico nell’ambito della sperimentazione.

Lo sponsor si fa carico di assumere personale qualificato che risponda a tutte le esigenze dello studio: dalla stesura del protocollo, all’analisi statistica, dalla gestione della CRF (Case Report Form), al rapporto finale di chiusura studio. Deve garantire la sicurezza durante tutte le fasi dello studio, nei confronti del soggetto, del prodotto in sperimentazione e dello sperimentatore. Se interrompe precocemente uno studio, per qualsiasi motivo, deve fare in modo che le autorità regolatorie, i comitati etici e tutti gli sperimentatori coinvolti vengano a conoscenza della decisione e prendano i dovuti provvedimenti. Ha la responsabilità di scegliere a chi sottoporre il proprio protocollo, sia esso sperimentatore che istituzione. Prima di iniziare qualsiasi sperimentazione, lo sponsor deve sottoporre tutte le richieste necessarie alle autorità regolatorie e deve sottoporre il protocollo di studio al comitato etico del centro sperimentatore.

Il monitor o, più appropriatamente, Clinical Research Associate (CRA), è il responsabile del monitoraggio e “deve garantire, conformemente alle richieste dello sponsor, che la sperimentazione venga condotta e documentata in modo appropriato” secondo una serie di attività ben definite (GCP 5.18.4). Lo scopo del monitoraggio è quello di verificare che i diritti e il benessere dei soggetti siano tutelati (controllo e verifica del [consenso informato](#)), che i dati raccolti dallo sperimentatore siano accurati, completi e verificabili (controllo incrociato fra documenti sorgente e dati inseriti in CRF) e che la conduzione dello studio sia conforme al protocollo e alle GCP (GCP 5.18.1). La figura del monitor fa da tramite tra lo sponsor e lo sperimentatore e, prima che la sperimentazione abbia inizio, deve assicurarsi che il centro e lo staff abbiano le qualifiche e le risorse adeguate alla conduzione dello studio. Durante lo studio mantiene costantemente i contatti con lo sperimentatore al fine di assicurarsi che tutte le comunicazioni in merito a variazioni del protocollo, emendamenti o segnalazioni di eventi avversi, avvengano nel modo corretto.

In caso di problematiche o errori commessi da parte dello sperimentatore o dello staff del centro, deve comunicare il mancato rispetto del protocollo, delle GCP o delle SOP e agire nel modo più adeguato al fine di suggerire attività di miglioramento per prevenire il ripetersi delle deviazioni rilevate.

Lo Sperimentatore o investigator è “una persona responsabile della conduzione dello studio clinico presso un centro di sperimentazione” (GCP 1.34).

Chi ricopre il ruolo di investigator, deve dimostrare di essere qualificato per formazione ed esperienza, fornendo un [Curriculum Vitae](#) dettagliato o altra documentazione comprovante tali caratteristiche. Deve conoscere molto bene il protocollo di studio, il prodotto oggetto del protocollo e le GCP. Ha l’obbligo di garantire un adeguato supporto allo studio in termini di personale qualificato, di tempo da dedicare allo studio e di attrezzature idonee. Può nominare un co-sperimentatore al quale delegare tutte o alcune funzioni. Anche il co-sperimentatore deve possedere formazione ed esperienza nella conduzione di uno studio clinico.

Il protocollo di studio deve essere scrupolosamente seguito, senza apportare alcuna modifica o deviazione, a meno di “eliminare un pericolo immediato per i soggetti

partecipanti alla sperimentazione senza previa approvazione/parere favorevole del comitato etico” (GCP 4.5.4). Una volta risolta la situazione di pericolo, la comunicazione con le motivazioni di tale deviazione/variazione deve essere inoltrata al comitato etico, alle autorità regolatorie e, se dovuta, allo sponsor. Lo sperimentatore, o suo delegato, è responsabile dell’affidabilità del prodotto sperimentale presso il proprio centro. Deve conoscerne le caratteristiche tecniche che sono elencate e descritte all’interno dell’Investigator’s Brochure (IB) e le modalità di conservazione. In alcuni casi può delegare le responsabilità relative alla gestione del prodotto sperimentale presso il proprio centro ad un farmacista o ad altra persona competente, sottoposta comunque alla supervisione dello sperimentatore stesso. Un ruolo fondamentale dello sperimentatore è quello relativo all’ottenimento del Consenso Informato da parte del soggetto candidato allo studio. Il modulo deve essere firmato e datato dal soggetto e dallo sperimentatore, dopo che sono state date tutte le necessarie informazioni al soggetto e dopo che quest’ultimo, in piena libertà, ha avuto tutto il tempo necessario per prendere la propria decisione.

La sezione 4 delle GCP è dedicata all’identificazione dello sperimentatore e alla definizione delle responsabilità e dei doveri.

Oltre a queste figure principali, definite e previste dalle normative vigenti e dalle GCP, ci sono altri professionisti che, sulla base della formazione e dell’esperienza in materia di ricerca clinica, sono coinvolti nella ricerca clinica.

Il farmacista gestisce i farmaci delle sperimentazioni cliniche, 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. Può essere membro obbligatorio del comitato etico e del comitato tecnico scientifico istituzionale; si occupa della messa a punto di saggi di attività farmacologiche in vivo e in vitro; si occupa della corretta diffusione e corretta applicazione della farmacovigilanza.

Allo sperimentatore e al farmacista spetta anche la segnalazione allo sponsor di tutti gli eventi avversi seri (SAE) nei tempi e nelle modalità previste dal protocollo. Le segnalazioni

di [reazioni avverse serie ed inattese da farmaci](#) vanno segnalate anche alle autorità regolatorie e al comitato etico.

Lo Study Coordinator o Data Manager svolge attività di supporto, facilitazione e coordinamento delle attività relative al protocollo di studio. Solitamente è il punto di riferimento tra lo sponsor/CRO/CRA e lo staff del centro e si occupa anche delle comunicazioni e della collaborazione fra i membri di quest'ultimo. Gestisce l'inserimento dati in CRF, risponde alle queries; in collaborazione con l'infermiere di ricerca partecipa alla preparazione, gestione e invio dei campioni biologici (per le aree di competenza), collabora nella gestione del farmaco (rifornimento, contabilità, conservazione, assegnazione, restituzione, smaltimento), si occupa della conservazione della documentazione e della gestione del Trial Master File, coordina lo staff del centro di sperimentazione per l'organizzazione delle visite previste dal protocollo, mantiene i contatti con i soggetti arruolati nello studio, si occupa delle comunicazioni con il comitato etico in collaborazione con lo sponsor e lo sperimentatore principale.

L'infermiere di ricerca viene designato dallo sperimentatore, sempre sulla base di un CV comprovante formazione ed esperienza in ambito di ricerca clinica. Oltre alle attività specifiche della professione ([esecuzione dei prelievi ematici](#), [somministrazione farmaci](#), [rilevamento parametri vitali](#), ecc.), può collaborare con lo con lo Study Coordinator nel coordinamento dello studio e, in alcuni casi, entrambi i ruoli possono essere ricoperti dall'infermiere.

Oltre a queste figure che sono fondamentali per la buona riuscita di una sperimentazione clinica, nel caso in cui un Ente si faccia promotore di uno studio, cioè propone e scrive un protocollo di ricerca clinica, dovrà avvalersi di personale qualificato per le procedure di stesura dello stesso, come ad esempio statistici, biostatistici, esperti informatici, responsabili della qualità.

3.2 Aggiornamenti sulla normativa delle sperimentazioni cliniche farmacologiche

Le difficoltà di sviluppo ed incremento che la ricerca clinica sta attraversando negli ultimi anni, non solo in Italia ma anche in ambito europeo, hanno fatto emergere la consapevolezza che fosse necessario intervenire a livello normativo per garantire e semplificare procedure e metodologie coerenti ed omogenee in tutti gli Stati Europei. È in questa logica che, per dare un forte impulso alla ricerca scientifica ed al progresso industriale, è stato definito e pubblicato il nuovo **Regolamento UE n. 536/2014** che ha portato un cambiamento radicale a partire dal 31 gennaio 2022, con la piena applicazione dello stesso.

Da tale data ha preso avvio un periodo di transizione della durata di un anno, durante il quale potranno ancora essere presentate, su base volontaria, domande di autorizzazione alla sperimentazione clinica ai sensi della **Direttiva 2001/20/CE**, che non sarà invece applicabile, insieme alle relative normative nazionali, per tutte le altre nuove sperimentazioni.

Dalla data di applicazione del regolamento, quindi, e fino al 31 gennaio 2023, i promotori di una sperimentazione potranno decidere se richiedere l'autorizzazione ai sensi della direttiva, oppure secondo il regolamento; dopo un periodo di transizione di tre anni, le nuove disposizioni in materia di sperimentazioni cliniche saranno poi pienamente applicabili. Tuttavia, in Italia sono ancora in corso di finalizzazione i decreti ministeriali volti a consentire l'applicazione dei nuovi requisiti e sono tante le domande che i principali attori coinvolti in una sperimentazione clinica si pongono circa l'applicazione della nuova normativa.

In questo contesto, AIFA ha pubblicato un documento contenente una proposta operativa di gestione temporanea delle sperimentazioni secondo il nuovo regolamento. La proposta di AIFA prevede che si possa presentare in Italia una domanda parziale di sperimentazione (la cosiddetta “parte I” del dossier, con relativa valutazione ed approvazione del protocollo sperimentale e dei documenti tecnici), per poi completare la parte II (relativa agli aspetti etici) ed avviare la sperimentazione a livello nazionale con una specifica modalità operativa

transitoria. Più in particolare, fino all'entrata in vigore dei decreti per la riorganizzazione dei comitati etici territoriali, AIFA prevede che il comitato etico incaricato della valutazione della sperimentazione in qualità di comitato etico unico nazionale sia identificato tra quelli dei centri non coinvolti dalla sperimentazione stessa. A tal fine, le domande di sperimentazione saranno valutate da uno dei comitati etici inclusi in una lista disponibile sul sito aifa.gov.it.

L'identificazione del comitato etico comporta inoltre l'individuazione della tariffa da corrispondere obbligatoriamente per le domande di sperimentazione clinica: la proposta temporanea pubblicata da AIFA contiene indicazioni specifiche anche a questo riguardo.

Infine, AIFA ha messo a disposizione un servizio per fornire dei chiarimenti ai quesiti di carattere nazionale relativi all'applicazione del nuovo regolamento: è infatti possibile scrivere una mail alla casella di posta elettronica reg.eu.sperimentazioni@aifa.gov.it.

Sono inoltre state pubblicate delle domande e risposte ai quesiti raccolti da AIFA nella call dedicata ai ricercatori e promotori di studi indipendenti e accademici, conclusasi lo scorso 16 gennaio 2022.

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

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

Riguardo a quest'ultimo punto e al fine di migliorare la trasparenza delle informazioni sugli studi clinici è stato sviluppato un portale dedicato per la gestione di tutte le sperimentazioni in Europa (**Clinical Trials Information System, CTIS**), che sarà fondamentale per la trasparenza e per consentire di rafforzare la collaborazione, lo scambio di informazioni ed i processi decisionali tra gli Stati Membri e all'interno degli stessi.

L'autorizzazione e supervisione delle sperimentazioni cliniche rimarrà sotto la responsabilità degli Stati Membri, mentre l'EMA gestirà il CTIS e la pubblicazione dei suoi contenuti nella sezione pubblica del portale.

La conclusione che ne consegue è che per l'Italia il Regolamento risulta essere una grande occasione per riuscire a valorizzare e rendere più visibili all'interno della Unione europea (e non solo) le proprie competenze, dando nuovo impulso alla ricerca clinica nei propri istituti.

Riferimenti:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1619588/Proposta_operativa_gestione_temporanea_SC.pdf

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1654269/ELENCO_COMITATI_ETICI_SPER-CLINICA_IT.pdf

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1619588/FAQ_CCNCE.pdf

3.3 RUOLO DEGLI ATTORI DELLA SPERIMENTAZIONE: PI, CRO, SPONSOR, FARMACISTA OSPEDALIERO

Gli attori delle sperimentazioni cliniche sono definiti nelle Good Clinical Practice (GCP), in cui sono indicate con precisione le responsabilità civili e penali al fine di tutelare i diritti, il benessere e la sicurezza dei soggetti aderenti alla sperimentazione.

a) PRINCIPAL INVESTIGATOR (PI)

Il Principal Investigator, o sperimentatore, in qualità di medico non ha solo una responsabilità civile e penale (art. 43 – definizione di dolo) ma ha anche una responsabilità disciplinare in quanto deve seguire direttive aziendali e bioetica. Per tali ragioni lo sperimentatore deve essere qualificato per istruzione, formazione ed esperienza

e deve fornire prova di tali requisiti tramite un curriculum vitae aggiornato e/o altra documentazione pertinente richiesta dallo Sponsor, e/o dalle Autorità Regolatorie e/o dal Comitato Etico che valuta lo studio. Il Principal Investigator infatti deve:

- 1- Conoscere nello specifico il protocollo della sperimentazione e le GCP
- 2- Permettere il monitoraggio e la verifica della sperimentazione in corso allo sponsor
- 3- Permettere l'ispezione delle autorità regolatorie competenti
- 4- Conservare elenco aggiornato dei collaboratori qualificati alla quale abbia delegato compiti relativi allo studio
- 5- Non deve attuare alcuna modifica al protocollo se non per pericolo immediato (in tal caso dovrà informare il comitato etico, lo sponsor e le Autorità non appena possibile)
- 6- Deve seguire le procedure di randomizzazione, se previste. In caso di apertura accidentale o per evento avverso serio di uno studio in cieco, lo sperimentatore deve documentare e spiegare tempestivamente i motivi di una qualsiasi apertura prematura del codice o del prodotto in uso
- 7- Deve richiedere il consenso informato al paziente o suo delegato
- 8- Non deve esercitare alcuna coercizione o influenza indebita su un soggetto per indurlo a partecipare o a continuare la partecipazione
- 9- E' responsabile del prodotto in sperimentazione, o può delegare alcuni o tutti i compiti relativi al prodotto ad altra figura competente (es. farmacista ospedaliero)

Il PI è inoltre responsabile di:

- documentazione dello studio: i documenti infatti devono essere conservati per almeno 2 anni dopo l'ultima approvazione di una domanda AIC, oppure fino a quando non vi siano domande AIC in corso, oppure fino a quando non siano trascorsi almeno 2 anni dall'interruzione formale dello sviluppo clinico del prodotto in studio. Tuttavia, vanno conservati più a lungo se richiesto da normativa (7 anni) o da un accordo con lo Sponsor
- invio di rapporti annuali sullo status dello studio

- invio di rapporti sulla sicurezza per la farmaco-vigilanza
- invio del rapporto finale sull'esito dello studio

b) FARMACISTA OSPEDALIERO

Il farmacista ospedaliero è coinvolto sia prima dell'inizio di una sperimentazione analizzando le fasi di fattibilità di uno studio (sia delle procedure, sia delle risorse interne disponibili) e seguendo l'iter di valutazione del CE come membro del comitato etico; sia durante la sperimentazione attraverso la gestione del prodotto sperimentale in quanto è considerato la figura professionale con maggiori conoscenze nella gestione, conservazione ed eventuale manipolazione del farmaco. Il farmacista è infatti responsabile di:

- 1- Ricevimento del farmaco sperimentale (IMP)
- 2- Controllo affidabilità IMP
- 3- Allestimento, se applicabile
- 4- Consegna IMP allo sperimentatore
- 5- Contabilità IMP
- 6- Messa in quarantena
- 7- Restituzione
- 8- Smaltimento
- 9- Gestione della documentazione
- 10- Gestione delle attrezzature
- 11- Archiviazione

I farmaci, infatti, vanno conservati in armadi chiusi a chiave, in apposito spazio separati dagli altri farmaci, al quale ha accesso solo il farmacista delegato. È importante monitorare le condizioni e la temperatura di conservazione del farmaco sperimentale e sull'etichetta degli stessi deve essere riportata la dicitura "Solo per uso sperimentale". Inoltre, in etichetta devono essere riportati anche i riferimenti dello studio (Codice

protocollo, codice eudract, sperimentatore). Per la contabilità dell'IMP devono essere predisposti dei registri di carico – scarico per monitorare le giacenze; le registrazioni devono riportare:

- Data
- Quantità
- Lotto
- Scadenza
- Codici prodotto
- Codici paziente

È fondamentale che quanto non sia stato utilizzato o sia stato reso dal paziente sia rintracciabile e riconsegnato alla ditta affinché lo sponsor possa verificare che i dosaggi indicati nei protocolli siano stati rispettati. Inoltre, i campioni sono di proprietà dello sponsor e devono essere tutelati come segreto industriale.

c) SPONSOR

Lo sponsor è il promotore di una sperimentazione clinica e può essere di tipo:

- Profit : promossa dall'industria farmaceutica a fini di lucro, i cui risultati divengono di proprietà dell'industria farmaceutica e possono essere utilizzati nello sviluppo industriale del farmaco
- Non-Profit: promossa da enti pubblici o di ricerca, non a fini di lucro, la cui finalità ultima è il miglioramento della pratica clinica

Le responsabilità di uno sponsor, sia esso di tipo Profit o Non-Profit, sono:

- 1- Sceglie lo sperimentatore e il Centro
- 2- Definisce con lo sperimentatore il protocollo, ovvero il rationale, gli obiettivi, il disegno statistico e metodologico, le modalità di raccolta dei dati (CRF) attraverso supporto cartaceo, magnetico, ottico, etc.

- 3- Scrive dettagliatamente le SOP (procedure operative standard che forniscono uno schema generale della sperimentazione)
- 4- Richiede il permesso alle autorità competenti
- 5- Presenta la documentazione al Comitato Etico
- 6- Fornisce l'investigator brochure allo sperimentatore
- 7- Concede IMP
- 8- Nomina monitor per i controlli presso il centro sperimentale
- 9- Nomina le persone designate alla pianificazione, verifiche, monitoraggio e gestione dei dati
- 10- Garantisce l'integrità dei dati
- 11- Considera eventuali eventi avversi e li condivide con lo sperimentatore e il comitato etico
- 12- Fornisce il report finale al comitato etico
- 13- Gestisce il trattamento e il rimborso economico ai soggetti danneggiati

Lo sponsor può demandare alcuni o tutti i compiti e le funzioni a lui spettanti ad un CRO (Organizzazione di Ricerca a Contratto), facendosi comunque carico della responsabilità finale per la qualità e l'integrità dei dati relativi alla sperimentazione stessa. Tutti i compiti e le funzioni demandati ed assunti da un CRO devono essere specificati per iscritto.

d) ORGANIZZAZIONE DI RICERCA A CONTRATTO (CRO)

Una contract research organization è un'organizzazione che fornisce servizi di supporto per l'industria farmaceutica e per le aziende che operano nel campo medico per supportare le aziende farmaceutiche nella conduzione di studi clinici.

La normativa italiana, tramite il Ministero della Salute, ha introdotto questo concetto con il Decreto Ministeriale del 15 novembre 2011, denominato "Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali". Nell'evoluzione dell'economia, le aziende

cercano sempre di più di dare in outsourcing funzioni critiche, tra cui produzione e ricerca, finendo quindi per affidarsi alle CRO per condurre gli studi clinici e sviluppare nuovi farmaci. In questo modo le società e le imprese possono acquisire competenze specifiche senza dover assumere personale in modo permanente; inoltre, un contratto con un'azienda esterna significa anche che lo sponsor non avrà bisogno delle infrastrutture, degli spazi di ufficio o della manodopera per eseguire tali compiti. Sebbene tutte le operazioni di un trial possano essere anche interamente trasferite a una CRO, lo sponsor rimane responsabile dell'integrità dei dati e degli elevati standard di qualità richiesti.

Alcune CRO sono in grado di gestire quasi tutti gli aspetti di una sperimentazione clinica, dalla selezione del sito e dall'arruolamento del paziente alla raccolta dei dati e alla loro analisi, dalla pianificazione dello studio clinico alla sua attuazione e conclusione. In genere, comunque, il servizio che viene delegato più frequentemente dal promotore di una sperimentazione ad una CRO è rappresentato dal monitoraggio dei centri clinici. Tale compito viene svolto dalle CRO attraverso propri "monitor" (Clinical Research Associate - CRA), il cui percorso formativo è regolamentato dal DM 15 novembre 2011 e che possono avere con la CRO un rapporto di lavoro dipendente oppure di semplice consulenza. I monitor sono responsabili del monitoraggio, dei progressi dello studio e verifica dei dati; controlla infatti l'andamento della sperimentazione e verifica che il protocollo e le SOP siano rispettate. Il CRA ha il compito anche di verificare il corretto inserimento dei dati nel CRF, la completezza e accuratezza dei dati nelle cartelle cliniche, la compilazione dei consensi informati e monitora la corretta filiera e gestione del farmaco. La modalità di intervento del monitor è divisibile in 4 fasi:

- 1- Prende contatti preliminari con il centro sperimentatore prima dell'avvio dello studio e verifica che vi siano tutti i requisiti necessari
- 2- Effettua una visita all'inizio dello studio
- 3- Effettua una visita durante lo studio
- 4- Effettua una visita al termine dello studio

Il CRA ha anche il compito di assicurare la revisione e l'archiviazione dei documenti regolamentari.

3.4 La gestione del farmaco sperimentale

I farmaci sperimentali (IMP) sono definiti come “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 una autorizzazione alla 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”. Nei protocolli possono essere utilizzati anche altri farmaci detti “Prodotto medicinale non sperimentale” (NIMP) ovvero farmaci non soggetti a sperimentazione ma forniti ed usati nello studio quali terapie di supporto o terapie di base standard. Tali medicinali si suddividono dal punto di vista regolatorio e finanziario in due tipologie:

PeIMP: Prodotti equivalenti agli IMP → farmaci previsti dal protocollo e necessari per la sua realizzazione somministrati ai pazienti in quanto partecipanti alla sperimentazione

ReTNIMP: Farmaci NON oggetto della sperimentazione → somministrati ai pazienti indipendentemente dal protocollo in qualità di terapie di background o supporto al trattamento

Tale distinguo non riguarda solo il tipo di farmaco usato nella sperimentazione ma anche come questo viene fornito per la stessa: i farmaci IMP e PeIMP devono essere forniti dal Promotore dello studio, mentre i farmaci NIMP possono essere forniti dal Promotore o direttamente dal SSN come anche i ReTNIMP.

Secondo le GCP (Good Clinical Practice) la responsabilità del prodotto in sperimentazione spetta allo sperimentatore designato, il quale può delegare alcuni o tutti i compiti per l'affidabilità del prodotto ad un farmacista o persona competente sempre sotto sua supervisione. La figura designata deve conservare i farmaci in armadi chiusi a chiave, stoccati in un apposito spazio separato dagli altri farmaci, al quale hanno accesso solo le persone addette. Di tali prodotti devono essere scrupolosamente monitorate le condizioni e la temperatura di conservazione. Inoltre, lo sperimentatore deve conservare dettagliatamente dei registri di carico e scarico relativi alle consegne e all'inventario del prodotto oggetto dello studio, all'uso del prodotto da parte di ciascun soggetto e alla restituzione allo sponsor di quanto non utilizzato o in alternativa allo smaltimento del

prodotto non utilizzato; i campioni infatti sono di proprietà dello sponsor e sono coperti dal segreto industriale. Queste registrazioni devono riportare:

- Data
- Quantità
- numeri di lotto o di serie
- date di scadenza
- numeri di codice univoci assegnati al prodotto
- numeri di codice univoci assegnati ai soggetti dello studio
- istruzioni per l'uso
- condizioni di conservazione

L'etichetta di un farmaco sperimentale deve riportare anche la dicitura “uso sperimentale” e devono essere riportati tutti i riferimenti dello studio (Codice protocollo, codice EudraCT, sperimentatore). Gli sperimentatori devono conservare per 15 anni dalla conclusione dello studio le registrazioni che documentino adeguatamente che i dosaggi indicati nel protocollo siano stati rispettati e che permettano la ricostruzione quantitativa della destinazione di tutto il prodotto in studio ricevuto dallo sponsor.

Riferimenti:

D.Lgs 200/2007 “Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano”

Linee guida per la Buona Pratica Clinica (I.C.H. - G.C.P.)

3.5 Aggiornamenti sulla normativa delle sperimentazioni cliniche con Dispositivo Medico

A partire dal 26 Maggio 2021 è entrato in vigore il Regolamento Europeo N. 745/2017 sui dispositivi medici in cui vengono raggruppate e integrate le tre direttive CEE preesistenti:

- Direttiva 90/385/CEE recepita con D. Lgs. 507/92: Condizioni per iniziare e svolgere indagini cliniche in Italia con dispositivi impiantabili attivi (pre-marcatura CE)
- Direttiva 93/42/CEE recepita con D. Lgs. 46/92: Condizioni per iniziare e svolgere indagini cliniche in Italia con dispositivi medici (pre-marcatura CE)
- Direttiva 2007/47/CEE recepita con D.Lgv. 37/2010: Distinzione tra indagini cliniche pre e post-marcatura CE

Infatti, per garantire un elevato livello di protezione dei pazienti e degli utilizzatori il Regolamento è composto da 22 Articoli che esplicano parametri e formalismi per la valutazione clinica e le indagini cliniche da svolgere nel territorio europeo. In primis definisce l'indagine clinica come *“qualsiasi indagine sistematica a cui partecipano uno o più soggetti umani volta a valutare la sicurezza o le prestazioni di un dispositivo. L'indagine clinica è parte della valutazione clinica, cioè del processo sistematico e programmato atto a produrre, raccogliere, analizzare e valutare in maniera continuativa i dati clinici relativi a un dispositivo per verificarne la sicurezza e le prestazioni quando è utilizzato come previsto dal fabbricante”*.

Nell'attuazione del Regolamento Europeo si riscontra dunque la possibile esigenza, per i fabbricanti, di eseguire studi clinici che coinvolgano i pazienti: studi che possono essere programmati sia per la convalida della tecnologia, sia per la fase certificativa, sia per il consolidamento dei dati post-commercializzazione.

La norma tecnica UNI EN ISO 14155:2020 fornisce gli strumenti organizzativi, gestionali e regolatori per la corretta esecuzione degli studi clinici con pazienti, permettendo sia la conduzione dello studio secondo GCP, sia l'applicazione di metodi di *evidence based medicine* al mondo dei dispositivi medici.

Questo documento specifica i requisiti generali intesi a:

- proteggere i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti umani,
- garantire la condotta scientifica dell'indagine clinica e la credibilità dei risultati dell'indagine clinica,
- definire le responsabilità dello sponsor e del ricercatore principale, e
- assistere sponsor, ricercatori, comitati etici, autorità di regolamentazione e altri organismi coinvolti nella valutazione della conformità dei dispositivi medici.

La conduzione di studi clinici secondo GCP è importante non solo per raccogliere dati di alta qualità in condizioni etiche, ma anche per soddisfare la conformità normativa nell'Unione Europea e negli Stati Uniti. La versione precedente della ISO 14155 fa riferimento alla ISO 14971 solo in termini di "rischi dei dispositivi sperimentali", mentre la nuova versione 2020 aggiunge la "gestione del rischio clinico" all'elenco delle responsabilità dello sponsor, che introduce il concetto di processi di gestione della qualità clinica e richiede l'implementazione e la supervisione dello sponsor, anche se questo compito è affidato a un'organizzazione di ricerca clinica di terze parti (CRO).

a. CATEGORIE DI STUDI

- Studi Pre-market: Studi relativi a dispositivi di classe I, di classe IIa o IIb invasivi/non invasivi, di classe III **privi di marcatura CE**. Questa procedura viene utilizzata anche per:
 - Indagini cliniche per dm con la marcatura CE ma impiegato al di fuori della sua destinazione d'uso
 - Dispositivi che subiscono modifiche significative delle loro caratteristiche strutturali.

Gli studi pre-market prevedono solitamente:

- a) una fase preliminare in cui il dispositivo viene testato su un piccolo campione o viene impiegato per la prima volta sull'uomo (Studi di fattibilità/first in man)
- b) una fase in cui le indagini sono adeguatamente pianificate per raccogliere dati sull'efficacia clinica, sui rischi e sulla performance (Studi pivotal).

Le indagini pre-market possono essere condotte anche da Università, Ospedali, Istituti di Ricerca, Società Scientifiche ed Istituzioni diverse dai fabbricanti.

- Studi Post-market (PMCF: Post Market Clinical Follow-Up): Studi relativi a dispositivi di classe I, di classe IIa o IIb invasivi/non invasivi, di classe III **con marcatura CE e utilizzati secondo la destinazione d'uso**. Questa procedura viene utilizzata anche in caso di indagini in cui i soggetti sono sottoposti a **procedure supplementari invasive o gravose rispetto a quelle eseguite nelle normali condizioni di utilizzazione del dispositivo**.

Le indagini post-market sono generalmente promosse dal fabbricante, al fine di raccogliere dati clinici per la conferma della sicurezza, del beneficio clinico e delle

prestazioni cliniche. Sono in primis utilizzati per dispositivi a lungo termine come gli impiantabili attivi.

Tra le principali novità del Regolamento vi è:

- Introduzione della figura dello Sponsor;
- Notifica della domanda di autorizzazione che deve essere convalidata da parte dell'Autorità Competente (Ministero della Salute in Italia);
- Database europeo per una gestione armonizzata e trasparente (EUDAMED) in cui vengono raccolti anche gli eventi avversi;
- Procedura di valutazione coordinata tra gli Stati Membri;
- Notifica di indagini PMCF che comportano procedure invasive o gravose.

Il protocollo viene valutato dallo Stato Membro Coordinatore che presenta i risultati della valutazione a tutti gli Stati interessati. Quest'ultimi presentano le eventuali osservazioni allo Stato Coordinatore, il quale poi trasmette rapporto di valutazione definitiva allo Sponsor e agli Stati membri interessati, i quali hanno 5 giorni per contestare le conclusioni in caso di disaccordo. Altre novità di questo Regolamento riguardano i soggetti arruolabili, infatti viene regolamentata la sperimentazione su soggetti incapaci, minori, donne in gravidanza o allattamento (ovvero su soggetti che generalmente vengono esclusi dalle sperimentazioni cliniche per problematiche relative al loro status). Oltre a questi soggetti viene anche dettagliatamente definita la modalità di come svolgere la sperimentazione clinica in situazioni di emergenza (art. 68). In caso di pericolo di vita o altra condizione clinica grave, infatti, se vi sono benefici clinicamente rilevanti per il soggetto è possibile arruolare il soggetto stesso senza consenso informato a condizione che la richiesta avvenga in occasione del primo intervento utile: nel caso in cui il consenso sia negato il soggetto e i suoi dati vengono eliminati dallo studio. È importante sottolineare che nel caso in cui il soggetto, previa autorizzazione e firma del consenso informato, non dovesse sopravvivere, è considerato comunque a tutti gli effetti un paziente dello studio con assicurazione per risarcimento danni a beneficio dei familiari.

Riferimenti:

- Regolamento (UE) N. 745/2017 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 5 aprile 2017, da art. 61 ad art 82
- Valutazione delle indagini cliniche sui dispositivi medici da parte dei Comitati Etici secondo il Regolamento EU 2017/745, Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici, Vers.2

3.6 Feasibility assessment: visite di selezione dei centri e caratteristiche del centro sperimentale

La sperimentazione clinica deve svolgersi in centri che abbiamo adeguate capacità dal punto di vista di esperienza, specializzazione e infrastrutturale. A tal proposito gli sponsor che intendano effettuare uno studio devono reperire e selezionare dei centri interessati a partecipare e in grado di garantire che lo studio possa svolgersi in conformità al protocollo e alle GCP.

La fattibilità locale è valutata attraverso un procedimento formale noto come visita di qualificazione (qualification visit – QV).

Durante la QV lo sponsor o la CRO delegata valuta l'interesse e la possibilità dello sperimentatore a partecipare allo studio illustrando e discutendo con esso il protocollo e rendendolo edotto di quali siano gli obblighi in caso di adesione e selezione del centro.

La valutazione globale investe principalmente due aspetti: il team di studio e la struttura.

Partendo da quest'ultima ne viene valutata l'adeguatezza delle varie articolazioni coinvolte, naturalmente in primo luogo l'Unità Operativa/Organizzativa dello sperimentatore ma anche le Unità Operative e i Servizi di supporto con particolare riferimento ai servizi di diagnostica, di emergenza e di Farmacia.

Per quel che concerne la Farmacia Ospedaliera saranno visionate le risorse strumentali necessarie allo studio come i locali di ricezione, stoccaggio e, se previsto l'allestimento dei campioni sperimentali, anche del laboratorio galenico. Verrà inoltre verificata la presenza

di istruzioni operative e di procedura che definiscano tutte le fasi e i responsabili di ciascuna di essi all'interno della Farmacia nelle varie fasi dello studio.

Per quel che riguarda invece il team di studio, viene valutata l'esperienza complessiva nella disciplina/branca dello studio e più in generale l'expertise nella gestione e svolgimento degli studi clinici. In occasione della visita di selezione vengono raccolti documenti quali curricula e GCP del team del PI. La verifica dell'esperienze e delle capacità gestionali viene verificata e valutata anche sul fronte Farmacia con un processo analogo.

3.7 Monitoraggio 1: visita di inizio studio (SIV) e source document guidelines

SIV è l'acronimo di "Study Initiation Visit" ovvero un incontro organizzato per discutere del nuovo protocollo prima che il progetto di ricerca sia pronto per lo screening e l'arruolamento di potenziali pazienti. Serve anche come formazione per tutti i membri dello studio, i quali devono partecipare alla riunione. I membri del team di studio, ancor prima di questo incontro, avrebbero dovuto analizzare il protocollo. La SIV dovrebbe gettare le basi per lo studio e consentire a tutti i membri del team di fare domande qualora ci siano dei dubbi. Gli obiettivi della SIV sono:

- Educare il gruppo di studio sul protocollo e sulle Good Clinical Practices
- Assicurarsi che il gruppo di studio comprenda i ruoli delegati
- Discutere eventuali problemi relativi al protocollo di studio

"Source document guidelines" ovvero la documentazione di origine rappresenta la registrazione originale di eventuali osservazioni fatte o dati generati su un soggetto durante la partecipazione a una sperimentazione clinica. Questi documenti dimostrano l'integrità dei dati dello studio, confermando le osservazioni registrate e l'esistenza dei soggetti. La documentazione di origine sono le stesse cartelle cliniche ospedaliere ed ambulatoriali del soggetto prima, durante e dopo il processo, diari dei pazienti, registri di erogazione della farmacia, dati registrati da strumenti automatizzati, radiografie, fascicoli e cartelle conservate presso la farmacia, i laboratori e gli uffici medico-tecnici coinvolti nella sperimentazione clinica. È lo strumento che conferma i criteri di ammissibilità del soggetto allo studio clinico, inoltre documenta il progresso del soggetto dal consenso informato fino

al completamento dello studio. La documentazione di origine registra la responsabilità del prodotto sperimentale erogato, consumato e restituito dal paziente. Infine, costituisce una solida base per i dati che vengono trascritti in un CRF che alla fine viene tradotto in un rapporto di studio clinico. Indipendentemente dalla sperimentazione clinica, un'accurata documentazione supporta il principio fondamentale della tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere del paziente.

3.8 Monitoraggio 2: Periodic monitoring visit

Le visite di monitoraggio periodiche garantiscono che la sperimentazione sia condotta e documentata correttamente, avvengono prima, durante e dopo la sperimentazione in conformità con i requisiti dello sponsor.

L'obiettivo delle visite di monitoraggio è quello di verificare che:

- (a) I diritti e il benessere dei soggetti umani sono tutelati.
- (b) I dati di prova riportati sono accurati, completi e verificabili dai documenti di origine.
- (c) Lo svolgimento della sperimentazione è conforme al protocollo/emendamenti attualmente approvati, alle GCP e ai requisiti normativi applicabili.

Il monitor, agendo come la principale linea di comunicazione tra lo sponsor e lo sperimentatore, durante le visite di monitoraggio verifica:

1. Che lo sperimentatore disponga di qualifiche e risorse adeguate e che le strutture, inclusi laboratori, attrezzature e personale, siano adeguate a condurre in modo sicuro e corretto lo studio.
2. Per il prodotto in sperimentazione:
 - a. Che i tempi e le condizioni di conservazione siano accettabili e che le forniture siano sufficienti per tutta la durata della prova.
 - b. Che la ricezione del prodotto in sperimentazione venga effettuata solo da soggetti idonei a riceverlo alle dosi specificate dal protocollo.

- c. Che la ricezione, l'uso e la restituzione del/i prodotto/i sperimentale/i presso i siti di sperimentazione siano adeguatamente controllati e documentati.
 - d. Che lo smaltimento del/i prodotto/i sperimentale/i non utilizzato/i presso i siti di sperimentazione sia conforme ai requisiti normativi applicabili e sia conforme allo sponsor.
- 3. Che ai soggetti siano state fornite le istruzioni necessarie sull'uso, la manipolazione, la conservazione e la restituzione del prodotto sperimentale.
- 4. Che lo sperimentatore segua il protocollo approvato e tutti gli emendamenti approvati, se presenti.
- 5. Che lo sperimentatore stia arruolando solo soggetti idonei e che sia stato ottenuto il consenso informato scritto prima della partecipazione di ciascun soggetto allo studio.
- 6. Che i documenti di origine e altri record di prova siano accurati, completi e aggiornati.
- 7. Che lo sperimentatore fornisca tutti i rapporti, le notifiche, le domande e le comunicazioni richieste e che questi documenti siano accurati, completi, tempestivi, leggibili, datati e identifichino lo studio.
- 8. Che i CRF (Case Report Form) i documenti di origine e altri documenti relativi al processo siano accurati e completi. In particolare, il monitor verifica che:
 - a. I dati richiesti dal protocollo siano riportati in modo accurato sui CRF e che siano coerenti con i documenti di origine.
 - b. Qualsiasi modifica della dose e/o della terapia sia ben documentata per ciascuno dei soggetti dello studio.
 - c. Gli eventi avversi, i farmaci concomitanti e le malattie intercorrenti siano segnalati secondo il protocollo sui CRF.
 - d. Le visite non effettuate, i test che non condotti e gli esami che non eseguiti siano chiaramente riportati come tali sui CRF.

- e. Tutti i ritiri e gli abbandoni dei soggetti arruolati dallo studio siano riportati e spiegati sui CRF.

Il monitoraggio deve seguire le SOP scritte stabilite dallo sponsor e dopo ogni visita al sito di sperimentazione, il monitor presenta una relazione scritta allo sponsor. La relazione, firmata datata dal monitor e dallo sperimentatore, deve includere una sintesi di ciò che il monitor ha esaminato e le dichiarazioni del monitor in merito a risultati/fatti significativi, deviazioni e carenze, conclusioni, azioni intraprese o da intraprendere e/o azioni raccomandate per garantire la conformità.

3.8.1 Monitoraggio 2: Gestione contabilità del farmaco sperimentale Visita di fine studio (COV)

Lo sperimentatore/istituzione e/o un farmacista o altro soggetto appropriato, designato dallo sperimentatore/istituzione, deve conservare:

- le registrazioni della consegna del prodotto al sito di sperimentazione e l'inventario presso il sito,
- l'uso del prodotto sperimentale di ciascun soggetto,
- la restituzione allo sponsor o allo smaltimento alternativo del/i prodotto/i non utilizzato/i.

Questi record devono includere date, quantità, numeri di lotto/serie, date di scadenza (se applicabile) e numeri di codice univoci assegnati al prodotto o ai prodotti in sperimentazione e ai soggetti della sperimentazione. Gli investigatori dovrebbero conservare registrazioni che documentino adeguatamente che ai soggetti sono state fornite le dosi specificate dal protocollo e riconciliare tutti i prodotti sperimentali ricevuti dallo sponsor.

3.9 La Farmacovigilanza nell'ambito della sperimentazione clinica

Nelle Sperimentazioni la Farmacovigilanza attiene essenzialmente alle responsabilità degli stakeholders coinvolti: sperimentatore (Principal Investigator - PI), promotore (sponsor), Comitato Etico (CE) ed Autorità Regolatoria.

1. Responsabilità dello sperimentatore.

Tra le responsabilità dello sperimentatore vi è in primis la notifica al promotore degli *eventi avversi gravi o non gravi od anomali*.

- Distinzione tra evento avverso e reazione avversa:
 - L'evento avverso è un'evenienza clinica dannosa, non voluta, ma che non necessariamente ha una relazione di causalità con il trattamento.
 - La reazione avversa (ADR) è una risposta nociva e non voluta, conseguente all'uso di un farmaco e per la quale esiste una relazione di casualità.

Lo sperimentatore non è tenuto necessariamente a seguire attivamente i pazienti arruolati per individuare eventi avversi dopo la conclusione della sperimentazione, ad eccezione di particolari precisazioni indicate nel protocollo di studio; per contro gli eventi avversi seri subiti da un paziente dopo la fine del trattamento devono essere notificati allo sponsor se lo sperimentatore ne viene a conoscenza.

- 1) Generalmente lo sperimentatore deve immediatamente notificare allo sponsor tutti gli *eventi seri indesiderati (Serious Adverse Event - SAE)*, tranne quelli per i quali il protocollo di studio non prevede un obbligo di notifica immediato. La notifica immediata dovrebbe essere effettuata dallo sperimentatore non oltre le 24 ore dall'avvenuta conoscenza dell'evento avverso serio. Inoltre, da prassi, l'invio delle relazioni di follow-up, sono necessarie per consentire allo sponsor di determinare se l'evento avverso serio richiede una rivalutazione del rapporto beneficio/rischio della sperimentazione clinica.

2) Gli *Eventi Avversi Non Seri (NSAE)* e/o risultati di analisi anomali che il protocollo reputa essenziali ai fini della sicurezza, sono notificati allo sponsor in conformità ai tempi stabiliti nel protocollo di studio.

- Valutazione della “*seriousness*”: La decisione di qualificare un evento come serio o non serio è solitamente decisa dallo sperimentatore che effettua la notifica; in mancanza di informazioni sulla causalità da parte dello sperimentatore notificante, lo sponsor dovrebbe consultare quest'ultimo ed incoraggiarlo ad esprimere un parere in merito. L'importanza del nesso causale stabilito dallo sperimentatore durante la valutazione non deve essere minimizzata dallo sponsor; se lo sponsor, infatti, si trova in disaccordo con la valutazione di causalità fornita dallo sperimentatore, il parere dello sperimentatore e quello dello sponsor dovrebbero essere entrambi espressi nella relazione.

Tra le responsabilità dello sperimentatore rientrano anche eventuali informazioni aggiuntive sulla sospensione della somministrazione/risomministrazione (concetto di *dechallenge* e *rechallenge*) dell'IMP (medicinale sperimentale di studio o di confronto).

2. Responsabilità del promotore.

Tra i compiti del promotore per quanto attiene la FV delle Sperimentazioni vi sono:

- Registrazione degli eventi avversi pervenuti dal PI
- Registrazione delle *SUSAR* all'Autorità nazionale competente ed ai CE
- Predisposizione e presentazione dei *DSUR* agli Stati Membri e CE
- Informare gli altri stakeholders riguardo le modifiche nella valutazione beneficio/rischio
- Valutazione della prevedibilità (*expectedness*)

La *SUSAR* (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) è una sospetta reazione avversa grave ed inattesa correlata all'IMP, che si verifica nello studio in essere. Le *SUSAR*

sono correlate al farmaco sperimentale, sono trasmesse al CE che ha espresso il parere favorevole ed è necessario registrarle su Eudravigilance. Le informazioni sulle SUSAR devono essere raggruppate in una enumerazione di SUSAR per periodo (*line listing*), come richiesto dalla natura del progetto di ricerca/progetto di sviluppo clinico; tale enumerazione deve essere accompagnata da un breve riassunto dell'evoluzione del profilo di sicurezza dell'IMP.

Lo sponsor deve notificare con urgenza tutte le SUSAR di una sperimentazione clinica sia se occorre in un paese dell'Unione Europea che in un paese terzo.

Lo sponsor non deve notificare con procedura d'urgenza:

- reazioni avverse gravi, ma attese correlate all'IMP
- reazioni avverse non gravi, sia attese che inattese correlate all'IMP
- eventi considerati non correlati all'IMP.

Se la reazione avversa è inattesa, la SUSAR deve essere notificata con procedura d'urgenza, altrimenti si tratta di una reazione avversa seria attesa, da non notificare con procedura d'urgenza. Se il prodotto somministrato al soggetto è il placebo, non è necessaria alcuna notifica, a meno che non sia correlata all'eccipiente.

La DSUR (Development Safety Update Reports) è svolta dal PI durante la sperimentazione clinica ed è notificata al CE annualmente o semestralmente in base al tipo di studio, per informare sull'andamento della sperimentazione. Lo sponsor fornisce non solo ai CE ma anche agli Stati membri sul cui territorio essa si svolge un elenco di tutti i sospetti di reazioni avverse serie inattese osservate nel corso dell'intero periodo, oltre che una relazione sulla sicurezza delle persone sottoposte allo studio. *D.Lvo 211/2003, art 17 (6), CT-3 sez.8, ICH E2F*

Se lo sponsor riceve nuove informazioni su un caso che è già stato notificato, il termine inizia nuovamente a decorrere dal giorno zero, cioè dalla data in cui sono state ricevute le nuove informazioni; tali informazioni sono notificate nel contesto di follow-up entro 15 giorni.

Gestione degli eventi avversi/reazioni avverse in Sperimentazioni Cliniche condotte in cieco.

In uno studio è consigliato di mantenere la cecità del trattamento di tutti i pazienti arruolati fino alla finale analisi della sperimentazione clinica. Tuttavia, quando un evento avverso grave può essere una reazione avversa grave inattesa, tale da dover essere notificata con procedura d'urgenza, si raccomanda che il codice del cieco sia aperto dal Promotore della sperimentazione clinica soltanto per quello specifico paziente, anche se lo Sperimentatore non ha aperto il codice del cieco.

Si raccomanda però di mantenere la cecità per tutte quelle persone, quali ad esempio il personale dell'unità biometrica, che siano responsabili dell'analisi dei dati e dell'interpretazione dei risultati alla conclusione dello studio. Le informazioni smascherate dovrebbero essere accessibili solo a chi deve partecipare all'elaborazione delle notifiche di sicurezza indirizzate alle Autorità nazionali competenti, ai CE ed al Comitato di monitoraggio sulla sicurezza dei dati (DSMB), o alle persone che effettuano valutazioni di sicurezza durante la sperimentazione.

I codici di randomizzazione riguardanti il trattamento devono essere aperti dal Promotore della sperimentazione clinica prima di segnalare una SUSAR all'AIFA, all'EMA ed ai CE interessati per quel dato studio.

Nel caso di studio clinico in cieco, si raccomanda che il caso sia valutato per la gravità, se è atteso o inatteso e per il rapporto di causalità, assumendo che la reazione sia stata causata dall'IMP in sperimentazione. Se il caso risulta essere una SUSAR, il cieco deve essere aperto.

- Possibili risultanti dall'apertura dello studio in cieco:

- 1) Se il medicinale somministrato al soggetto è l'IMP oggetto di studio, il caso deve essere segnalato come SUSAR all'AIFA, all'EMA ed ai CE interessati;

- 2) Se il medicinale somministrato al soggetto è un medicinale di confronto con un'AIC, la reazione avversa deve essere rivalutata per stabilire se è attesa o inattesa in base al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) incluso nel protocollo di studio.

Quando nasce una qualsivoglia preoccupazione derivante dai dati, scatta un segnale relativo alla sicurezza. Un segnale di sicurezza suggerisce una relazione di causa-effetto tra l'intervento ed un evento avverso od un insieme di eventi correlati.

Un Comitato di monitoraggio sulla sicurezza dei dati (DSMB) è un gruppo di individui indipendenti, esterni allo studio che rivedono i dati accumulati appartenenti ad uno o più studi clinici in corso e che forniscono raccomandazioni allo sponsor riguardo i seguenti aspetti:

- la continua sicurezza dei partecipanti allo studio
- la continua validità dello studio
- il continuo merito scientifico dello studio.

Sebbene il monitoraggio della sicurezza sia una parte essenziale ed integrante di qualsiasi sperimentazione, non tutti gli studi clinici necessitano di DSMB. I DSMB sono particolarmente importanti in studi dove siano richieste analisi di dati ad interim per assicurare la sicurezza dei partecipanti alla ricerca. La caratteristica principale di un DSMB è che deve essere libero da qualsiasi influenza politica, sociale, professionale, commerciale o finanziaria. I membri di un DSMB vengono selezionati e nominati dallo sponsor, ma devono essere completamente indipendenti da qualsiasi legame con lo studio, con lo sponsor o altre eventuali attività od enti che potrebbero influenzare la loro obiettività. L'inclusione di pazienti esperti o altri rappresentanti di organizzazioni dei pazienti nei DSMB è uno sviluppo relativamente recente, il loro lavoro è protetto da stretta riservatezza; i rappresentanti dei pazienti presenti nei DSMB aiutano a difendere gli interessi dei pazienti e dei partecipanti, mettendo a disposizione l'esperienza di coloro che vivono con una data malattia da lungo tempo.

3. Responsabilità del Comitato Etico.

Il Comitato Etico sia quando funge da Centro Coordinatore che da Centro Satellite di una Sperimentazione Clinica, avvalendosi di una Segreteria Tecnico-Scientifica (STS), si ritrova a fare da tramite fra lo sperimentatore, il promotore (Aziende Farmaceutiche ed Enti no-profit) e le Agenzie Regolatorie (Studi farmacologici). Inoltre svolge attività costante di interazione con il Ministero della Salute (Studi con dispositivi medici) e con l'Istituto Superiore di Sanità (Studi di fase I). Oltre a mantenere contatti con gli uffici Regionali di competenza così come con le Società Scientifiche.

Nelle Sperimentazioni Cliniche vige il concetto di Farmacovigilanza Attiva, con ispezioni d'inizio studio, di monitoraggio e di fine studio.

Dal 20 giugno 2022 è in funzione la nuova Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) che rappresenta il sistema con cui in Italia sono raccolte, gestite ed analizzate le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci. La RNF si inquadra come un sistema standard internazionale per raccogliere i dati sulle reazioni avverse anche con modalità di segnalazione on-line direttamente dal portale AIFA, sostituendo il desueto sito "Vigifarmaco".

4. Responsabilità delle Agenzie Regolatorie.

Nella *direttiva 2001/20/CE, all'articolo 17, paragrafo 3, lettera a)* si stabilisce che "Ciascuno Stato membro provvede a che tutti i sospetti di reazioni avverse serie inattese di cui lo Stato è venuto a conoscenza vengano immediatamente inseriti in una banca dati europea alla quale hanno accesso esclusivamente le Autorità Competenti (AC) degli Stati membri, l'Agenzia e la Commissione".

Infatti, EudraVigilance Clinical Trials Module (EVCTM) è la banca dati europea delle sospette reazioni avverse ai medicinali. Nella fattispecie consiste in un database centrale europeo gestito dall'EMA (Agenzia Europea dei Medicinali) ove vengono riversati i dati presenti nell'RNF, esso dialoga con il database dell'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità).

Tra i Compiti delle Agenzie Regolatorie c'è quello di esaminare se le informazioni ottenute dallo sponsor durante il periodo di rendicontazione sono in accordo con le conoscenze

pregresse della sicurezza del Farmaco Sperimentale e da qui si possono quindi descrivere nuovi problemi di sicurezza che potrebbero avere un impatto sulla tutela dei soggetti della Sperimentazione Clinica. A tal punto, così, si rivede la gestione di rischi potenziali individuati, fornendo un aggiornamento sullo sviluppo che va a sommarsi ai risultati della sperimentazione.

Lo PSUR (Periodic Safety Update Report) è un rapporto periodico di Farmacovigilanza post autorizzazione del farmaco, che si effettua per valutare il rapporto rischio-beneficio del medicinale che è stato autorizzato. Altro non è che un aggiornamento sulla sicurezza ed efficacia durante il ciclo di vita del farmaco. La presentazione di uno PSUR di un medicinale va inviata all'Autorità Competente. È necessario presentare uno PSUR per tutti i medicinali approvati, a meno che non siano coperti dalle deroghe previste dall'*Art. 107b (3) della Direttiva 2001/83*, indipendentemente dallo stato di commercializzazione del prodotto. La presentazione degli PSUR non esenta il Titolare AIC dall'obbligo di segnalare eventuali nuove informazioni relative alla sicurezza e l'efficacia del prodotto, secondo quanto richiesto dalla normativa vigente e dalle buone pratiche di farmacovigilanza.

L'articolo 22 del Decreto 30 aprile 2015 del Ministero della Salute (DM), che ha dato attuazione alle Direttiva 2010/84/UE e alla successiva Direttiva 2012/26/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010 e del 25 ottobre 2012 rispettivamente, prevede le modalità di segnalazione delle sospette reazioni avverse (ADR) da parte dei pazienti e/o degli operatori sanitari alle Autorità Regolatorie nazionali.

Nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, in linea con quanto previsto dall'art. 28 CAPO V del Regolamento d'esecuzione (UE) 520/2012, viene richiesto la tipologia di studio (campo C.5.4), nome dello studio (campo C.5.2).

Maggiori informazioni su come effettuare a livello nazionale una segnalazione di sospetta reazione avversa possono essere trovate al seguente link <https://www.aifa.gov.it/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

3.10. Il Farmacista di Ricerca e il Farmacista Ricercatore

L'evoluzione della normativa e del ruolo che essa attribuisce alle Farmacie Ospedaliere e ai Servizi Farmaceutici nell'ambito delle sperimentazioni cliniche ha conferito al Farmacista Ospedaliero nuove vesti che consentono di esplorare ulteriori compiti e declinazioni della propria professionalità. Tale professionalità, sempre più proiettata allo sviluppo di competenze di alto profilo in settori specifici pur mantenendo una certa trasversalità, si trova ad esprimersi anche nei gruppi multidisciplinari che progettano, gestiscono gli studi clinici e ne elaborano i dati che da essi si ricavano, costituendo quindi un'importante occasione di crescita professionale e di possibilità di apprezzamento da parte degli altri attori coinvolti.

Se fino a non molto tempo fa il Farmacista Ospedaliero si occupava in modo trasversale e secondo necessità di studi clinici, andando a ricoprire di volta in volta i ruoli richiesti, ad oggi è possibile individuare due distinte declinazioni della figura professionale: il **Farmacista di Ricerca** e il **Farmacista Ricercatore**.

Il Farmacista di Ricerca è forse il ruolo che nell'immaginario collettivo si avvicina più ai compiti "tradizionali" che il farmacista ha da sempre rivestito in questo ambito. Si tratta infatti del farmacista che gestisce ricezione e stoccaggio dei campioni sperimentali di farmaci e/o DM e della relativa documentazione, si occupa, qualora lo studio lo richieda, di randomizzazione, allestimento, mascheramento e distribuzione al centro sperimentatore delle forme farmaceutiche finali; può inoltre fornire consulenza da un lato ai centri sperimentatori relativamente alla fattibilità locale degli studi valutando l'impatto locale per la parte di propria competenza, come ad esempio il laboratorio antiblastici, dall'altro all'apparato amministrativo in fase di negoziazione dei contratti. Il Farmacista di Ricerca può assumere anche una veste più tecnico-amministrativa andando a ricoprire posizioni sia nelle segreterie scientifiche dei comitati etici con compiti, divenendone anche responsabile, sia come membro degli stessi.

Il Farmacista Ricercatore rappresenta l'evoluzione più recente ed innovativa della professionalità e che costituisce un'importante occasione di promozione della figura professionale. Se consideriamo il contesto in cui è inserito ed opera, è facile immaginare la quantità di dati e informazioni a cui ha accesso, come ad esempio in flussi della farmaceutica, i dati di farmacovigilanza o di aderenza alla terapia. Saper osservare ed

elaborare questi dati consente al farmacista ospedaliero di divenire promotore di studi osservazionali *real-life* apportando un significativo contributo alla produzione di evidenze che possono trovare ampia utilità non solo in ambito locale. Esso può inoltre esser parte attiva nei gruppi multidisciplinari fornendo il proprio contributo nello stabilire aspetti quali, ad esempio, il disegno di studio più adatto, le fonti dati, le modalità di elaborazione e nel *reporting* dei risultati e nella scrittura quindi di articoli scientifici.

Un altro ambito di grande interesse in cui il farmacista ospedaliero può esprimere il proprio potenziale è nel contesto delle strutture sanitarie svolgono studi no-profit di fase I. la determina AIFA 809/2015 prevede infatti che tali strutture siano obbligatoriamente dotate del Clinical Trial Quality Team (CTQT). Nella composizione del CTQT è espressamente prevista la figura del farmacista ospedaliero con compiti di collaborazione con le altre figure professionali previste in un'ottica di supporto per le fasi autorizzative e di monitoraggio andando a svolgere compiti nella revisione del protocollo, delle procedure di studio e nella verifica della parte infrastrutturale di competenza.

4.PILLOLE DI FARMACOECONOMIA

Il governo della spesa farmaceutica consiste nell'insieme di azioni finalizzate ad adeguare la spesa per l'erogazione di medicinali da parte del Servizio Sanitario Nazionale al livello di risorse finanziarie disponibili. Ciò costituisce uno degli obiettivi dell'AIFA che è chiamata a garantire l'equilibrio economico del sistema con il rispetto dei tetti di spesa.

Il governo della spesa farmaceutica nazionale si avvale essenzialmente di quattro strumenti:

- tetti della spesa farmaceutica territoriale ed ospedaliera;
- monitoraggio della spesa farmaceutica;
- budget per ogni azienda titolare di AIC;
- ripiano degli sfondamenti tramite pay-back a beneficio delle Regioni.

L'analisi dei consumi e della spesa farmaceutica territoriale e ospedaliera costituisce lo strumento necessario per pianificare gli interventi di politica sanitaria. Il monitoraggio periodico dei consumi e della spesa dei farmaci consente di identificare con tempestività fenomeni emergenti, inquadrare i comportamenti prescrittivi e verificare l'efficacia di interventi regolatori a livello nazionale e regionale.

In caso di sfondamento dei tetti della spesa farmaceutica, l'Agenzia interviene avviando le procedure di ripiano a carico della filiera distributiva.

4.1 La spesa per farmaci e le applicazioni della farmacoeconomia

La spesa farmaceutica rappresenta una parte rilevante delle risorse che lo Stato annualmente impegna per la sanità. A fronte di un settore così importante sul versante della tutela della salute, sono stati progressivamente introdotti strumenti di monitoraggio e di governance della spesa e di controllo sull'appropriatezza dell'uso dei farmaci.

Fermo restando il valore complessivo della spesa farmaceutica al 14,85 per cento del fabbisogno sanitario nazionale standard, la legge di bilancio 2022 (art. 1, commi 475-477, legge n. 178 del 2020) ha rimodulato, a decorrere dal 2021, i valori percentuali dei tetti della spesa farmaceutica convenzionata territoriale al 7 per cento e della spesa farmaceutica per acquisti diretti al 7,85 per cento (in luogo del 7,96 per cento per la farmaceutica convenzionata e del 6,89 per cento per la spesa per acquisti diretti). Tali percentuali

CONVENZIONATA

Spesa convenzionata netta = spesa convenzionata lorda – compartecipazioni totali – sconto



ACQUISTI DIRETTI

Spesa farmaci acquistati dalle az. san pubb. = spesa Inpatient + spesa Outpatient + spesa DD/DPC



possono comunque essere rideterminate annualmente sulla base dell'andamento del mercato dei medicinali e del fabbisogno assistenziale in sede di predisposizione del disegno di legge di bilancio, su proposta del Ministero della salute, sentita l'AIFA, d'intesa con il Ministero dell'economia.

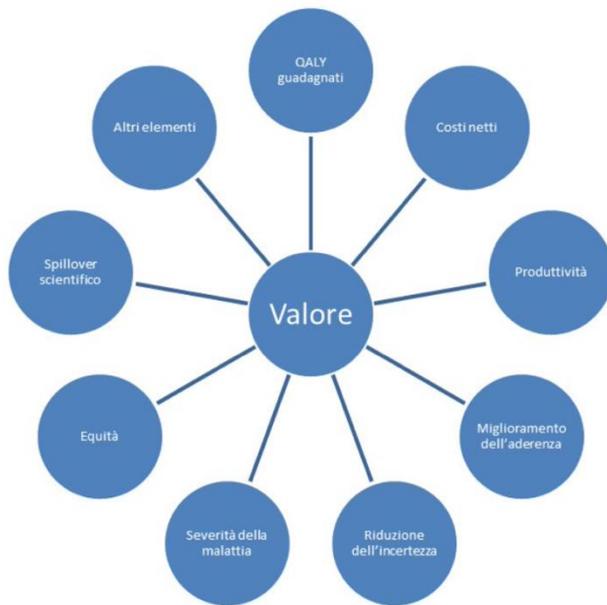
4.2 La valutazione economica in sanità

Le valutazioni economiche rappresentano uno strumento per definire il valore di un medicinale in termini di costo-opportunità, dal punto di vista del paziente, del SSN e della società nel suo complesso.

La definizione di “valore” è molto ampia, multidimensionale e comprende concetti provenienti da molteplici discipline, oltre quella economica. Nello specifico delle valutazioni economiche che prendono in considerazione nuovi medicinali, innovativi o meno, il valore è dato dall'utilità marginale che il paziente, il SSN e/o la società possono ottenere dalla sua acquisizione.

Al riguardo, la misura degli anni di vita guadagnati in piena qualità di vita (QALY - quality-adjusted life years) è diffusamente applicata ai medicinali in diversi contesti regolatori,

seppur con la consapevolezza che non sia in grado di cogliere tutti gli elementi che concorrono al valore.



L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce “analisi farmaco-economiche” l’insieme di metodologie di analisi finalizzate ad identificare, misurare e valutare i costi e le relative conseguenze (benefici/esiti) di due o più alternative terapeutiche.

Sul piano tecnico, rientrano nell’ambito delle

analisi farmaco-economiche, le analisi dei costi (compreso le analisi di impatto sul budget), le analisi costo-beneficio, costo-efficacia, costo-utilità e costo-minimizzazione.

Le analisi farmaco-economiche assumono particolare rilievo ai fini dell’attività negoziale condotta dal CPR con le aziende farmaceutiche, in particolare nel caso di medicinali che risultassero innovativi rispetto ai trattamenti già disponibili e nel caso di medicinali orfani per il trattamento di malattie rare. A tal fine, l’AIFA elabora pareri di natura non obbligatoria e non vincolante per il CPR, che costituiscano uno strumento di supporto nel processo decisionale di definizione e rimborsabilità del prezzo di un farmaco.

Il processo di definizione della rimborsabilità e del prezzo dei medicinali prende avvio con la presentazione del dossier di rimborsabilità e prezzo da parte dell’azienda farmaceutica e si conclude con la delibera del CdA dell’AIFA e la successiva pubblicazione in Gazzetta Ufficiale, previo parere della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e del Comitato Prezzi e Rimborso (CPR). La determinazione del prezzo avviene attraverso la contrattazione tra AIFA e le aziende farmaceutiche (Legge del 24 novembre 2003, n. 326), secondo le modalità e i criteri individuati dalla delibera CIPE n. 3 del 2001. Tale delibera definisce anche il format generale del dossier che le aziende farmaceutiche devono

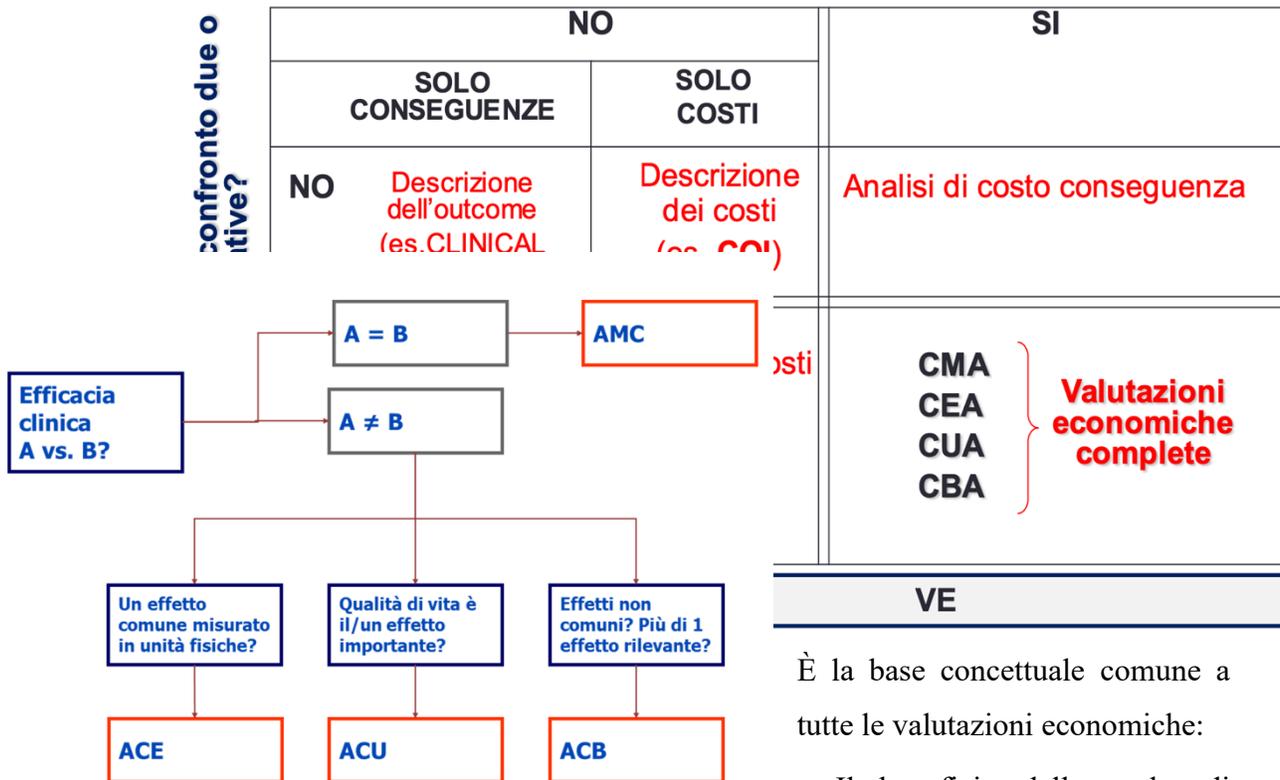
sottoporre all'AIFA, nell'ambito del quale l'azienda è invitata a supportare la proposta di prezzo e di rimborsabilità sulla base di valutazioni farmacoeconomiche.

4.3 Analisi dei costi

L'attività di valutazione economica in AIFA consiste nel valutare il profilo di costo-efficacia e di sostenibilità dei medicinali nell'ambito del processo di definizione della rimborsabilità e del prezzo a carico del SSN. La valutazione dell'impatto economico e finanziario dei medicinali costituisce una componente essenziale del processo di *Health Technology Assessment* (EUnetHTA, 2016), approccio sistematico, multidimensionale e multidisciplinare utilizzato a livello internazionale per la valutazione delle tecnologie sanitarie.

Il costo-opportunità è il valore del beneficio a cui si rinuncia facendo una scelta (**il valore delle alternative**)

Sono valutati sia i costi che le conseguenze delle alternative?



È la base concettuale comune a tutte le valutazioni economiche:

- Il beneficio della scelta di adottare un determinato farmaco/device è superiore a quello delle alternative a cui sto rinunciando?
- Quanto sono disposto a pagare per tale differenza di beneficio (disponibilità a pagare)?
- Il costo incrementale è compatibile con la mia disponibilità a pagare?

CMA= Analisi di minimizzazione dei costi (CMA - Cost-Minimization Analysis)

CEA= Analisi costo-efficacia (CEA - Cost-effectiveness analysis)

CUA= Analisi costo-utilità (CUA - Cost-Utility Analysis)

CBA= Analisi costo-benefici (CBA - Cost-benefit analysis)

4.4 LA SCELTA DELLA TECNICA DI VALUTAZIONE ECONOMICA

4.4.1 Analisi costo-efficacia

L'analisi costo-efficacia è stata introdotta in riferimento alla negoziazione del prezzo e della rimborsabilità dei medicinali a carico del SSN fin dal 1997 (Delibera CIPE n°5, 30 gennaio 1997), poi successivamente richiamato anche dalla Delibera CIPE n°3, del 1° febbraio 2001, è solo di recente che, in seguito all'attuazione del nuovo Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale AIFA, definitivamente adottato con delibera 8 aprile 2016, n. 8, le valutazioni economiche hanno avuto un'integrazione pratica nelle procedure di *assessment* da parte di AIFA a supporto dell'*appraisal* da parte delle commissioni CTS/CPR.

E' un tipo di valutazione economica che mette a confronto interventi sanitari con lo stesso esito in termini di efficacia: ad esempio, numero di vite salvate, anni di vita acquisiti, riduzione del numero di episodi di malattia. I risultati di questo tipo di analisi sono dati dal rapporto fra le differenze dei costi delle due o più alternative considerate e le differenze di efficacia.

Un tipico esempio di risultato è dato dal costo per anno di vita guadagnato. Un problema di questo tipo di analisi è dato dal fatto che non è possibile confrontare trattamenti con esiti clinici diversi fra loro.

4.4.2 Analisi costo-utilità

E' un tipo di valutazione economica in cui i costi sono espressi in termini monetari, mentre i benefici sono espressi, nella maggior parte dei casi, come QALYs (Quality-Adjusted Life-Years), ossia gli anni di vita pesati per la qualità della vita. In questo caso per la valutazione della qualità della vita (o utilità in termini economici) non vengono usati i questionari tradizionali (definiti psicometrici, il più famoso dei quali è il SF36), ma vengono usate le utilità attraverso i questionari econometrici, come lo EuroQol. I risultati delle analisi costo utilità sono espressi generalmente come costo per QALYs guadagnato.

L'analisi costi-utilità può essere impiegata per confrontare trattamenti con esiti diversi, ed è quindi potenzialmente utile nell'allocazione delle risorse sanitarie.

L'uso di questa tecnica ha portato alla costruzione di classifiche per la valutazione globale della costo-efficacia dei trattamenti sanitari, dette League Tables.

4.4.3 Analisi costo-beneficio

E' un tipo di valutazione economica, in cui i costi e i benefici sono espressi in unità monetarie. Il risultato è un valore numerico dato dal rapporto tra le differenze di costo delle due alternative considerate e la differenza monetaria dei benefici considerati per le due alternative.

E' una tecnica usata anche al di fuori della sanità, ad esempio in economia ambientale (per la valutazione della costruzione di una diga, di una pista ciclabile, di un ponte). Permette il confronto anche fra alternative sanitarie e non sanitarie. I benefici sono stimati in termini economici attraverso le valutazioni delle preferenze di un campione di persone; un metodo è quello della "willingness-to-pay", in cui alle persone viene chiesto di attribuire agli esiti

CONFRONTO TRA COSTI	CONFRONTO TRA EFFICACIA	SCELTA
$C_A \Rightarrow C_B$	$E_A < E_B$	DOMINANZA: SI MANTIENE IL PROGRAMMA B (IL PROGRAMMA GOLD STANDARD)
$C_A \leq C_B$	$E_A > E_B$	COST-SAVING: SI ADOTTA IL PROGRAMMA INNOVATIVO A
$C_A > C_B$	$E_A > E_B$	SI CALCOLA IL RAPPORTO INCREMENTALE COSTO-EFFICACIA (RICE/ICER)



$$\frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

TIPO DI ANALISI	MISURAZIONE/ VALUTAZIONE COSTI	IDENTIFICAZIONE CONSEGUENZE	MISURAZIONE/ VALUTAZIONE CONSEGUENZE
ACE	UNITA' MONETARIE	UNICO RISULTATO COMUNE ALLE ALTERNATIVE RAGGIUNTO A DIVERSI LIVELLI	UNITA' FISICHE
AMC	UNITA' MONETARIE	UNICO RISULTATO COMUNE ALLE ALTERNATIVE RAGGIUNTO ALLO STESSO LIVELLO	NON NECESSARIO
ACB	UNITA' MONETARIE	UNO O PIU' EFFETTI NON NEC. COMUNI ALLE ALTERNATIVE E RAGGIUNTI A DIVERSI LIVELLI	UNITA' MONETARIE
ACU	UNITA' MONETARIE	EFFETTI IN TERMINI DI SIA MORBILITA' SIA DI MORTALITA' RAGGIUNTI A DIVERSI LIVELLI	QALYs

di un trattamento, come ad esempio alla terapia successiva ad un infarto, la cifra che sarebbero disposti a pagare per evitare l'esito negativo. Proprio la valutazione monetaria dei benefici rende la tecnica molto criticata in letteratura; in molte circostanze, infatti, la valutazione dell'esito è influenzata dalla soggettività peculiare del punto di vista individuale dei pazienti.

4.4.4 Analisi Minimizzazione Costi

E' un particolare tipo di analisi costo-efficacia, in cui vengono solo confrontati i costi dell'intervento. Il limite di questa analisi è che l'efficacia viene considerata o ipotizzata uguale fra le alternative cliniche considerate: questo può avvenire anche a seguito di una sperimentazione clinica che abbia messo a confronto due interventi sanitari e che non abbia evidenziato differenze in termini di esito. L'obiettivo è quello di individuare l'alternativa meno costosa.

L'analisi è tanto più apprezzabile quanto più le voci di costo ed i benefici inclusi sono documentati con riferimento alla letteratura e alla pratica dell'azienda in cui l'analisi è posta in essere.

4.4.5 Budget Impact Analysis

È un'analisi che ha la funzione di stimare le conseguenze economico-finanziarie dell'adozione, e quindi diffusione sul mercato, di un nuovo farmaco o di una nuova tecnologia sanitaria, in uno specifico sistema ed in relazione alle sue regole e restrizioni, mutevoli nel tempo¹. Va a verificare se il nuovo trattamento è finanziariamente sostenibile, in considerazione di:

- Indicazioni approvate;
- Eventuali restrizioni di rimborsabilità;
- La popolazione statistica vs quella dinamica nelle dimensioni e distribuzioni tra livelli di gravità

1

¹ F. Gianfrante – “Farmacoeconomia – la valutazione economica dei farmaci”

- l'identificazione di eventuali sottogruppi con caratteristiche peculiari che influenzino l'impatto
- la stima ed il beneficio clinico della terapia innovativa
- la conversione del beneficio incrementale in un controvalore economico
- l'impatto economico, nei diversi livelli, a seconda della prospettiva dell'analisi

Può esser condotta da solo, ad esempio per valutare quanto è probabile che sia conveniente il tuo prodotto, dati i potenziali vincoli di budget insieme a una valutazione economica sanitaria, ad esempio per aiutare i responsabili delle decisioni a valutare le conseguenze finanziarie della raccomandazione del prodotto per il sistema sanitario².

La BIA spesso integra le valutazioni economiche sanitarie, ma ha un focus distinto. Spesso prende la prospettiva del titolare del budget include solo i costi e gli eventuali risparmi che potrebbero maturare valuta l'accessibilità non il rapporto qualità-prezzo.

Le analisi di Budget impact vengono utilizzate quando si vuole valutare il probabile impatto finanziario del prodotto prima di implementarlo, verificando se lo stesso sarà conveniente entro i vincoli di budget del decisore se è consigliato per l'uso.

2

²UK Health Security Agency “Budget impact analysis: health economic studies How to use a budget impact analysis to evaluate your digital health product”, 28 January 2021

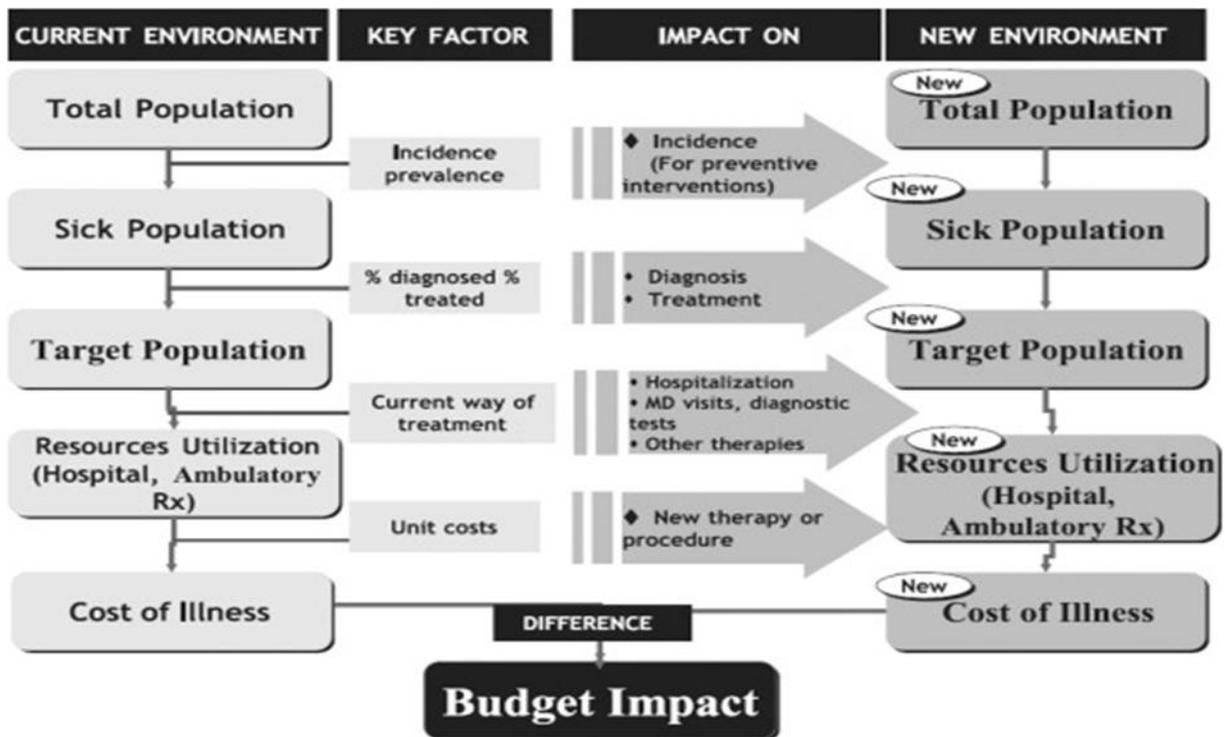


Fig. 1 – schema di Budget impact analysis in radiologia, adattato da “*Pharmacocon Spanish Res Artic, 2, Brosa M, Gisbert R, Rodríguez Barrios JM, et al., métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en sanidad*” 65–79, 2005. et al.

Vantaggi della BIA:

- Aiuta a comprendere i costi sostenuti e risparmiati implementando il prodotto in analisi
- fornisce una stima dell'impatto del prodotto in analisi sul budget del decisore

Svantaggi della BIA:

- non può dirti se il tuo prodotto ha un buon rapporto qualità-prezzo o meno
- di solito esclude i costi dalle variazioni degli effetti che non possono essere monetizzati, come i benefici acquisiti dalle misure cliniche

4.4.6 QALY - Criticità di utilizzo e dell'analisi costo-utilità

Il QALY (acronimo di quality-adjusted life years) è un'unità di misura impiegata nell'analisi costi utilità che combina insieme la durata della vita con la qualità della stessa.

Un QALY pari ad 1 corrisponde all'aspettativa di vita di un anno in condizioni di buona salute; il valore 0 corrisponde alla morte. La scala di misurazione è continua e ad alcuni anni di vita possono essere attribuiti anche valori negativi (nel caso si abbiano condizioni gravi di immobilità e di sofferenza acuta).

Viene utilizzato come indice di ponderazione nella valutazione degli incrementi nell'aspettativa di vita connessi agli interventi sanitari. Così, ad esempio, se l'introduzione di una nuova tecnica chirurgica permette al malato di sopravvivere in media 6 anni in più, ma le condizioni dopo l'operazione sono tali da venir giudicate pari a 0.2 QALY (ad es., per via di gravi deficienze motorie e dolori frequenti), l'effetto dell'intervento sull'aspettativa di vita ponderata per la qualità sarà solo di 1.2 anni.

I QALY hanno il vantaggio di combinare un una singola misura gli anni di vita guadagnati a seguito di un intervento, l'analisi costo efficacia (CEA), con la qualità della vita, per ottenere una valutazione di costo-utilità (CUA).

Tradizionalmente la CEA e la CUA misurano gli effetti di un intervento sulla salute in unità fisiche e non monetarie (n. di anni), tuttavia, oggi la pratica più diffusa è quella di usare i QALY. Questi riescono a quantificare i benefici del trattamento.

In molti sistemi sanitari il costo/QALY viene utilizzato per desumere se il costo utilizzato per un nuovo trattamento da o meno un ritorno di salute proporzionato. Questa proporzionalità tra due ipotetiche entità di spesa "A" e "B", trova la sua espressione applicativa nell'identificazione di un valore soglia di costo per anno di vita guadagnato o costo per QALY guadagnato. Quando il valore rimane dentro la soglia si può parlare di utilizzo appropriato di risorse. Nei paesi della zona euro la soglia è generalmente collocata attorno a 50-60 mila euro per anno di vita guadagnato.

L'analisi costo-utilità nasce per ovviare ai limiti dell'analisi costo-efficacia dei risultati dei possibili interventi di salute, prendendo a riferimento la qualità in termini di salute guadagnata o problemi di salute evitati.

Tradizionalmente, la CEA e la CUA misurano gli effetti di un intervento sulla salute in unità fisiche non monetarie, tuttavia oggi la pratica più diffusa è quella di utilizzare i QALY; per far sì che questi rappresentino l'utilità associata ai diversi stati di salute, vi è bisogno che i due attributi "qualità" e "quantità" di salute siano mutualmente indipendenti tra loro.

Una criticità dei QALY è legata al fatto che non si possono riportare tutte le dimensioni della qualità di vita rilevate per il paziente. Inoltre, altri obiettivi come accesso ai servizi ed equità non sono catturate da tale unità di misura, nonostante si possano applicare degli aggiustamenti per tener conto dell'equità. Inoltre, per quanto attiene al campo oncologico, uno studio³ ha dimostrato che esistono una pluralità di motivi per cui i risultati delle analisi economiche basate sui CEI (rapporti costo-efficacia incrementale) riferite ai QALY hanno un peso scarsamente rilevante nella decisione sulla rimborsabilità dei farmaci. Infatti vi sono sia dei motivi etici (nessuna terapia efficace per la cura di una patologia grave può essere negata al paziente), sociali (pressioni di associazioni dei malati), ma soprattutto legate all'affidabilità e rilevanza dei risultati degli studi clinici (criticità nel disegno di studio e ricorso ad endpoint surrogati).

4.5 Valutazione dell'innovazione e rimborsabilità delle terapie in Italia

Per quanto riguarda la misura dell'innovazione e di come essa può essere appropriatamente inclusa nelle valutazioni del valore del farmaco. L'Italia ha introdotto un modello di riferimento per la definizione del grado di innovazione terapeutica dei nuovi farmaci, ed è l'unico paese dove i prezzi straordinari, derivanti dal rapido accesso dei farmaci innovativi, vengono regolati per legge. L'algoritmo utilizzato da AIFA rappresenta un ottimo punto di partenza, perché dimostra di voler riconoscere e premiare l'innovazione, ad esempio con un *premium price*, sulla base del rapporto costo/efficacia.

Per ottenere la classificazione ai fini della rimborsabilità (definizione del prezzo e della classe di rimborsabilità) in Italia, i farmaci autorizzati a livello europeo vengono poi

3

³ Rocchi et al. – "The role of the economic evidence in Canadian Oncology Reimbursement Decision-Making: to lambda and beyond". Value in Health 2008;11: 771-83

sottoposti al processo di definizione del prezzo e rimborso da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), a seguito del deposito del relativo dossier di Prezzo e Rimborso.

- Il dossier di Prezzo e Rimborso viene depositato dall'azienda proponente e valutato dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) di AIFA. La CTS valuta il valore scientifico del farmaco e determina il rapporto costo-efficacia oltre a valutare ed esprimere un parere consultivo sulla classificazione dei farmaci ai fini della rimborsabilità.
- A seguito del parere favorevole della CTS vi è il passaggio al Comitato Prezzo e Rimborso (CPR), che ha l'obiettivo di stabilire il valore economico del farmaco sulla base delle evidenze scientifiche ed economiche disponibili, impostando una contrattazione con l'azienda proponente.
- L'esito favorevole di questa contrattazione permette di accedere al passaggio successivo: la ratifica della decisione da parte del Consiglio di Amministrazione (CdA) di AIFA (Determina AIFA).
- L'ultimo passaggio della fase nazionale vede la pubblicazione della Determina di prezzo e rimborso di AIFA nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Successivamente il farmaco viene introdotto nel Prontuario Farmaceutico Nazionale (PFN).

4.6 Le valutazioni farmaco-economiche e il nuovo dossier P&R AIFA

Oggi le “valutazioni di impatto economico-finanziario” rappresentano un elemento importante nell’ambito della negoziazione del prezzo e rimborso dei nuovi farmaci, tanto che AIFA richiede la presentazione di un Modello di Impatto di Budget per tutte le tipologie negoziali e la presentazione di un Modello di Costo-Efficacia/Costo-Utilità (o giustificazione per l’eventuale mancata presentazione) per tutti i nuovi farmaci, i farmaci orfani, le estensioni di indicazione e alcune riclassificazioni⁴.

La valutazione economica a supporto delle decisioni di P&R:

1. Fornisce informazioni sul “value for money” del medicinale rispetto alle alternative terapeutiche già esistenti;
2. Permette di identificare i casi in cui è necessario applicare schemi di rimborso condizionato per migliorare il profilo costo-efficacia;
3. Può essere utilizzata per definire il prezzo del medicinale sulla base del “valore” offerto ai pazienti e alla società.

Alla luce di quanto sopra esposto, la novità più importante del nuovo dossier riguarda il prezzo: deve riflettere il cosiddetto “valore terapeutico aggiuntivo” del prodotto. È un parametro assolutamente diverso dal costo di produzione o dai benchmark esteri, ma indicatore del valore intrinseco del farmaco nel migliorare l’efficacia clinica sul paziente, portando a un beneficio assoluto in termini di salute. Questo anche attraverso l’identificare, con l’ausilio parametri definiti e misurabili con metodologie di HTA, di elementi che consentano l’adozione di tecnologie sanitarie che comportino un aggravio di spesa diretta per il sistema sanitario, ma possibili riduzioni di altri costi a carico del sistema sanitario e di costi sociali.

Sebbene il criterio di costo-efficacia sia stato introdotto in riferimento alla negoziazione del prezzo e della rimborsabilità dei medicinali a carico del SSN fin dal 1997 (Delibera CIPE n°5, 30 gennaio 1997), poi successivamente richiamato anche dalla Delibera CIPE

4

⁴ DECRETO 2 agosto 2019 - Criteri e modalità con cui l’Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale. (GU Serie Generale n.185 del 24-07-2020)

n°3, del 1° febbraio 2001, è solo di recente che, in seguito all'attuazione del nuovo Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale AIFA, definitivamente adottato con delibera 8 aprile 2016, n. 8, le valutazioni economiche hanno avuto un'integrazione pratica nelle procedure di assessment da parte di AIFA a supporto dell'appraisal da parte delle commissioni CTS/CPR.

Il processo di definizione della rimborsabilità e del prezzo dei medicinali prende avvio con la presentazione del dossier di rimborsabilità e prezzo da parte dell'azienda farmaceutica e si conclude con la delibera del CdA dell'AIFA e la successiva pubblicazione in Gazzetta Ufficiale, previo parere della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e del Comitato Prezzi e Rimborso (CPR). La determinazione del prezzo avviene attraverso la contrattazione tra AIFA e le aziende farmaceutiche (Legge del 24 novembre 2003, n. 326), secondo le modalità e i criteri individuati dalla delibera CIPE n. 3 del 2001. Tale delibera definisce anche il format generale del dossier che le aziende farmaceutiche devono sottoporre all'AIFA, nell'ambito del quale l'azienda è invitata a supportare la proposta di prezzo e di rimborsabilità sulla base di valutazioni farmacoeconomiche.

Le analisi farmacoeconomiche assumono particolare rilievo ai fini dell'attività negoziale condotta dal CPR con le aziende farmaceutiche, in particolare nel caso di medicinali che risultassero innovativi rispetto ai trattamenti già disponibili e nel caso di medicinali orfani per il trattamento di malattie rare. A tal fine, l'AIFA elabora pareri di natura non obbligatoria e non vincolante per il CPR, che costituiscano uno strumento di supporto nel processo decisionale di definizione e rimborsabilità del prezzo di un farmaco⁵.

La presentazione di analisi di impatto sul budget e di valutazioni farmacoeconomiche è espressamente richiesta esclusivamente per i nuovi medicinali, per farmaci orfani e/o per nuove indicazioni terapeutiche di principi attivi coperti da brevetto già commercializzati che rientrano nella tipologia negoziale 1 (sezione E nuovo Dossier).

L'attività istruttoria prevede le seguenti fasi:

- valutazione critica delle degli studi farmacoeconomici presentati dalle aziende farmaceutiche all'interno del Dossier di Rimborsabilità e Prezzo;

- revisione del modello farmacoeconomico laddove trasmesso dall'azienda in formato aperto e modificabile;
- revisione di letteratura per l'identificazione di ulteriori studi farmacoeconomici pubblicati relativi al contesto nazionale o internazionale;
- identificazione delle raccomandazioni e decisioni assunte in altri Paesi relativamente al medicinale in domanda;
- analisi dei costi di trattamento rispetto alle alternative terapeutiche;
- valutazione di impatto economico-finanziario.

La valutazione critica degli studi farmacoeconomici presentati dalle aziende farmaceutiche viene effettuata verificando la conformità agli standard elaborati dalla Task Force dell'ISPOR per le analisi di costo-efficacia e di impatto sul budget.

4.7 Health Technology Assessment (HTA)

La valutazione delle tecnologie sanitarie (Health Technology Assessment, HTA) è la complessiva e sistematica valutazione multidisciplinare delle conseguenze assistenziali, economiche, sociali ed etiche provocate in modo diretto e indiretto, nel breve e nel lungo periodo, dalle tecnologie sanitarie esistenti e da quelle di nuova introduzione.

I sistemi sanitari vengono considerati tra le organizzazioni più complesse esistenti, con una struttura articolata su più livelli e con numerosi e diversi stakeholder. Il livello più alto, nazionale e/o regionale (macro livello), con la responsabilità di definire le politiche sanitarie e gli atti di programmazione e pianificazione per attuare tali politiche; il livello intermedio (aziendale) con la responsabilità di attuare con logiche manageriali, con criteri di appropriatezza e nel rispetto dei vincoli di spesa gli obiettivi di politica sanitaria definiti; il livello micro (professionale), invece, con la responsabilità di mettere in atto gli interventi più efficaci ed appropriati per garantire a tutti i cittadini il diritto alla salute definito nelle politiche sanitarie. E tutto in una varietà di differenti stakeholder con prospettive e aspettative diverse: dai pazienti ai professionisti sanitari, alle aziende produttrici di innovazione sino ai terzi paganti⁶.

La valutazione delle tecnologie sanitarie può prendere in considerazione diversi aspetti (domini), che possono essere sia clinici (problema di salute e uso attuale della tecnologia, caratteristiche tecniche, sicurezza, efficacia clinica) sia non clinici (costi ed efficacia economica, analisi etica, aspetti organizzativi, aspetti sociali, aspetti legali).

Il processo di HTA si basa su evidenze scientifiche tratte da studi, che vengono considerate per specifiche tipologie di intervento sanitario su determinate popolazioni di pazienti, confrontando gli esiti e i risultati con quelli di tecnologie sanitarie di altro genere o con lo standard di cura corrente.

6

⁶ M. Marchetti, A. Cicchetti - La valutazione delle tecnologie sanitarie una guida pratica per le aziende sanitarie

Le tecnologie oggetto di valutazione possono essere farmaci, dispositivi medici, vaccini, procedure e, più in generale, tutti i sistemi sviluppati per risolvere un problema di salute e migliorare la qualità della vita.

Nell'ambito della valutazione delle tecnologie sanitarie si distingue il processo di Horizon Scanning, che mira all'individuazione, in maniera prospettica e previsionale, delle tecnologie sanitarie in fase di sviluppo iniziale che potrebbero avere un impatto rilevante sui pazienti, sulla sanità pubblica o sui sistemi sanitari.

L'obiettivo principale dell'HTA è l'individuazione di interventi che portino il maggior beneficio ai pazienti, può individuare aree terapeutiche in cui l'investimento aggiuntivo è giustificato, ma anche aree laddove i disinvestimenti siano auspicabili. Gli obiettivi da raggiungere e il campo d'azione dell'HTA devono essere sempre rilevanti ed esplicitati nel lavoro. Le esperienze italiane di valutazione delle tecnologie sanitarie si sono sviluppate solo negli ultimi anni e non esiste una specifica agenzia nazionale di valutazione delle tecnologie, anche se molte attività vengono comunque svolte da singole organizzazioni, nazionali, regionali o locali, che si trovano di fronte alla necessità di decidere se introdurre o meno nuove tecnologie sanitarie. Nel 2003, sulla base di un Progetto finanziato dal Ministero della salute, è stato costituito il Network Italiano di Health Technology Assessment (NI-HTA)⁷.

I Principi

Sulla base delle premesse citate, le organizzazioni aderenti al Network Italiano di Health Technology Assessment (NI-HTA), al termine di un processo di consultazione che ha coinvolto i partecipanti al "1° Forum italiano per la valutazione delle tecnologie sanitarie" organizzato a Trento dal 19 al 21 gennaio 2006 dall'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento, dall'Università di Trento e dal Network Italiano di Health Technology Assessment, concordano sui seguenti principi:

7

⁷ <https://www.sihta.it/web/carta-di-trento/>

1. la valutazione delle tecnologie sanitarie deve coinvolgere tutte le parti interessate all'assistenza sanitaria	CHI
2. la valutazione delle tecnologie sanitarie deve riguardare tutti gli elementi che concorrono all'assistenza sanitaria;	COSA
3. la valutazione delle tecnologie sanitarie deve riguardare tutti i livelli gestionali dei sistemi sanitari e delle strutture che ne fanno parte;	DOVE
4. La valutazione delle tecnologie sanitarie deve essere un'attività continua che deve essere condotta prima della loro introduzione e durante l'intero ciclo di vita.	QUANDO
5. la valutazione delle tecnologie sanitarie è una necessità e una opportunità per la governance integrata dei sistemi sanitari e delle strutture che ne fanno parte;	PERCHÉ
6. la valutazione delle tecnologie sanitarie è un processo multidisciplinare che deve svolgersi in modo coerente con gli altri processi assistenziali e tecnico-amministrativi dei sistemi sanitari e delle strutture che ne fanno parte.	COME

Le tipologie di report HTA

Si possono distinguere diversi report di HTA, che variano per obiettivo, formato, tempi di produzione e grado di complessità:

a. Full HTA report – ad alto grado di complessità

I full HTA sono report all'interno dei quali sono analizzate un numero quanto più ampio possibile di dimensioni di impatto della tecnologia. Le definizioni nazionali ed internazionali di HTA, come detto in precedenza, prevedono infatti 9 dimensioni di impatto, o domini, da indagare quando si valuta una tecnologia. Una valutazione completa si articola nella descrizione della tecnologia e del suo uso, nell'analisi della efficacia, sicurezza e dell'impatto economico ed organizzativo, nonché dei risvolti che l'utilizzo

della tecnologia ha, o potrebbe avere, sul paziente e sulla società, anche da un punto di vista sociale, etico e legale⁸.

b. Rapid HTA report - a medio grado di complessità

Il concetto di “rapid assessment” di una tecnologia sanitaria, anche se non particolarmente recente, si sta progressivamente affermando. Il razionale teorico per effettuare una valutazione rapida consiste principalmente nel risparmio di risorse impiegate nella valutazione e nella possibilità di inserire i risultati della valutazione nel processo decisionale con maggiore tempestività. I rapid report contengono minori informazioni rispetto ai full HTA, ma sono utili a rispondere tempestivamente a specifiche domande.

c. Adapted HTA report - a medio grado di complessità

L’attività di adattamento (adaptation) di un report di Health Technology Assessment consiste nell’utilizzare, come base di evidenza, un report di HTA già pubblicato in lingua inglese e di “adattarlo” al contesto nazionale o di riferimento. Lo scopo dell’adapted HTA report è di fornire ai policy maker, in modo tempestivo ed affidabile, con risparmio di risorse e di tempo, delle valutazioni già prodotte in altri paesi ma adattate al contesto italiano. Tale attività presenta il vantaggio di rendere fruibile un maggior numero di informazioni per i decisori nazionali e regionali, a parità di risorse disponibili, e di evitare duplicazioni di informazioni.

d. Horizon Scanning report – a basso grado di complessità

I report HS sono documenti contenenti informazioni in merito al potenziale impatto che tecnologie sanitarie, innovative e/o emergenti, possono avere nei sistemi sanitari di riferimento. L’analisi dell’impatto potenziale è strettamente legata alla natura innovativa delle tecnologie che vengono sottoposte a valutazione, innovatività che, oltre ad essere caratterizzata da principi di funzionamento e/o dettagli tecnologici recenti, è legata a variabili quali il livello di diffusione ed uso della tecnologia nei contesti sanitari e l’avvenuta approvazione CE, all’interno del mercato/contexto europeo.

8

⁸ Manuale delle procedure HTA - Agenzia Nazionale per I servizi sanitari regionali, Area Funzionale Innovazione sperimentazione e sviluppo

Fonti:

<https://www.aifa.gov.it/valutazioni-economiche>

<https://www.sardegnaalute.it>

5. AGGIORNAMENTO DISPOSITIVO-VIGILANZA

Nell'anno 2022 sono stati introdotti due nuovi decreti in materia di dispositivo-vigilanza che hanno ridefinito le modalità di segnalazione di incidenti e hanno reintrodotta una via di segnalazione a parte per il reclamo.

Il Decreto Ministeriale del 31 marzo 2022 ha istituito la rete nazionale per la dispositivo-vigilanza e il sistema informativo a supporto della stessa, con lo scopo di consentire uno scambio tempestivo delle informazioni riguardanti gli incidenti e le azioni di sicurezza che coinvolgono dispositivi medici e dispositivi medico-diagnostici in vitro.

Nella rete di dispositivo-vigilanza sono coinvolti i seguenti attori che con profili e funzioni diverse hanno accesso e alimentano il sistema informativo:

- L'operatore sanitario (OS): colui che rileva gli eventi che possono essere classificati come incidenti.
- Il Responsabile Locale della Vigilanza (RLV): funge da supporto all'operatore sanitario nella segnalazione di incidente; valuta e valida l'incidente segnalato, aggiungendo eventualmente dati mancanti; informa il fabbricante, anche tramite il distributore, dell'avvenuto incidente; fa da tramite tra l'operatore sanitario e il Responsabile regionale della dispositivo-vigilanza; fornisce informazioni sulle eventuali misure di sicurezza ed azioni da intraprendere definite dal fabbricante coordinandosi con il Responsabile regionale della vigilanza.
- Il Responsabile Regionale della vigilanza (RRV): funge da punto di contatto tra il RLV e il Ministero della Salute; individua e comunica al Ministero l'elenco aggiornato dei RLV della propria regione; promuove le attività di formazione necessarie per le attività di vigilanza nell'ambito della propria regione o provincia autonoma; coordina l'attività di informazione dei RLV relativamente alle misure di sicurezza ed azioni da intraprendere definite dai fabbricanti; è l'interfaccia della rete regionale dei referenti locali per la vigilanza sui dispositivi medici con i gruppi di lavoro coordinati dal Ministero della Salute.
- Il Ministero della Salute (MdS), Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico: svolge tutte le attività previste dalla normativa comunitaria

e nazionale in materia di dispositivo-vigilanza garantendo il coordinamento con le altre autorità competenti nel caso di incidenti o azioni correttive che coinvolgono diversi paesi.

La rete nazionale di dispositivo-vigilanza è stata istituita nell'ambito del Nuovo sistema informativo sanitario (NSIS), dove sono raccolti i seguenti dati:

- I rapporti degli operatori sanitari relativi alla segnalazione di incidente, anche solo sospetto
- Gli estratti dei rapporti di incidente del fabbricante/mandatario che sono inseriti nel sistema informativo a cura del Ministero della Salute
- Le azioni di sicurezza
- I dati di contatto del RLV e del RRV

Il decreto legislativo n.137 del 5 agosto 2022, invece, ha fornito indicazioni operative per gli operatori economici e per gli utilizzatori sulle modalità e tempistiche delle segnalazioni relative agli incidenti gravi e non gravi, alle azioni correttive di sicurezza, alle relazioni di sintesi periodiche e ai reclami.

Le definizioni di incidente e incidente grave restano quelle già definite nel regolamento (UE) n.2017/745.

E' stato reintrodotta il reclamo che deve essere segnalato obbligatoriamente al Ministero della Salute e al fabbricante tramite la compilazione di un apposito modulo dedicato.

Si riportano di seguito le definizioni di Reclamo presenti nei Decreti Legislativi di agosto 2022, n.137 e 138:

- Una comunicazione scritta, in format elettronico o orale che dichiara carenze correlate a identità, qualità, durabilità, affidabilità, usabilità, sicurezza o prestazioni di un dispositivo medico o relative a un servizio che influisce sulle prestazioni di tali dispositivi medici (D.lgs. 5 agosto 2022, n.137)
- Una comunicazione scritta, in formato elettronico o orale che dichiara carenze correlate a identità, qualità, durabilità, affidabilità, usabilità, sicurezza o

prestazioni di un dispositivo o relative ad un servizio che influisce sulle prestazioni di tali dispositivi (D.lgs. 5 agosto 2022, n.138)

Descrizione delle modalità di segnalazione di incidente

L'utilizzatore che, durante l'utilizzo di un dispositivo, rileva un incidente, un incidente grave, anche solo sospetto, o un reclamo, può informare la struttura sanitaria di riferimento che a sua volta lo segnala al Ministero della Salute e al fabbricante.

In particolare, l'operatore sanitario che rileva l'incidente ne dà comunicazione al RLV di riferimento che dopo aver valutato la congruità dei dati, ne controlla la completezza e correttezza integrando, se necessario, la segnalazione in collaborazione con l'operatore sanitario. Valida quindi la segnalazione e la invia obbligatoriamente al RRV e al fabbricante e qualora si tratti di incidente grave deve essere inviata obbligatoriamente anche al Ministero della Salute.

Tabella riassuntiva segnalazioni incidenti gravi, incidenti e reclami

	A CHI SEGNALARE	COME	TEMPISTICHE
INDICENTE GRAVE	MINISTERO DELLA SALUTE (obbligatorio)	modalità previste nel DM del 31 marzo 2022: utilizzando la rete nazionale di DM-vigilanza dove il RLV deve valutare e validare la segnalazione inserita dall'OS entro 3 giorni lavorativi a partire dall'avvenuta ricezione del messaggio automatico che si genera al momento dell'inserimento della segnalazione da parte dell'OS	vanno segnalati entro 10 giorni
	FABBRICANTE (obbligatorio)		
INCIDENTE	MINISTERO DELLA SALUTE (facoltativo)	modalità previste nel DM del 31 marzo 2022	vanno segnalati preferibilmente entro 30 giorni
	FABBRICANTE (obbligatorio)		
	A CHI SEGNALARE	COME	
RECLAMI	MINISTERO DELLA SALUTE (obbligatorio)	compilando apposito modulo e inviandolo a reclamidm@sanita.it	
	FABBRICANTE (obbligatorio)		

BIBLIOGRAFIA:

1. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2022/04/16/90/sg/pdf>
2. https://www1.ordinemediciroma.it/images/URP/all2_9.pdf

L'ARTE E LA SCIENZA DEL COMUNICARE: IL COUNSELLING

ALCUNE DEFINIZIONI DI COUNSELLING

Il counselling è un uso della relazione basato su abilità e principi che sviluppano l'accettazione, l'autoconsapevolezza e la crescita. Può essere mirato alla definizione di problemi specifici, alla presa di decisioni, ad affrontare i momenti di crisi, a confrontarsi con i propri sentimenti e i propri conflitti interiori o a migliorare le relazioni con gli altri rispettando i valori, le risorse personali e la capacità di autodeterminazione. (British Association for Counselling, 1992)

Il counselling è una miscela di qualità personali, abilità pratiche e comportamentali interpersonali verbali e non verbali, che si combinano a formare un particolare aspetto dell'aiuto dei professionisti in campo sanitario, (Burnard, 1992)

Il counselling è un processo decisionale e di problem solving che coinvolge un "operatore" e un "cliente". Uno ha la necessità di un aiuto, l'altro è una persona esperta, imparziale, non legata al cliente, che possiede capacità di ascolto, di sostegno e di guida. Attraverso il dialogo e l'interazione, il counselling aiuta le persone a risolvere e gestire problemi, a capirli, ad affrontare i disagi e i bisogni nel modo più razionale possibile. Il counselling è intenso, focalizzato, limitato nel tempo e specifico. (Organizzazione mondiale della sanità, 1989)

Il counselling è un processo relazionale di tipo professionale che coinvolge un operatore socio-sanitario e una persona che sente il bisogno di essere aiutata a risolvere un problema o a prendere una decisione. L'intervento si fonda sull'ascolto, il supporto e su principi peculiari ed è caratterizzato dall'utilizzo da parte del counsellor di qualità personali, di conoscenze specifiche, nonché di abilità e strategie comunicative e relazionali finalizzate all'attivazione e alla riorganizzazione delle risorse personali dell'individuo al fine di rendere possibili scelte e cambiamenti in situazioni percepite come difficili dalla persona stessa, nel pieno rispetto dei suoi valori e delle sue capacità di autodeterminazione. (Bellani, 2002)

Il counselling è una competenza che permette all'operatore di instaurare con la persona/utente una relazione di qualità, caratterizzata da umanità, calore, intensità e professionalità, importanti per garantire collaborazione e fiducia e la continuità del rapporto nel tempo. Per questo motivo potremmo dire: «**il counselling è arte e scienza**». È arte nel senso che l'operatore e la persona/utente entrano nella relazione con variabili soggettive difficili da definire o misurare, ma fondamentali nel processo interattivo, tanto da determinarne il corso e spesso il risultato: la personalità, il sistema di valori, i vissuti, le conoscenze e le capacità dell'operatore, la personalità della persona/utente, il "mondo sconosciuto" che porta nella relazione, il contatto, la sintonia, la compatibilità, la complementarietà. È scienza in quanto l'intervento non è improvvisato, ma è strutturato secondo modelli sistematizzati che si ispirano a conoscenze sul comportamento umano e sulle strategie comunicative e, inoltre, procede secondo specifici protocolli. La relazione, condotta attraverso lo strumento del counselling non può essere infatti improvvisata, né essere confusa con una relazione amicale, dove i limiti dell'identificazione e del coinvolgimento sono molto sfumati, ma pur mantenendo la freschezza e l'autenticità della relazione umana, deve prevedere "delle scelte comunicative ragionate in funzione di obiettivi specifici". Lo scopo è facilitare la persona a potenziare le proprie risorse e creare le condizioni relazionali e ambientali che contribuiscono al suo benessere. Pertanto le competenze di counselling possono essere utilizzate per meglio strutturare la relazione, senza mai dimenticare che ciò che rende efficace la comunicazione è la disponibilità ad "essere" nella relazione in modo autentico ed empatico, ad ascoltare attivamente per poter capire e

farsi capire dall'utente con uno spirito di accettazione incondizionata dell'altro, delle sue ansie, dei suoi dubbi e delle sue (a volte false) convinzioni.

Le competenze di base del counselling che gli operatori possono apprendere e che devono necessariamente possedere per applicare l'intervento nella relazione professionale individuale (faccia a faccia, o telefonica) e di gruppo possono essere così descritte:

- conoscenza dello scopo dell'intervento di counselling che non si identifica con il dare consigli e soluzioni veloci del problema, o ancora informazioni generalizzate, ma che piuttosto si riferisce al processo di facilitazione per l'attivazione delle risorse della persona in modo che possa affrontare responsabilmente problemi e difficoltà che la riguardano e possa fare scelte consapevoli anche in relazione alla personale disponibilità al cambiamento
- conoscenza e capacità di utilizzare le abilità relazionali (ascolto attivo, empatia, autoconsapevolezza) fondamentali per la creazione della relazione e del suo mantenimento
- consapevolezza delle proprie qualità favorevoli il processo comunicativo, dei tratti caratteriali ostacolanti la relazione, nonché del personale modo di stare nella relazione secondo il proprio stile comunicativo
- conoscenza e capacità di applicare le strategie specifiche dell'intervento utili all'operatore per muoversi nella relazione in modo intenzionale avendo dei criteri di riferimento per:
 - " focalizzare il problema emergente per la persona, le priorità e l'eventuale disponibilità al "cambiamento"
 - " fornire le informazioni in modo personalizzato per facilitare la soluzione di problemi
 - " attivare il processo motivazionale al cambiamento
 - " facilitare il processo decisionale
 - " supportare nelle situazioni di crisi
- disponibilità e capacità a lavorare in equipe e in rete.

La trasversalità delle competenze di counselling e l'integrazione delle diverse figure professionali sono fondamentali per la promozione della salute, in quanto creano le condizioni per interventi strategicamente pianificati, omogenei nell'approccio relazionale.

Quando gli operatori sono impegnati nell'offerta attiva di salute l'intervento è ancora più complesso in quanto è rivolto a persone che non hanno espresso un bisogno o fatto richiesta di aiuto per un problema specifico, anzi spesso non c'è disponibilità ad affrontare tematiche relative alla salute o manca la consapevolezza di eventuali comportamenti a rischio per la salute. In questo caso avere a disposizione abilità relazionali e strumenti (competenze di counselling) che possano facilitare la conduzione della relazione diventa fondamentale.

I diversi operatori impegnati sul territorio nella promozione della salute, quali ad esempio gli operatori socio-sanitari, i medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta, i farmacisti, gli insegnanti, gli operatori di associazioni sportive, non hanno tutti la stessa possibilità di approfondire la relazione con le persone che incontrano nello svolgimento della loro attività professionale, in quanto operano in contesti differenziati e con finalità diverse, tuttavia hanno tutti l'opportunità di predisporre all'accoglienza e all'ascolto empatico dell'altro, di creare la relazione all'interno della quale poter proporre contenuti, informazioni, attivazioni in base alle esigenze della persona, alla specifica situazione del momento e al contesto. Tutto questo è comunque possibile se gli operatori

sono formati e hanno quindi acquisito le competenze per condurre il processo comunicativo con intenzionalità e consapevolezza. Anche la loro motivazione gioca un ruolo fondamentale e questa può essere alimentata dalla possibilità di lavorare sentendosi parte di una strategia complessiva e considerando il loro intervento non come un evento episodico e isolato, ma come uno dei molteplici “momenti di comunicazione” funzionali alla promozione di stili di vita salutari.

L'empatia

L'empatia è l'abilità di “saper entrare nello schema di riferimento dell'altro, la capacità di vedere il mondo con gli occhi dell'altro e avere informazioni dal suo punto di vista, sia razionale che emotivo (pensieri, vissuti, emozioni, significati) per poter capire le sue richieste e i suoi bisogni e comunicare all'altro questa comprensione. È l'abilità di aprirsi all'esperienza di un'altra persona, di seguire, afferrare, comprendere il più pienamente possibile l'esperienza soggettiva della persona, ponendosi dal suo stesso punto di vista. Vivere per un po' “come se” si fosse veramente l'altro. “Come se” va evidenziato e sottolineato in quanto per essere empatici non si può e non si deve confondere il mondo dell'altro con il proprio, con il rischio di perdere l'obiettività necessaria per un intervento efficace. L'empatia rappresenta un'abilità utile per stabilire una relazione significativa caratterizzata da una reciproca collaborazione e fiducia.

L'autoconsapevolezza

L'autoconsapevolezza è una delle abilità essenziali della relazione professionale. Per una comunicazione efficace è fondamentale che l'operatore entri in contatto con se stesso, che sia consapevole del proprio schema di riferimento culturale, delle proprie motivazioni, del proprio sistema di valori e pregiudizi, delle proprie percezioni, emozioni nel “qui e ora”, delle personali mappe concettuali. È molto importante conoscere bene il proprio “mondo interno”, per poterlo costantemente contattare, controllare e distinguere da quello dell'altro.

È anche essenziale la capacità di auto-osservazione e di auto-monitoraggio di quanto avviene nella relazione, nonché la consapevolezza del linguaggio non verbale e paraverbale, attraverso i quali vengono veicolati gli stati emotivi che sottendono il contenuto verbale di cui si sta parlando. Particolare importanza va attribuita allo specifico atteggiamento e allo stile comportamentale dell'operatore. È senz'altro da preferire un atteggiamento non giudicante e non direttivo, ma aperto, accogliente, autorevole, chiaro, sicuro, rispettoso dell'altro come individuo autonomo, capace di esprimere le sue risorse e di utilizzarle.

L'ascolto attivo

L'ascolto attivo è un'abilità che si basa sull'empatia e sull'accettazione, sulla creazione di un rapporto positivo e di un clima non giudicante. È il primo passo nella relazione. Serve a creare un rapporto di fiducia e collaborazione, premessa per una futura alleanza, a dimostrare interesse e attenzione, a facilitare l'interlocutore a parlare per meglio comprendere i suoi bisogni, le sue esigenze e necessità. Quando l'operatore sa ascoltare, la persona, sentendosi oggetto di attenzione, è incoraggiata a proseguire la comunicazione, espone più volentieri i suoi antecedenti, chiarisce con maggiori particolari i dati inerenti le sue attuali condizioni di salute. Si possono individuare alcune condizioni che ostacolano l'ascolto e che assumono le caratteristiche di vere e proprie barriere: mentali, verbali, visive, uditive, olfattive spaziali. In questi casi l'operatore cerca di superare le difficoltà e di mantenere l'attenzione su ciò che dice la persona e su ciò che accade nel processo relazionale.

Che cosa si ascolta:

- ascolto dei contenuti, di ciò che l'altro dice con le parole (verbale) e di ciò che non dice con il silenzio, ascolto delle tonalità, di come lo dice (paraverbale), ascolto/osservazione degli sguardi, della gestualità (non verbale) di come l'altro si presenta e si muove
- ascolto di sé, ascolto di se stessi nel qui e ora durante il processo relazionale, ascolto del proprio contesto di riferimento, ascolto di quanto si attribuisce all'altro di ciò che appartiene a se stessi (autoconsapevolezza).

Come si ascolta.

Per ascoltare attivamente è essenziale seguire una metodologia di riferimento: il rispecchiamento empatico che comprende quattro tecniche comunicative di facile applicazione per la restituzione alla persona di ciò che si è ascoltato. Sono tecniche molto utili per approfondire quanto emerge nella relazione e per affrontare situazioni complesse: riformulazione, delucidazione, capacità d'indagine, uso dei messaggi in prima persona.

- La riformulazione è una tecnica comunicativa che consiste nel ridire ciò che l'altro ha appena detto utilizzando le stesse parole o in maniera più concisa con altri termini, non aggiungendo nulla di proprio al contenuto («Mi sta dicendo che.....», «Lei vuol dire che.....», «In altre parole.....», «A suo avviso perciò.....», «Così, secondo lei.....»). In questo modo l'operatore può ottenere l'accordo da parte della persona e la persona ha la conferma di essere stata ascoltata. Si può approfittare del momento in cui la persona è alla fine di un periodo per intervenire e riprendere ciò che è stato appena comunicato. Se la persona si riconosce nella riformulazione è sicura di essere stata ascoltata, compresa e così è portata a esprimersi ulteriormente e a collaborare. È anche facilitata a rimanere concentrata sul problema e su come lo vive.
- La delucidazione è una tecnica che si applica verbalizzando quanto si coglie dal non verbale, oltre che dal paraverbale: «Mi sembra di cogliere dal suo sguardo uno stato di preoccupazione», «Dal tono delle sue parole ho l'impressione di cogliere delle perplessità circa la possibilità di...». La delucidazione agevola l'autocomprensione sottolineando anche i vissuti che accompagnano il contenuto verbale.
- La capacità di indagine è l'abilità nel saper porre domande, scegliendo la tipologia più adeguata in base alla fase della relazione (domande aperte, chiuse o ipotetiche). Le domande aperte sono da preferire all'inizio del colloquio, lasciano ampia possibilità di risposta, tendono ad ampliare e approfondire la relazione, stimolano l'esposizione di opinioni e pensieri (come, cosa vorrebbe, potrebbe, può approfondire, cosa ne pensa). Le domande chiuse sono circoscritte, costringono a una sola risposta specifica, restringono e rendono più mirata la comunicazione, richiedono solo fatti oggettivi e a volte possono sembrare limitative e ostacolanti (quando?, dove?, chi?). Le domande che iniziano con il perché possono essere percepite dalla persona come colpevolizzanti o accusatorie, pertanto andrebbero evitate e il perché può essere sostituito con il "come": «Come mai mi sta dicendo questo?» è diverso da: «Perché mi sta dicendo...», anche il paraverbale ha un'importanza fondamentale.
- L'uso dei messaggi in prima persona facilita la distinzione tra ciò che pensa e prova l'operatore e ciò che riguarda la persona, permettendo di evitare interpretazioni e situazioni conflittuali, favorendo un clima non giudicante e positivo («Io penso che...», «Secondo me»).

Ogni relazione va costruita tenendo presente la specificità persona, la sua età, i suoi valori, la sua percezione, il problema emergente e il vissuto che lo accompagna, le priorità, nonché il contesto

socio-culturale di riferimento che è sullo sfondo. La relazione non può essere improvvisata, ma va strutturata secondo un processo (ciò che accade nella relazione tra operatore e persona) che accompagna e sostiene il contenuto (il contenuto verbale e non della relazione), che può servire all'operatore come mappa concettuale e operativa di riferimento. Nel processo assumono particolare importanza qualità personali e abilità dell'operatore che possono favorire atteggiamenti funzionali alla relazione e al suo mantenimento:

- un atteggiamento non giudicante e non direttivo, ma aperto, accogliente, autorevole, chiaro, sicuro
- un atteggiamento autentico, il che non significa dire tutto ciò che si pensa, ma piuttosto pensare intensamente a tutto ciò che si prova e si dice. Autenticità non significa azione incontrollata con il rischio di dire e fare cose che possono minare la relazione, piuttosto significa apertura, disponibilità anche di fronte un atteggiamento di chiusura o di difesa dell'utente
- un atteggiamento congruente, cioè essere coerente tra ciò che si è e come si appare. La congruenza ispira fiducia e permette all'operatore di essere consapevole dei suoi vissuti, delle sue emozioni e sentimenti
- un atteggiamento rispettoso che significa considerare l'altro come individuo positivo, autonomo, capace di esprimere le sue risorse e di utilizzarle.

Anche la conoscenza di se stessi (abilità dell'autoconsapevolezza) è alla base di una relazione efficace. È difficile e controproducente fornire sostegno, empatia e ascolto attivo se si è lontani dalle proprie emozioni e dal riconoscimento di ciò che di personale può essere sollecitato dai sentimenti, dalla situazione, dal vissuto e dalle convinzioni etiche e morali della persona/utente/cliente. Oltre all'introspezione anche il feedback ricevuto dagli altri circa l'immagine di sé è importante per raggiungere un accurato disegno di se stessi. Convenzionalmente, il processo di relazione viene articolato in tre fasi (iniziale, intermedia, finale) anche se la schematizzazione non deve cancellare l'impronta fortemente relazionale dell'intervento, ma piuttosto fornire un'importante area di tranquillità nella quale l'operatore possa agire le proprie intuizioni e la propria creatività. Le tre fasi nella realtà della relazione non sono rigide, ma sfumano l'una nell'altra pur restando caratterizzate e bene delineate. Nel corso della relazione assumono differente rilevanza e durata in base alla specificità delle situazioni, alla problematica emergente e al vissuto. Ciascuna fase comprende tre componenti fisse che si sviluppano durante il procedere dell'intervento: la relazione, il contenuto, la pianificazione.

Ogni fase prevede l'utilizzo di abilità specifiche.

Fase iniziale

In questa prima fase è importante stabilire una relazione di collaborazione e creare un clima di fiducia e di empatia che potrà favorire l'esplorazione e la focalizzazione del problema. È fondamentale la preparazione del setting esterno (il contesto spazio-temporale all'interno del quale si svolge la relazione) e del setting interno (lo spazio interiore che l'operatore mette a disposizione per l'incontro con l'altro).

L'accoglienza è fondamentale per avviare l'interazione e per poter stabilire un clima di fiducia e collaborazione indispensabile per affrontare le diverse tematiche che emergono dall'interazione tra operatore sanitario e persona/utente (alleanza). L'accoglienza si alimenta non solo con gli elementi del verbale, ma anche con quelli del non verbale e del paraverbale. Dopo l'accoglienza e l'apertura della relazione è necessario iniziare ad ascoltare. L'ascolto attivo è un'abilità essenziale per cominciare ad esplorare e comprendere i bisogni della persona. Per facilitare l'espressione della persona, è indispensabile che l'operatore si limiti ad ascoltare, a riformulare e comprendere senza

intervenire con interpretazioni e conclusioni personali. Un clima disteso, un atteggiamento accogliente ed empatico, un linguaggio chiaro e comprensibile e l'attenzione ai temi che la persona ritiene rilevanti in quel momento, possono facilitare la manifestazione di dubbi, preoccupazioni, paure e rappresentare un'opportunità per focalizzare il "reale problema".

Fase intermedia

Nella fase intermedia della relazione è importante continuare a mantenere il rapporto di fiducia e collaborazione, riesaminare ed evidenziare attraverso la capacità d'indagine le priorità relative al "problema emergente" in base alle quali è stato definito e concordato l'obiettivo sul quale lavorare. Occorre procedere per arrivare con la persona a una soluzione concordata che la persona stessa identifichi come la più adeguata in quel momento per il raggiungimento dell'obiettivo condiviso, stimolando le sue risorse affinché si ponga in modo attivo e consapevole di fronte al problema che sta vivendo. L'abilità dell'operatore consiste nel facilitare il singolo individuo a descrivere il problema rendendolo esplicito. Va stimolata l'iniziativa della persona in modo da renderla attiva nella soluzione del suo problema e nel processo decisionale.

L'intervento informativo deve essere scientificamente corretto, aggiornato, completo e personalizzato per facilitare la messa in atto di modifiche comportamentali e decisionali. Ogni informazione fornita si inserisce in un preciso sistema cognitivo ed emozionale della persona e deve quindi essere "personalizzata" (attenzione e ascolto della persona, comprensione del bisogno individuale di informazioni e di cosa la persona già sa e desidera sapere, facilitazione all'esposizione di dubbi e domande, risposta a una domanda per volta con linguaggio chiaro e comprensibile).

Fase finale

La fase finale è necessaria per riassumere quanto è emerso e quanto si è concordato, per verificare quanto e cosa la persona abbia compreso di ciò che è stato detto, per indagare ulteriori dubbi, anche per capire se la persona ha una visione più chiara del suo problema, del modo con cui affrontarlo e di ciò che la preoccupa. Questo può essere il momento per pianificare azioni o passaggi successivi e per muoversi verso un possibile cambiamento. La conclusione della relazione non deve essere affrettata e deve offrire la disponibilità ad ulteriori incontri o contatti, fondamentale per valorizzare quanto emerso durante l'intervento, per dare continuità alla relazione stessa. Può essere opportuno concordare subito un nuovo appuntamento e concludere l'incontro con un saluto adeguato.

IN SINTESI

In sintesi i passaggi fondamentali percorsi nelle tre fasi

- accoglienza
- ascolto attivo
- focalizzazione del problema emergente
- identificazione di un obiettivo condiviso, concreto, realistico e raggiungibile per la persona, che non sempre corrisponde con l'obiettivo iniziale dell'operatore
- individuazione di soluzioni alternative per permettere alla persona di scegliere quella più adeguata a sé in quel momento, con la facilitazione dell'operatore, non con l'indicazione della "sua" soluzione
- riassunto di quanto emerso nella relazione
- verifica ciò che la persona ha effettivamente compreso
- chiusura e saluto adeguato

In sintesi le principali abilità da utilizzare nelle tre fasi

- capacità di accoglienza
- ascolto attivo, riformulazione, capacità di indagine, delucidazione, messaggi in prima persona
- empatia
- autoconsapevolezza
- capacità di organizzare il setting esterno e interno
- capacità di ridefinizione del “reale problema” o della “reale domanda” (focalizzazione)
- capacità di affrontare il silenzio

Quanto finora scritto è di fondamentale importanza per l'attività del farmacista_ospedaliero tanto che è stato inserito negli obiettivi da perseguire durante il periodo formativo della scuola di specializzazione in farmacia ospedaliera (art. 2 del nuovo Decreto Interministeriale del Ministero dell'Istruzione del 4 febbraio 2015 n. 68). In particolare, l'attività di counselling farmacologico, che coniuga le capacità relazionali con l'informazione sui farmaci al paziente, migliora e completa la ricognizione delle terapie, l'aderenza e la segnalazione di eventi avversi supportando obiettivi propri del farmacista.

Bibliografia

- Dossier: Il valore aggiunto delle competenze di counselling per una comunicazione efficace in ambito professionale- Guadagnare Salute - De Mei B, Luzi AM, Cnesps, Iss, Dipartimento malattie infettive, parassitarie e immunomediate, Iss
- Scala D. - Area Informazione Scientifica, Educazione ed Informazione Sanitaria- Il counselling e le abilità comunicativo-relazionali nella professione del farmacista clinico/ospedaliero
- Bellotti GG, Bellani ML, Pezzotta P, et al. Il counselling nell'infezione da Hiv e nell'Aids McGraw-Hill libri Italia, 1997
- Bert G, Quadrino S. Parole di medici, parole di pazienti Il Pensiero Scientifico, 2002
- De Mei B, Luzi AM. Il counselling: uno strumento operativo per una comunicazione efficace del pediatra in ambito vaccinale, in: Prospettive in pediatria 2002; 32:101-109
- Littrell JM. Il counseling breve in azione Aspic, 2001
- Mucchielli R. Apprendere il counseling Erickson, 1994
- Organizzazione Mondiale della Sanità, Carta di Ottawa per la promozione della salute. 1986. e, in italiano: <http://www.ccm-network.it/azioni/files/materiali/formazione/Bologna-mar10/CartaOttawa.pdf>
- Dahlgren, G., Whitehead, M. Policies and strategies to promote social equity in health. Stockolm: Institute of future studies, 1991

APPENDICE B

“Quaderno dei Compiti”

1. Definizione di ricognizione e riconciliazione della terapia farmacologica.
2. Aflibercet indicazioni
3. Rituximab indicazioni in ambito ematologico
4. Fluorochinoloni: provvedimenti e Nota Informativa AIFA
5. Allestimento farmaci terapie antitumorali: principali cause di errori ed interventi per evitarli
6. Antidoto Dabigatran
7. Anticorpi monoclonali per emicrania severa
8. FV: quali reazioni avverse devono essere segnalate e classificazione Caplacizumab;
9. Sativex
10. Daratumumab nel mieloma
11. Ocrelizumab: indicazioni
12. Anticorpi monoclonali nell'asma
13. Anticorpi monoclonali nell'orticaria
14. Osimertinib
15. Rituximab in reumatologia
16. Vedolizumab
17. Farmaci orali per la Sclerosi Multipla
18. Tocilizumab: indicazioni
19. Farmaci biosimilari: modalità autorizzative
20. Farmaci per HCV (triplice associazione)
21. Farmaci esteri: normativa
22. Ribociclib: indicazioni
23. Olaparib
24. Farmaci per BPCO in triplice associazione
25. Monitoraggio addizionale
26. Pembrolizumab: innovatività
27. Letemovir
28. Ruxolitinib
29. Vaccino antipneumococcico
30. Ustekinumab
31. Dispositivi di protezione individuale (laboratori di galenica oncologica)
32. Ossigeno terapeutico
33. Alectinib
34. Dupilumab: indicazioni
35. Prevenzione eventi con farmaci antitumorali: azione in fase di fornitura, trasporto e gestione delle scorte
36. Secubitril + valsartan

37. Ceftazidime + avibactam

38. Anticorpi monoclonali per ipercolesterolemia

1. STEWARDSHIP ANTIMICROBICA

- a. cos'è – finalità
- b. ruolo del farmacista

2. FARMACI OFF-LABEL, LEGGE 648/1996

- a. cosa norma e consente la legge
- b. requisiti della domanda di inserimento e monitoraggio
- c. percorsi prescrittivi
- d. EBPM indicazioni in 648 e utilizzo ospedaliero

3. FONDO AIFA LEGGE 326/2003 (art. 48)

4. FARMACI AD USO COMPASSIONEVOLLE DM 7 SETTEMBRE 2017 (EX DM 8 MAGGIO 2003)

- a. cosa si intende per uso compassionevole
- b. per quali condizioni cliniche è previsto
- c. adempimenti previsti per la richiesta

5. INNOVATIVITA'

- a. criteri per la sua definizione
- b. metodo GRADE

6. REGISTRI AIFA DEI FARMACI SOTTOPOSTI A MONITORAGGIO

- a. cosa sono
- b. a cosa servono
- c. elementi fondamentali
- d. i diversi modelli di MEA

7. COSA SIGNIFICA FARMACO SOGGETTO A PIANO TERAPEUTICO

8. DISPOSITIVI MEDICI: DEFINIZIONE

- a. definizione
- b. classificazione (classi di rischio e destinazione d'uso)
- c. DM attivo e impiantabile
- d. CND
- e. repertorio
- f. codice ref
- g. banca dati dei DM
- h. tracciabilità dei DM
- i. gestione dei campioni gratuiti marcati CE al di fuori del contesto sperimentale, richiesta ed utilizzo (Nota regionale RER 19/11/2012)
- j. cos'è necessario per la gestione dei DM di classe III all'interno di un contesto sperimentale
- k. modalità di gestione dei DM in ospedale
- l. Il governo dei dispositivi medici nelle Aziende Sanitarie: strumenti e percorsi
- m. criteri di base per un capitolato di gara di dispositivi medici
- n. valutazione della conformità di un dispositivo medico
- o. Marcatura CE

9. TEST DIAGNOSTICI: REQUISITI MINIMI PER L'ACQUISTO IN SSN E

DIFFERENZA TRA SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ (Dlgs 332/200 -- 746/2017)

10. VIGILANZA SUI DISPOSITIVI

- a. obiettivi
- b. definizione di incidente connesso con i DM
- c. come segnalare
- d. ruolo del RAV
- e. quando è necessario segnalare
- f. Avviso di sicurezza
- g. gestione di incidente e del mancato incidente (vecchia normativa)
- h. Nota ministeriale del 27 Luglio 2004
- i. novità in tema di dispositivo vigilanza Reg 745/2017: cosa si intende per incidente grave
- j. Mancato incidente in riferimento al Reg 745/2017

11. FARMACOVIGILANZA

- a. obiettivi
- b. definizione di reazione avversa
- c. quali reazioni avverse devono essere segnalate e classificazione
- d. modalità di segnalazione (incident reporting)
- e. tipologie di schede di segnalazione
- f. elementi fondamentali per validare una segnalazione
- g. RAFV ruolo del farmacista
- h. Farmaci a monitoraggio addizionale (Direttiva CE 84/2010)
- i. procedure in caso di evento avverso che abbia determinato il decesso del paziente

12. RACCOMANDAZIONE MINISTERIALE N°1

13. RACCOMANDAZIONE MINISTERIALE N°7

14. RACCOMANDAZIONE MINISTERIALE N°12

- a. cosa sono i farmaci LASA
- b. come evitare gli errori in terapia con i farmaci LASA

15. RACCOMANDAZIONE MINISTERIALE N°14

- a. prevenzione di eventi con farmaci antitumorali: azioni in fase di fornitura, trasporto e gestione delle scorte
- b. allestimento farmaci terapie antitumorali: principali cause di errori e interventi per evitarli (modalità di allestimento e controlli)
- c. i dispositivi di protezione individuali (laboratorio di galenica oncologica)
- d. stabilità delle preparazioni magistrali oncologiche

16. RACCOMANDAZIONE MINISTERIALE N°17

- a. quali sono i fattori che condizionano la riconciliazione completa
- b. quali azioni comprende la riconciliazione
- c. quali sono i fattori che condizionano la riconciliazione

17. RACCOMANDAZIONE MINISTERIALE N. 19: COSA RIGUARDA E ASPETTI NORMATIVI PER LE AZIENDE SANITARIE

18. GESTIONE DEL RISCHIO CLINICO

- a. definizione di rischio clinico
- b. Raccomandazioni ministeriali
- c. Strumenti informatizzati per la prevenzione degli errori di terapia

19. DISTRIBUZIONE PER CONTO

- a. riferimenti normativi nazionali e locali
- b. punti di forza e debolezza
- c. mini-stock (per regione E-R)

20. LEGGE 405/2001 EROGAZIONE DEI FARMACI IN DISTRIBUZIONE DIRETTA

a. cos'è il PHT (determinazione 29 ottobre 2004)

- b. modalità di erogazione dei farmaci agli assistiti DGR (Delibera della Giunta Regionale) 896/2003 terapia cronica A extra-PHT (RER)
- c. controlli da parte del farmacista in distribuzione diretta inerenti all'appropriatezza prescrittiva

21. LEGGE 405/2001: REGISTRO DI ENTRATA E USCITA DELLE SOSTANZE STUPEFACENTI

- a. Prescrizione di farmaci soggetti a DPR 309/90
- b. corretta tenuta delle pagine
- c. gestione degli stupefacenti in farmacia
- d. gestione da parte delle UU.OO aziendali
- e. buoni acquisto

22. LEGGE 12/2001: MODIFICHE SOSTANZIALI APPORTATE IN TEMA (Norme per agevolare l'impiego dei farmaci analgesici oppiacei nella terapia del dolore)

- a. la terapia del dolore nel paziente oncologico
- b. la terapia del dolore nel paziente non oncologico

23. FARMACO BIOSIMILARE

- a. definizione di biosimilare e prescrivibilità (documento EMA 837805/2011 -- 232/2016 libertà prescrittiva)
- b. Position paper di AIFA
- c. definizione di farmaco biologico
- d. definizione di farmaco biotecnologico
- e. modalità autorizzative
- f. farmaco originator
- g. studi di comparabilità: cos'è e dove viene utilizzato
- h. farmaco equivalente
- i. Farmaci generici e biosimilari: vantaggi e azioni per la promozione dell'uso

24. BREVETTO DEI FARMACI

- a. caratteristiche

25. D.M. 15 LUGLIO 1997: INQUADRAMENTO NORMATIVO E APPLICATIVO (GCP)

26. SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI FARMACI

- a. documentazione necessaria per la sperimentazione
- b. osservatorio sulle sperimentazioni cliniche
- c. fase 1
- d. fase 2
- e. fase 3
- f. fase 4
- g. soggetti coinvolti nella sperimentazione
- h. ruolo del farmacista nella gestione dei campioni di farmaci sperimentali
- i. ruolo del farmacista nell'allestimento dei farmaci sperimentali

27. LE FASI DI STUDIO DEI FARMACI: LIMITI DEI TRIAL CLINICI

- a. vedi metodo GRADE
- b. criteri di valutazione degli studi clinici
- c. studio retrospettivo vs studio prospettico
- d. studio osservazionale vs sperimentale

28. IMP E NIMP: DEFINIZIONE E INQUADRAMENTO APPLICATIVO (Farmaci sperimentali)

29. LA GESTIONE DEL LABORATORIO DI FARMACIA

- a. normativa

30. NOTE AIFA

- a. limiti per quanto concerne la rimborsabilità da parte del SSN
- b. 1 - 48 - 79 - 97 - 98 - 99 -

31. ATTIVITA' ISPETTIVA NELLE UUOO: OBBLIGHI DI LEGGE ED ADEMPIMENTI DEL FARMACISTA

32. FILE F

- a. principi normativi ed applicazioni

33. PIANO NAZIONALE DI CONTRASTO ALL'ANTIBIOTICO RESISTENZA: APPLICAZIONI NEL SETTORE UMANO

34. PRINCIPI CARDINE NELLA TERAPIA ANTIMICROBICA IN AMBITO OSPEDALIERO

35. COSA NORMA E CONSENTE IL DM 11/2/1997 (Farmaci esteri)

- a. Importazione di farmaci esteri: modalità e vincoli
- b. AIFA 11/05/2001

36. NORMATIVA DI RIFERIMENTO DELLA CLASSIFICAZIONE DEI MEDICINALI AI FINI DELLA FORNITURA: QUAL È E COSA PREVEDE (Dlgs 219/2006)

- a. Art 88 D.Lgs 219/06 RR e RNR
- b. Art 92 D.Lgs 219/06 Osp
- c. Art 93 D.Lgs 219/06 RNRL e RRL
- d. Art. 12, comma 5 della legge n. 189/2012 Cnn

37. CLASSIFICAZIONE DEI MEDICINALI AI FINI DELLA RIMBORSABILITÀ

38. NORMATIVA DI RIFERIMENTO RELATIVA AI CAMPIONI MEDICI: QUAL È E COSA PREVEDE (Art 125 Dlgs 219/2006)

39. DECRETO 27 FEBBRAIO 2001 (Disposizioni da applicare in caso di rinvenimento di medicinali con difetti o contenenti corpi estranei)

40. LEA

41. MALATTIE RARE

42. OSSIGENO TERAPEUTICO

43. LOGISTICA

- a. valutazione della conformità di un DM
- b. specifiche tecniche di una voce di gara per un DM
- c. valutazione della conformità di un farmaco
- d. specifiche tecniche di una voce di gara per un farmaco
- e. come si organizza un inventario di magazzino farmaceutico
- f. anagrafica per la gestione di un farmaco in ospedale
- g. anagrafica per la gestione di un DM in ospedale
- h. differenza tra una gara al prezzo più basso ed una gara sulla base dell'offerta economicamente più vantaggiosa

44. CLASSIFICAZIONE DEGLI ANTIDOTI

45. STABILITÀ DI UNA MISCELA NUTRIZIONALE PARENTERALE

46. EMODERIVATI E SCAMBIO DI PLASMA

47. ALBUMINA PRESCRIZIONE IN OSPEDALE

48. FERRO CARBOSSIMALTOSIO vs FERRO GLUCONATO

49. GESTIONE DELLA SIDEROPENIA NEL PAZIENTE NEFROPATICO: DISPONIBILITÀ FARMACOLOGICHE

50. NAO VANTAGGI RISPETTO AI TAO

51. NAO DIFFERENZE TRA MOLECOLE ED INDICAZIONE D'USO