

I manuali SIFO

Loredana Bergamini - Rina Campopiano - Arturo Cavaliere - Laura Fabrizio

FARMACI SPERIMENTALI

Aspetti gestionali e normativi in ambito ospedaliero



Con il patrocinio di:



CONSIGLIO
REGIONALE
DEL LAZIO



SIFO

La realizzazione di questo volume è stata possibile
grazie ad un contributo incondizionato di:



edizioni
ilcampano



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

I manuali SIFO

FARMACI SPERIMENTALI

**Aspetti gestionali e normativi
in ambito ospedaliero**

AUTORI

Loredana Bergamini

Direttore Medico Janssen-Cilag

Rina Campopiano

Farmacista Dirigente Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli – Roma

Arturo Cavaliere

Farmacista Direttore Fondazione IDI – IRCCS – Roma

Laura Fabrizio

Farmacista Direttore Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli – Roma

Con il patrocinio di:



La realizzazione di questo volume è stata possibile grazie ad un contributo incondizionato di Janssen



Le varie attività per la realizzazione del volume (scelta argomenti, selezione articoli, redazione testi scelta delle fonti, selezione e coinvolgimento Autori e/o componenti del Gruppo di Lavoro) sono state effettuate in piena autonomia da Autori/Coordinatori Scientifici/Editore senza alcuna interferenza da parte di Janssen che ha sostenuto l'iniziativa.

Finito di stampare nel mese di marzo 2016

ISBN 978-8-86528-323-3

© 2016 by Edizioni Il Campano

Via Cavalca, 67, 56126 Pisa

Tel. 050 580722

info@edizioniilcampano.it

www.edizioniilcampano.it

Indice

Prefazione	
di Laura Fabrizio	7
Presentazione	
di Arturo Cavaliere.....	8
Introduzione	
di Rina Campopiano	9
1. Scoperta e sviluppo di un farmaco	
di Loredana Bergamini	10
2. Gestione dei farmaci nell'ambito di sperimentazioni "Profit"	29
3. Gestione dei farmaci nell'ambito di sperimentazioni "No-Profit"	41
4. Sperimentazioni cliniche che coinvolgono i farmaci stupefacenti....	43
5. Uso terapeutico di farmaci sottoposti a sperimentazione clinica: il cosiddetto "uso compassionevole"	45
6. Attività ispettiva	47
7. Il futuro: nuova normativa europea	59
Appendice	
1. Definizioni e acronimi	69
2. Normativa di riferimento.....	73
3. Procedura operativa: facsimile	75

Prefazione

di Laura Fabrizio

Le Sperimentazioni Cliniche costituiscono una tappa cruciale del processo di generazione di nuovi Farmaci perché rappresentano da una parte la fase più lunga e onerosa dell'intero processo, dall'altra una preziosa opportunità di cura per i pazienti, garantendo un accesso precoce al farmaco in condizioni di controllo rigoroso.

Le Sperimentazioni Cliniche, inoltre, possono rappresentare una fonte di risparmio per il Servizio Sanitario Nazionale.

Le Istituzioni, e in particolare l'Agenzia Italiana del Farmaco, giocano un ruolo fondamentale e la pubblicazione del Regolamento 536/2014 sulla Sperimentazione Clinica in Europa rende ancora più vivo il dibattito sul sistema della ricerca in Italia. È chiaro, quindi, che per rilanciare la ricerca clinica sui Farmaci nel nostro Paese, serve il sostegno delle istituzioni – enti regolatori e decisori politici – ma è anche necessario uno spirito costruttivo fra professionisti, industria e associazioni di pazienti.

Il farmacista delle Aziende Sanitarie è un professionista centrale nell'ambito di questo processo. Le norme in vigore, infatti, lo individuano come responsabile di molte attività tra le quali, gestione dei campioni sperimentali, allestimento di preparati galenici sperimentali, gestione della documentazione, farmacovigilanza, monitoraggio, pre-istruttoria e/o collaborazione con la segreteria scientifica-amministrativa del Comitato Etico, ecc.

Sono molti, infatti, i Farmacisti che si dividono ogni giorno fra le attività assistenziali e la ricerca, con un impegno complessivo di rilevante valore scientifico, sociale ed economico.

In tale contesto gioca un ruolo fondamentale anche la formazione nello specifico ambito e per questo da alcuni anni la tematica è stata inserita a pieno titolo nella Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera.

La SIFO (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie) crede fortemente in questi percorsi e per tale motivo ha istituito una specifica Area scientifico-culturale "Sperimentazione Clinica e Bioetica" e persegue l'obiettivo di sviluppare progetti di Ricerca e Formazione in tale ambito, anche attraverso la produzione di strumenti utili nella pratica professionale quotidiana.

Questa Monografia risponde appieno a tali obiettivi in quanto offre ai Farmacisti Ospedalieri e agli altri attori coinvolti in questo delicato processo, un utile strumento teorico-pratico che – ne sono certa – contribuirà al Miglioramento Continuo della Qualità dell'assistenza farmaceutica, a vantaggio del SSN ma soprattutto dei nostri pazienti.

Presentazione

di Arturo Cavaliere

Il libro ha l'ambizione di illustrare come dall'idea di progettazione di un farmaco si passi, attraverso la sperimentazione clinica, alla registrazione e commercializzazione dello stesso, a seguito di un percorso virtuoso che coinvolge numerosi professionisti dell'area sanitaria (Aziende Farmaceutiche, Comitati Etici, Enti Regolatori, Sperimentatori, Farmacisti).

Il libro illustra nella prima parte il tema della scoperta e sviluppo di un farmaco, i costi relativi, le fasi di una sperimentazione clinica, i dossier registrativi da presentare all'ente regolatorio prima dell'immissione in commercio.

La seconda parte del libro è dedicata alla descrizione degli aspetti gestionali in ambito ospedaliero e di controllo normativo, relativo alle sperimentazioni cliniche di farmaci "Profit", "No Profit", "Farmaci Stupefacenti" e di uso "Compassionevole".

La terza parte rivolge lo sguardo all'attività di Audit ed Ispettiva, alla futura normativa europea nell'ambito della conduzione dei trials clinici.

Un manuale di facile consultazione, indispensabile per il farmacista ospedaliero che opera nelle strutture sanitarie, e che spesso si trova a gestire Norme Comunitarie e Nazionali in continua evoluzione.

La convergenza di tutti gli aspetti regolatori Nazionali e Internazionali trova applicazione in questo testo, che definisce in ultimo un modello di procedura operativa, che può essere estesa nelle varie realtà lavorative, dove la figura del farmacista, svolge sempre di più un ruolo centrale nell'assistenza farmaceutica ospedaliera e dei servizi farmaceutici territoriali.

Introduzione

di Rina Campopiano

Nel panorama italiano di una struttura sanitaria sempre più complessa e in evoluzione, la figura del farmacista ospedaliero si arricchisce continuamente di nuove competenze ma è anche spesso l'anello cruciale di nuove sfide. Il farmacista ospedaliero all'interno delle Aziende Sanitarie diventa un professionista della salute in grado di curare aspetti del farmaco che vanno dalla farmacoeconomia, razionalizzazione dei costi, alla farmacovigilanza, sentinella di eventi avversi; dalla bioetica alla sperimentazione clinica; dallo sviluppo dell'HTA alla dispositivo vigilanza. Il farmacista ospedaliero è altresì responsabile, all'interno della Farmacia Ospedaliera, dell'allestimento di preparati di galenica clinica sterile e non sterile. Si tratta di farmaci (es. oncologici, farmaci non reperibili sul mercato ma spesso necessari per la cura di malattie rare – i cosiddetti farmaci “orfani” –, preparati per nutrizione parenterale formulati ad esempio anche per neonati prematuri) la cui composizione deve essere personalizzata per ogni singolo paziente, sulla base di una specifica prescrizione del medico specialista. È un ventaglio di attività talmente ampio che molte volte diventa difficile da gestire in tutti gli aspetti, ma che è necessario per ottenere il goal assistenziale della corretta cura del paziente nell'ottica della sostenibilità economica.

Tra le attività che hanno visto un notevole incremento del coinvolgimento del farmacista ospedaliero, quella di maggior rilievo è sicuramente la collaborazione nella gestione di sperimentazioni cliniche. Il farmacista ospedaliero è coinvolto a vari livelli nel management dei protocolli sperimentali dell'azienda e, sempre più frequentemente, assume ruoli fondamentali per il buon esito della sperimentazione stessa.

- Collabora alla stesura dei protocolli.
- Partecipa al Comitato Etico.
- Allestisce farmaci da impiegare nella sperimentazione.
- Prende parte alle attività di farmacovigilanza/dispositivo vigilanza.
- Gestisce il farmaco sperimentale assicurandone la tracciabilità dall'ingresso nella struttura fino alla consegna allo sperimentatore (emissione ordini nel caso di protocolli non profit, accettazione, gestione stock, distruzione, contabilità, resi).
- È coinvolto nelle visite di monitoraggio per tutto ciò che riguarda il farmaco (documentazione relativa al trial, documenti di rietichettatura...).
- Gestisce documentazione varia (manufacturing, labelling, drug accountability, ecc.).
- Può essere coinvolto nella “gestione del cieco” nei trial clinici randomizzati.

1. Scoperta e sviluppo di un farmaco

di Loredana Bergamini

Il farmaco è un bene prezioso per l'intera collettività. È infatti noto il suo ruolo di salvavita in diverse patologie e il contributo offerto all'allungamento della vita media, nonché al miglioramento della qualità della vita stessa.

La scoperta degli antibiotici, la riduzione della mortalità da infarto miocardico grazie ai trombolitici, la scoperta di farmaci per il trattamento dell'ulcera che hanno limitato il ricorso al bisturi, gli antiretrovirali che hanno radicalmente cambiato la prognosi dei pazienti con infezione da HIV, i farmaci per l'epatite C, gli antineoplastici che hanno migliorato significativamente l'aspettativa di vita in molte neoplasie e malattie onco-ematologiche, sono solo alcuni tra i tantissimi esempi che si possono citare. La scoperta e lo sviluppo di un nuovo farmaco è un percorso lungo, molto complesso e costoso, ma anche estremamente affascinante.

È un percorso che nasce da un ben preciso bisogno: il bisogno di salute irrisolto o non completamente soddisfatto. Punto di partenza e punto d'arrivo di questo viaggio è l'esigenza di avere nuove opzioni terapeutiche in grado di migliorare il trattamento delle malattie. È questo bisogno che guida la ricerca biomedica e le strategie delle aziende farmaceutiche. A queste ultime va infatti riconosciuto il ruolo primario nell'investire in ricerca, comprendere i meccanismi che determinano la comparsa e l'evoluzione di una determinata malattia per poi essere in grado di mettere a punto un farmaco di provata sicurezza ed efficacia.

Ci vogliono circa 10-15 anni per sviluppare un nuovo farmaco, dal momento in cui viene scoperto a quando è disponibile per il trattamento dei pazienti. Il costo medio per la ricerca e lo sviluppo di un farmaco è cresciuto vertiginosamente nel corso degli anni raggiungendo e superando il miliardo di dollari. Una recente pubblicazione, ancora in fase di analisi e validazione, stima tale costo pari a 2,6 miliardi di dollari [1].

Questi numeri sfidano l'immaginazione, ma una più profonda analisi del processo di ricerca e sviluppo di un nuovo farmaco può aiutare a comprendere i fattori che generano investimenti così elevati. Un elemento si-

curamente rilevante è l'alto rischio di fallimento. Il costo stimato include anche i costi delle migliaia di insuccessi: per ogni 5.000-10.000 composti che entrano nella pipeline di ricerca e sviluppo, alla fine uno solo riceve l'approvazione dell'ente regolatorio e viene quindi reso disponibile.

Il successo richiede immense risorse, le migliori menti scientifiche, tecnologie altamente sofisticate e un percorso estremamente costoso e complesso.

Dall'ideazione all'utilizzo nella pratica clinica, la ricerca di un nuovo farmaco segue un processo ben articolato in fasi sequenziali (fig. 1):

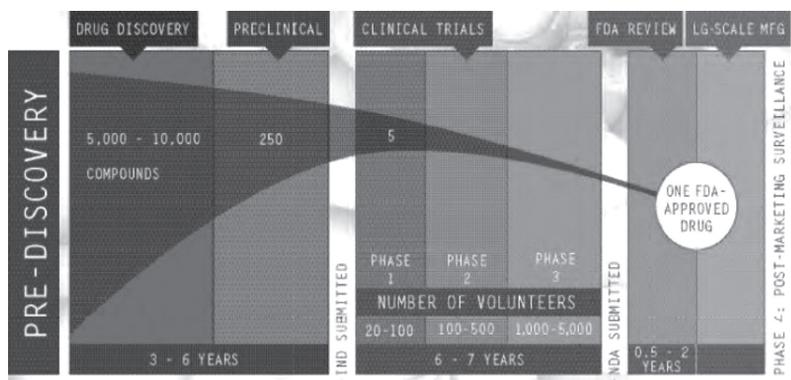
1. Drug Discovery
2. Ricerca preclinica
3. Ricerca clinica
4. Registrazione
5. Ricerca clinica post-registrativa

Ciascuna di queste fasi, tuttavia, non può prescindere da un'altra fondamentale tappa: la conoscenza della malattia che si vuole trattare.

Prima di ogni nuovo potenziale trattamento, infatti, gli scienziati lavorano per capire la patologia da trattare e svelarne le cause.

Cercano di comprendere le possibili alterazioni geniche di base, come queste influenzino le proteine da questi stessi geni codificate e come le proteine interagiscono tra loro, come le cellule colpite cambino il tessuto specifico al quale appartengono e infine come la malattia colpisca l'intero organismo.

Figura 1. Il processo di ricerca e sviluppo di un nuovo farmaco [2].



Queste conoscenze di base sono indispensabili per capire come intervenire. Ricercatori provenienti da Enti Governativi, dall'Università e dall'Industria, contribuiscono ad arricchire e consolidare le conoscenze di base.

Questa ricerca, tuttavia, richiede molti anni di lavoro e troppo spesso porta a frustranti vicoli ciechi.

E anche quando la ricerca porta a risultati importanti ci vorranno comunque molti anni di lavoro per trasformare la comprensione di base di ciò che provoca una malattia in un nuovo trattamento sicuro ed efficace.

1.1 DRUG DISCOVERY

Le attività di Drug Discovery comprendono sostanzialmente due tipi di attività:

1. Identificazione di un target (Target identification).
2. Validazione delle molecole (Target validation e Lead optimisation).

Uno dei passi più importanti per lo sviluppo di un nuovo farmaco è l'identificazione del meccanismo biologico su cui intervenire per contrastare la naturale evoluzione di un processo patologico.

Un bersaglio, nella sua accezione più ampia, può essere un microrganismo, la carenza di un ormone, un processo biochimico mal funzionante, un legame molecolare alterato.

Sempre più spesso i nuovi farmaci riconoscono come target uno o più ben definiti bersagli molecolari. L'avvento di genomica e proteomica, lo sviluppo della bioinformatica hanno contribuito ad accelerare notevolmente la comprensione degli aspetti di biologia molecolare legati a condizioni morbose. I geni e le relative proteine altamente espressi in tessuti malati ma non in quelli normali sono potenzialmente bersagli molto interessanti per la creazione di un nuovo farmaco.

Più una patologia è complessa, più è difficile individuare i punti chiave su cui intervenire per ottenere benefici in termini di guarigione.

Un buon bersaglio deve rispondere ad esigenze di efficacia, sicurezza, soddisfare esigenze cliniche ed essere "druggable" ovvero consentire concretamente la messa a punto di un farmaco.

Il passo successivo è la validazione del target.

Determinare quali siano le caratteristiche necessarie perché una nuova molecola sia realmente attiva, in grado quindi di esercitare l'effetto terapeutico atteso, rappresenta un processo molto delicato, che può essere condotto seguendo metodi diversi ma con un unico obiettivo: ottenere una serie di possibili candidati conosciuti come "lead compound", dotati di una interessante attività biologica e in grado di rappresentare i precursori del futuro principio attivo.

L'ottimizzazione del lead procede fino alla fase pre-clinica in vitro ed in vivo prima di entrare in pieno sviluppo.

Diverse le sorgenti di un composto "lead".

- Natura: fin dai tempi antichi l'uomo si è rivolto alla natura per trovare sostanze utili per combattere le malattie. Dal regno vegetale provengono farmaci tuttora ampiamente utilizzati quali la digitale, gli antibiotici come la penicillina, l'acido acetilsalicilico, gli antimalarici a base di chinina e persino dei potenti farmaci antitumorali come i taxani. Dal regno animale derivano l'olio di fegato di merluzzo ma anche estratti d'organo e ormoni. Da quello minerale diversi sali: ad esempio sali di ferro, zinco o magnesio.
- Sintesi chimica: I progressi della chimica, oltre ad aver consentito la riproduzione dei farmaci di origine naturale, hanno permesso di sintetizzare molecole a partire da zero. Una tecnica molto utilizzata per l'identificazione dei composti Lead è l'High Throughput Screening (HTS). L'HTS, attraverso grandi sistemi robotizzati, è in grado di effettuare saggi biologici su centinaia di campioni, in tempi estremamente ristretti, allo scopo di individuare le molecole che possiedono le potenzialità terapeutiche desiderate. Screening virtuale e progettazione de novo, previsione in silico ADME (Absorption, Distribution, Metabolism Elimination), caratterizzazione dell'interazione recettore/ligando rappresentano altri importanti cardini del moderno "computational drug design", ovvero la Progettazione di nuovi farmaci mediante tecniche computazionali.
- Biotecnologia: è ormai possibile modificare geneticamente sistemi viventi per la produzione di molecole biologiche con proprietà terapeutiche. Lo sviluppo delle tecniche del DNA ricombinante consente di inserire un gene, che codifichi ad esempio la sintesi di una proteina

con attività terapeutica, all'interno del DNA di un organismo ospite (in genere batteri, lieviti o cellule di mammifero) e di farlo poi crescere in un fermentatore per produrre la proteina. Il primo farmaco ottenuto ingegnerizzando un sistema vivente (batterio) è stata l'insulina, approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 1982.

1.2 SPERIMENTAZIONE PRECLINICA

Obiettivo della ricerca preclinica è quello di determinare se il composto selezionato è ragionevolmente sicuro per l'uso iniziale nell'uomo e se presenta un'attività farmacologica tale da giustificare il successivo sviluppo. Attraverso studi di Farmacologia animale e di Tossicologia si generano le informazioni necessarie ad ottenere l'autorizzazione alla somministrazione nell'uomo da parte delle Autorità Regolatorie, definendo la dose raccomandata per iniziare la ricerca clinica senza esporre gli esseri umani a rischi irragionevoli e la via di somministrazione.

La sperimentazione sugli animali in Italia e in Europa è soggetta a leggi che tutelano il diritto degli animali a non essere sottoposti a sofferenze, e ormai da molti anni sono stati standardizzati a livello internazionale non solo la tipologia, ma anche il metodo con cui vengono condotti tali esperimenti. Le procedure che vengono seguite sono quelle previste dalle norme di Buona Pratica di Laboratorio (Good Laboratory Practices – GLP) e servono a tutelare sia gli animali utilizzati sia la riproducibilità delle prove stesse. Inoltre, ci sono norme che consentono l'uso di animali solo se e quando è strettamente necessario, cioè quando i test non possono essere fatti con simulazioni al computer, su colture cellulari o tessuti oppure quando non fanno già parte di conoscenze acquisite con sperimentazioni già fatte in precedenza. Si intende così perseguire l'obiettivo di ridurre il numero di animali da utilizzare per la ricerca, sviluppando ulteriori metodi complementari e alternativi.

Su questi aspetti c'è ampia convergenza di visione tra gli esperti del mondo farmaceutico e la comunità scientifica. L'impiego di animali negli studi di tossicologia ha sempre ricevuto forti critiche, tuttavia va considerato che non esistono modelli alternativi in grado di predire il potenziale tossico di un nuovo composto e impedire la conduzione di studi sugli animali significherebbe bloccare il procedere della ricerca scientifica.

La ricerca preclinica può essere “in vitro” o “in vivo”.

- “In vitro”: è la ricerca che viene condotta su campioni biologici (ad esempio proteine isolate o linee cellulari)
- “In vivo”: è la sperimentazione effettuata in modelli animali.

In questa fase di sviluppo si completano anche informazioni importanti riguardanti la composizione, la produzione, la stabilità e i controlli effettuati nel ciclo produttivo del nuovo principio attivo. Queste informazioni vengono valutate per assicurare che possano essere adeguatamente prodotti e forniti lotti consistenti del farmaco.

Durante la sperimentazione preclinica vengono condotti studi di farmacologia e tossicologia.

La tossicità si distingue in: acuta, subacuta e cronica.

Tossicità acuta

Questi studi prevedono una somministrazione unica del principio attivo. L'obiettivo è definire la Dose Letale 50 (DL 50) ovvero la dose letale per il 50% degli animali trattati. Il concetto di “dose soglia” e il riconoscimento di “dose senza effetto” furono già enunciati da Paracelso nel XVI secolo con l'affermazione: «Ogni sostanza è un veleno. La giusta dose differenzia un veleno da un farmaco». Tale enunciato contiene i concetti di dose-soglia e relazione dose-effetto che segnano la nascita della tossicologia moderna.

Le valutazioni sono effettuate su due o più specie di mammiferi (ratto, topo, cane, scimmia, coniglio) utilizzando normalmente due diverse vie di somministrazione, una delle quali identica o simile a quella proposta nell'uomo, l'altra in grado di garantire l'assorbimento sistemico del farmaco. Il periodo di osservazione deve essere adeguato a mettere in luce i danni ai tessuti e agli organi, oppure il ritorno dell'animale alle condizioni basali. La sua durata è abitualmente di 14 giorni, e comunque mai inferiore a 7 giorni e può proseguire per tutto il tempo in cui persistono i segni di tossicità.

Le prove devono essere effettuate in modo da ottenere sufficienti dati sulla relazione dose/effetto e dose/mortalità.

Tossicità subacuta e cronica

Le prove di tossicità per somministrazioni ripetute (tossicità subacuta o a breve termine e tossicità cronica o a lungo termine) devono mettere in evidenza le soglie di tossicità e, in particolare, le alterazioni funzionali e/o anatomo-patologiche conseguenti alla somministrazione ripetuta del farmaco o dell'associazione di farmaci. L'obiettivo è stabilire la correlazione tra la comparsa di tali alterazioni e la posologia.

La valutazione degli effetti tossici viene effettuata in base al riscontro della mortalità, all'esame del comportamento, dell'accrescimento, dei parametri ematochimici, alle prove funzionali a carico di diversi organi (cuore, fegato, rene, milza ecc.), nonché in base ai reperti autoptici corredati dai relativi esami istologici.

Le prove di tossicità subacuta hanno una durata compresa fra 30 e 90 giorni, quelle di tossicità cronica fra i 6 e i 12 mesi. La durata dipende molto dall'impiego previsto per il farmaco: più breve per un antibiotico, ad esempio, più lungo per un farmaco destinato ad un impiego cronico come un antipertensivo. Si studiano in genere 3 dosi, somministrate tutti i giorni, utilizzando la stessa via di somministrazione prevista nell'uomo.

Questi studi si conducono su gruppi sperimentali corrispondenti ai vari livelli di dose, ai quali va aggiunto il gruppo di controllo.

Il livello di dose più elevato viene scelto con l'obiettivo di far comparire effetti tossici d'organo o mortalità in non più del 10% degli animali (DL 10). Il livello di dose più basso permette di fissare il margine di tolleranza del prodotto nell'animale e la dose va scelta in base alla capacità di ottenere l'effetto farmacologico; il livello di dose intermedio è dato dalla media geometrica fra la dose maggiore e la minore.

Esame della funzione riproduttiva

Sono studi volti a valutare gli effetti sulla fertilità; modifiche della fertilità o procreazione anormale dovuta a danni dei gameti maschili e/o femminili; interferenza con le fasi di pre-impianto e impianto del feto e sul suo sviluppo; possibile induzione di malformazioni (teratogenesi); interferenze con il parto; effetti sullo sviluppo postnatale, sull'allattamento e sulla capacità di assumere il latte da parte dei neonati; effetti tardivi sulla discendenza.

Test di mutagenesi

I test di mutagenesi comprendono: test di mutazione genica sui batteri, test di mutazione genica in un sistema eucariotico in presenza o meno di induttori del metabolismo, test di aberrazioni cromosomiche in colture di cellule di mammifero e test in vivo di danno genetico.

Studi di cancerogenicità

Gli studi di cancerogenicità servono a registrare l'incidenza dei tumori, soprattutto di quelli che colpiscono determinati tessuti e/o di quelli maligni, nonché il periodo di latenza prima della loro manifestazione. Essi andrebbero effettuati su due specie animali (nel topo e nel ratto) somministrando il farmaco per la stessa via proposta per l'uomo, documentando l'assorbimento del farmaco ed eseguendo somministrazioni giornaliere. Normalmente vengono valutate 3 dosi più un gruppo di controllo. Gli studi di cancerogenicità devono proseguire per un periodo che va dai 18 ai 24 mesi a seconda della specie.

1.3 SVILUPPO CLINICO

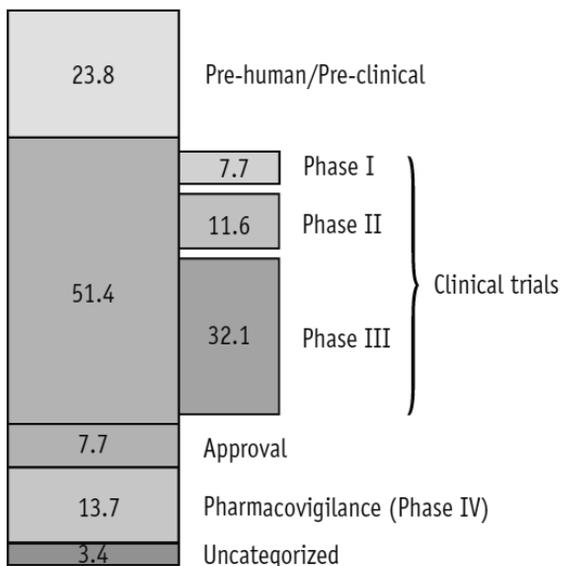
Lo sviluppo clinico è l'insieme delle ricerche condotte nell'uomo. L'obiettivo è la definizione del profilo di efficacia e tollerabilità di un nuovo farmaco, come richiesto dagli enti regolatori per rilasciare l'autorizzazione all'immissione in commercio.

È la fase in assoluto dell'intero ciclo di sviluppo di un nuovo farmaco che assorbe il maggior investimento [3].

La qualità della ricerca clinica è prima di tutto una qualità strettamente correlata agli aspetti scientifici che guidano la stesura di un piano di studio. Partire dalle giuste premesse, derivate dall'approfondita conoscenza della patologia e del farmaco in studio, e porre un quesito di ricerca rilevante [4] ma anche concretamente perseguibile, sono aspetti irrinunciabili per fare buona ricerca.

L'impianto scientifico, tuttavia, non è di per sé garanzia di qualità e valore di una sperimentazione. È infatti necessario garantire il giusto rigore

Figura 2. Allocation of R&D Investments by Function (%).



Fonte: PhRMA, Annual Member Survey 2014 (percentages calculated from 2012 data).

Figura 3. Box 1. Finer criteria for a good research question.

Box 1. FINER criteria for a good research question

F	Feasible	<ul style="list-style-type: none"> • Adequate number of subjects • Adequate technical expertise • Affordable in time and money • Manageable in scope
I	Interesting	<ul style="list-style-type: none"> • Getting the answer intrigues investigator, peers and community
N	Novel	<ul style="list-style-type: none"> • Confirms, refutes or extends previous findings
E	Ethical	<ul style="list-style-type: none"> • Amenable to a study that institutional review board will approve
R	Relevant	<ul style="list-style-type: none"> • To scientific knowledge • To clinical and health policy • To future research

Adapted with permission from Wolters Kluwer Health.²

Fonte: Farrugia P et al. Can J Surg, Vol. 53, No. 4, August 2010.

metodologico e una qualità procedurale nella pianificazione, gestione e valutazione dei risultati di uno studio che deve avvenire nel pieno rispetto dei diritti dei soggetti che vi partecipano e di quelli che in futuro riceveranno il farmaco una volta approvato. Fare buona ricerca significa infatti non solo salvaguardare l'interesse di chi è in prima persona coinvolto in uno studio, ma anche pensare ai futuri pazienti che devono poter assumere un farmaco di provata efficacia e sicurezza. La dimensione etica di una ricerca clinica è un aspetto irrinunciabile, riflessa nell'accurato impianto scientifico e procedurale di una sperimentazione. La necessità di garantire questo rigore fa della ricerca clinica un'attività fortemente regolamentata. Due, in particolare, sono i documenti basilari di riferimento: la dichiarazione di Helsinki e i principi ICH-GCP (International Conference Harmonization - Good Clinical Practice).

La dichiarazione di Helsinki è l'insieme dei principi etici che devono guidare la ricerca biomedica, fu redatta dalla World Medical Association nel 1964 attraverso il recepimento e l'ampliamento dei principi già presenti nel codice Norimberga, codice basato su quanto riportato nel 1947 nella sentenza di condanna di 23 medici nazisti per gli esperimenti condotti nei campi di concentramento.

La dichiarazione di Helsinki definisce chiaramente che l'obiettivo primario della ricerca biomedica è quello di conoscere le cause, l'evoluzione e gli effetti delle malattie e migliorare gli interventi preventivi, diagnostici e terapeutici, nel pieno rispetto di tutti gli essere umani, proteggendone la salute e i diritti.

Le GCP (Good Clinical Practice) sono delle linee guida per la buona pratica clinica definite dall'ICH of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, un organismo internazionale che vede l'adesione dei paesi dell'Unione europea, gli Stati Uniti ed il Giappone; sono uno standard internazionale di etica e qualità scientifica da applicare alla progettazione, conduzione, registrazione e relazione dei risultati di studi clinici che coinvolgono soggetti umani. Le linee guida GCP sono state adottate dall'Unione Europea (UE) nel 1996 e sono state recepite in Italia due anni dopo tramite Decreto Ministeriale (DM 15 luglio 1997, n. 162).

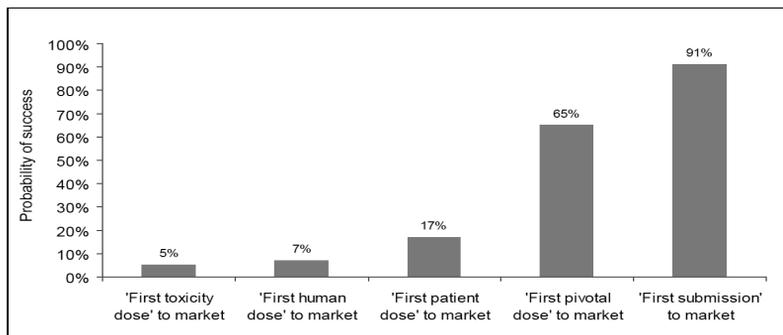
Al centro di queste linee guida c'è il consenso informato, lo strumento attraverso il quale vengono fornite al paziente informazioni sullo studio al quale gli si propone di partecipare i possibili rischi e gli eventuali benefici. L'obbligatorietà del consenso sancisce il diritto del paziente ad avere tut-

te le informazioni che possono essergli utili e l'assoluta volontarietà della partecipazione.

Lo sviluppo clinico avviene attraverso un susseguirsi di fasi che consentono di conoscere e progressivamente caratterizzare il profilo di attività del farmaco. Le fasi I, II e III sono quelle che precedono la registrazione. La fase IV è costituita dagli studi effettuati dopo l'immissione in commercio. La suddivisione in fasi è uno schema adottato negli USA dalla FDA al fine di sistematizzare l'insieme delle sperimentazioni condotte nell'uomo per sviluppare un nuovo farmaco. È uno schema molto usato e valido perché facilita la comprensione dello stadio di sviluppo di un farmaco e, per le aziende farmaceutiche, rappresenta un valido strumento di pianificazione, valutazione della tempistica e di allocazione delle risorse. La suddivisione in fasi non va tuttavia considerata una suddivisione rigida. Accade spesso, infatti, che in fasi avanzate si eseguano studi che, per le loro caratteristiche, appartengono a fasi anteriori. L'esempio tipico è quello di un prodotto già in fase III e per il quale devono essere ancora condotte alcune valutazioni proprie della fase I, volte a definire, ad esempio, il profilo d'interazione con altri farmaci, con i quali è possibile venga co-somministrato, o la valutazione del comportamento farmacocinetico in particolari categorie di pazienti.

Questi studi e i relativi costi non vengono normalmente affrontati, per comprensibili motivi, sino a che l'azienda non ha la ragionevole certezza che il prodotto verrà registrato. La transizione da una fase all'altra non è infatti scontata anche se il rischio maggiore di fallimento si ha nelle prime fasi.

Figura 4. Probabilità di arrivare alla commercializzazione per fase di sviluppo [5].



FASE I

È la prima fase dello sviluppo clinico. Sono studi generalmente privi di finalità terapeutiche abitualmente condotti in un numero limitato di soggetti, 100-200, generalmente volontari sani ricoverati in unità adeguatamente attrezzate e sotto la sorveglianza di personale medico.

Si scelgono i volontari sani perché non sarebbe eticamente accettabile arruolare pazienti affetti da patologie in sperimentazioni senza finalità terapeutiche. Vi sono alcuni casi, tuttavia, dove la fase I viene condotta nei pazienti. Paradigmatico è in tal senso l'esempio dei farmaci oncologici. Vista la generale tossicità di questi farmaci, solitamente correlata all'efficacia del farmaco, vengono arruolati pazienti con malattia avanzata e per i quali non ci sarebbero alternative terapeutiche già approvate. Una categoria di farmaci per i quali è necessario utilizzare particolare cautela nel passare dalla fase preclinica alla somministrazione nell'uomo sono i prodotti biotecnologici che, per la loro particolare natura possono determinare la formazione di anticorpi.

Lo scopo della fase I è fornire una prima valutazione sulla sicurezza e tollerabilità del principio attivo. L'altro importante obiettivo è definirne il profilo farmacocinetico, per questo viene anche definita la fase della farmacologia clinica.

Negli studi di fase I l'attenzione è concentrata sugli effetti che le funzioni organiche hanno sul farmaco attraverso i seguenti processi:

- **Assorbimento:** meccanismo di trasporto attraverso le membrane cellulari dal sito di somministrazione sino al circolo.
- **Distribuzione:** è la fase in cui un farmaco lascia reversibilmente il torrente circolatorio distribuendosi tra i vari compartimenti corporei.
- **Metabolizzazione:** processo di biotrasformazione che facilita l'eliminazione di una sostanza estranea. Sebbene tutti i tessuti siano dotati di una certa capacità di eliminare il farmaco, il fegato è la sede principale del metabolismo. Altri tessuti come rene, polmone e intestino hanno un'attività metabolizzante di un certo rilievo.
- **Eliminazione:** riguarda il farmaco e i suoi metaboliti. Avviene attraverso l'urina, la secrezione biliare o le feci.

Obiettivo secondario della fase I è la valutazione farmacodinamica, ovvero ciò che il farmaco fa all'organismo, gli effetti biochimici e il meccanismo d'azione. Nel caso siano trattati pazienti vengono anche valutati i dati preliminari di efficacia.

Sulla scorta di queste informazioni si arriva alla definizione dell'intervallo di dosi attive da utilizzare nelle fasi successive.

FASE II

In questa fase l'attività del nuovo farmaco viene valutata nel paziente. Viene suddivisa in due stadi:

- fase IIA: studi terapeutico-esplorativi nei quali non viene generalmente inserito un braccio di controllo. Servono a identificare le dosi efficaci (dose finding studies) correlandole all'entità dell'effetto nonché a definire lo schema posologico ottimale.
- fase IIB: studi comparativi che utilizzano come confronto il placebo e/o un trattamento attivo.

Negli studi di fase II il numero di pazienti coinvolti è in genere ancora relativamente piccolo (200-400) ed i criteri di inclusione sono molto selettivi per poter costituire un campione di soggetti il più possibile omogenei, così da limitare la variabilità di risposta legata a condizioni specifiche. Lo scopo delle ricerche di questa fase è raccogliere, mediante studi adeguatamente impostati ed eseguiti in condizioni sperimentali corrette, una conferma dell'attività terapeutica e della tollerabilità del farmaco.

FASE III

È la fase terapeutico-confirmatoria.

Gli studi di fase III hanno l'obiettivo di confermare i risultati osservati negli studi di fase II sull'efficacia e sicurezza del nuovo farmaco in un campione di pazienti quanto più possibile rappresentativo della popolazione per la quale il farmaco otterrà l'indicazione, valutarne il rapporto rischio/beneficio, sia a breve che a lungo termine, in confronto con il trattamento standard per la specifica patologia. Questi studi differiscono da quelli di fase II per la dimensione molto più ampia del campione da arruolare, non più nell'ordine delle centinaia bensì delle migliaia di pazienti, in genere

2.000-4.000. In alcuni studi, come ad esempio nell'area metabolica-cardiovascolare, si arriva all'arruolamento anche di 10.000 pazienti. La fase di somministrazione del farmaco è variabile a seconda degli obiettivi che la sperimentazione si pone e della patologia in esame. Può durare anche diversi mesi ed è normalmente seguita da un periodo di follow-up, ovvero di monitoraggio degli effetti del farmaco, che può arrivare in alcuni casi a 3-5 anni.

Un'altra differenza rispetto alla fase II può essere l'endpoint dello studio. Mentre in fase II può essere previsto un endpoint surrogato per velocizzare la preliminare valutazione di attività del farmaco, in fase III deve essere obbligatoriamente utilizzato il parametro principale di efficacia che gli enti regolatori richiedono per quella determinata patologia.

Anche la fase III può essere suddivisa in fase IIIA e IIIB.

La fase IIIA comprende gli studi che precedono la presentazione alle Autorità Sanitarie della documentazione necessaria per l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), gli studi di fase III B quelli eseguiti tra la presentazione della documentazione e l'ottenimento dell'AIC. Sono studi che possono fornire informazioni aggiuntive rispetto alla fase IIIA, consentire il completamento di questi ultimi quando il trattamento di alcuni pazienti o il follow-up vanno oltre il raggiungimento dell'endpoint primario dello studio, oppure fornire un farmaco per patologie gravi e senza una terapia disponibile di comprovata efficacia, prima della conclusione dell'iter registrativo.

Gli studi di fase III, salvo alcune eccezioni, sono studi randomizzati, ovvero con assegnazione casuale a un gruppo di trattamento, e controllati verso lo standard terapeutico (Randomized Controlled Trial – RCT), preferibilmente in doppio cieco in modo tale che né il paziente né il clinico sperimentatore conoscano il trattamento assegnato. L'utilizzo di questa metodologia è legato alla necessità di produrre informazioni oggettive, non influenzate dalla percezione che il paziente arruolato e/o il medico ricercatore hanno dell'attività del nuovo farmaco. «La funzione della sperimentazione clinica controllata è quello di separare le poche scoperte che si rivelano essere veri progressi nella terapia da una legione di informazioni fuorvianti e impressioni cliniche non verificabili, e di delineare in modo scientifico l'entità e le limitazioni che frequentano l'efficacia dei farmaci» (William Thomas Beaver [6]).

I risultati del primo RCT della storia della medicina fu pubblicato nel

1948. Si trattava di uno studio sull'impiego della streptomina nella tubercolosi condotto dal Medical Research Council. Tra gli autori Austin Bradford Hill, epidemiologo e statistico inglese ritenuto l'ideatore del disegno randomizzato e controllato. A oltre cinquant'anni dalla pubblicazione del primo RCT, ancora oggi se ne riconosce il grande valore e l'importantissimo contributo al progresso della medicina [7].

1.4 REGISTRAZIONE E IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gli studi di fase III, proprio per la loro natura confirmatoria, guidano il processo di registrazione, descritto per l'Italia dalla nostra Agenzia [8].

La necessità di mettere a disposizione dei pazienti affetti da patologie senza trattamenti di provata efficacia ha portato alla creazione di iter regolativi agevolati da tempo adottati negli Stati Uniti.

Quando si studia un nuovo farmaco, a volte passano molti anni prima di sapere se fornisce un vero e proprio effetto sul modo in cui un paziente sopravvive, si sente o funziona. Un effetto terapeutico positivo, clinicamente significativo nel contesto di una data malattia, è conosciuto come "beneficio clinico".

Poiché potrebbe essere necessario un lungo periodo di tempo per misurare il beneficio clinico di un farmaco, nel 1992 la Food and Drug Administration (FDA) ha istituito un percorso di approvazione accelerata (accelerated approval) per farmaci destinati a pazienti con gravi malattie per le quali non esista un trattamento di provata efficacia. Questo processo consente la possibilità di rilasciare un'approvazione all'immissione in commercio anche a fronte di un programma di sviluppo non completato e con risultati relativi a un endpoint surrogato che può essere un dato di laboratorio, di imaging o clinico. Un'area dove più frequentemente si applica questo processo è l'oncologia dove, a fronte di risultati suggestivi di un'importante attività del farmaco, l'approvazione può essere rilasciata anche sulla base della risposta del tumore al trattamento anche in assenza del dato definitivo di sopravvivenza (Overall Survival, normalmente parametro principale di efficacia nei trial regolativi in oncologia). L'approvazione è comunque condizionata al completamento dello sviluppo clinico e alla sottomissione all'ente regolatorio di dati che consentono di confermare o meno l'approvazione accelerata. Per i farmaci di eleva-

to interesse clinico la FDA prevede anche un processo di revisione rapida (fasttrack), di revisione prioritaria (priority review) e di designazione "Breakthrough" [9].

Nel 2004 anche l'European Medicines Agency (EMA) ha introdotto un percorso di approvazione accelerata per farmaci di particolare interesse per la salute pubblica. Il tentativo di migliorare l'accesso tempestivo dei pazienti ai nuovi farmaci è anche riflesso in un nuovo percorso registrativo di tipo adattativo ("adaptive pathway" già definito in precedenza "adaptive licensing") [10].

Questo percorso prevede sia un'approvazione iniziale in un sottogruppo di pazienti ben definito con un elevato bisogno medico sia il successivo ampliamento dell'indicazione a una popolazione di pazienti più vasta, oppure l'approvazione precoce (ad esempio approvazione condizionale), che è prospetticamente pianificata e prevede la raccolta di dati post-approvazione relativi all'impiego del medicinale nei pazienti.

Anche in questo caso il percorso è di particolare rilievo per i farmaci con rilevante potenziale per il trattamento di condizioni gravi, senza una valida opzione terapeutica disponibile, in quanto può ridurre il tempo necessario per l'approvazione di un farmaco o l'accesso al suo rimborso, bilanciando l'importanza di un accesso tempestivo per il paziente con la necessità di un'adeguata informazione sui benefici e sui rischi di un nuovo trattamento.

L'Adaptive pathway si basa su percorsi adattativi già adottati dall'EMA quali:

- Parere scientifico (scientific advice)
- Uso compassionevole
- Approvazione condizionata (per i farmaci destinati a condizioni rischiose per la sopravvivenza)
- Registri di pazienti e strumenti di farmacovigilanza che consentano la raccolta di dati di impiego nella vita reale e lo sviluppo di un piano di gestione dei rischi per ogni medicinale se e quando appropriato.

Sviluppare un percorso adattativo comporta una discussione precoce tra una vasta gamma di attori interessati a esplorare modalità per otti-

mizzare percorsi di sviluppo e approvazione di un nuovo farmaco: organizzazioni come EMA e altre enti regolatori, l'industria farmaceutica, le organizzazioni di Health Technology Assessment (HTA), organizzazioni che redigono linee guida per il trattamento, le associazioni di pazienti e di consumatori, operatori sanitari, ricercatori e docenti universitari.

FASE IV

Comprende gli studi clinici effettuati dopo la registrazione. Prerogativa di queste indagini è l'impiego del farmaco nella formulazione, via di somministrazione, indicazione dosaggio e schema posologico approvati dall'autorità regolatoria.

Gli studi di fase IV si dividono sostanzialmente in due grandi gruppi: studi osservazionali o interventistici.

Gli studi osservazionali sono quelli in cui sia l'assegnazione del trattamento sia la modalità di gestione del paziente sono quelle della normale pratica clinica.

Negli studi interventistici l'assegnazione al trattamento e/o specifici interventi sono invece guidati da quanto previsto dal protocollo di studio.

Negli ultimi anni si è assistito ad una forte rivalutazione degli studi di fase IV, attivati per uno specifico interesse dell'azienda farmaceutica titolare dell'AIC oppure richiesti dalle autorità regolatorie.

Perché sono importanti gli studi di fase IV?

Le motivazioni sono diverse. Un'area di forte attenzione è certamente quella della sicurezza del farmaco. La nuova legislazione di farmacovigilanza, entrata in vigore nel 2012 [11], ha posto l'attenzione sulla possibilità di imporre ulteriori studi sulla sicurezza e/o sull'efficacia del farmaco (rispettivamente Post Approval Safety Study – PASS e Post Approval Efficacy Study – PAES) ai titolari di AIC, che possono anche attivare tali studi autonomamente, legati alla necessità di conoscere il profilo di attività e sicurezza del farmaco nella pratica clinica, un contesto diverso da quello sperimentale testato negli studi registrativi.

Il bisogno di valutare il profilo di attività di un nuovo farmaco in un contesto reale, contrapposto a quello forzatamente creato in uno studio registrativo, è il bisogno che sta facendo crescere l'attenzione per la fase IV e, più in generale, per dati di vita reale (Real World Data – RWD) ampiamente utilizzati per indagini di tipo farmacoeconomico.

La cautela con cui guardare i risultati di RCT nel mondo reale non sono un tema nuovo [12].

La consapevolezza del valore ma anche dei limiti di questi studi, già in passato ha favorito la nascita di una medicina basata sulle evidenze. Lo stesso Bradford Hill aveva riconosciuto che i risultati di un RCT potevano non essere completamente sovrapponibili a quelli della pratica clinica.

Le differenze tra la l'impiego del farmaco negli studi registrativi e quello nella fase di commercializzazione sono molteplici, in particolare tra quelle principali troviamo:

- presenza di malattie concomitanti;
- impiego di terapie concomitanti;
- mancanza di una stretta supervisione dell'assunzione della terapia;
- età avanzata;
- frequenza e tipo di controlli effettuati abitualmente:

Le modalità e le fonti d'informazione con cui possono essere prodotti RWD sono molteplici.

Accanto al tradizionale studio prospettico osservazionale, sempre più diffusa è l'estrazione di dati da database amministrativi già esistenti o da cartelle sanitarie.

L'utilizzo di queste fonti consente di superare alcuni dei noti limiti dei RCT, incluso il fatto di raccogliere dati relativi a una popolazione molto più ampia. I database, d'altra parte, non sono necessariamente sviluppati a scopo di ricerca e potrebbero non contenere tutte le informazioni necessarie per completare un determinato studio. Anche l'accuratezza con cui vengono inserite le informazioni non sempre è ottimale o vi possono essere distorsioni della stima dell'effetto dovute alle modalità di selezione della popolazione così come distorsioni dovute ad una classificazione imprecisa delle condizioni del soggetto.

Non esiste quindi una ricerca perfetta. Qualunque sia la fonte è importante garantire una rigorosa metodologia d'indagine unita alla consapevolezza che queste indagini possono portare con sé fattori di confondimento che possono influenzare i risultati.

Ogni studio ha un proprio intrinseco valore, questo è uno dei motivi per cui un capitolo importantissimo della ricerca va dedicato alla condivisione dei risultati. Ampio il dibattito su questo tema e numerose le iniziative per stimolare e facilitare l'accesso ai risultati di uno studio. Da segnalare

che nel gennaio 2015 l'EMA pubblica in modo proattivo i rapporti clinici presentati nel quadro della domanda di autorizzazione all'immissione in medicinali per uso umano. Questa condivisione è tuttavia limitata agli studi prodotti dalle aziende per ottenere la registrazione di un farmaco. È auspicabile che in futuro ogni tipo di ricerca, aziendale o indipendente, abbia lo stesso tipo di accessibilità in modo tale da garantire una piena visione dei risultati in base ai quali vengono prese decisioni non solo di tipo regolatorio ma anche assistenziale, al fine di offrire la miglior tutela agli utenti finali, protagonisti e destinatari di questi studi: i Pazienti.

1.5 BIBLIOGRAFIA E LINK DI APPROFONDIMENTO

- [1] http://csdd.tufts.edu/files/uploads/Tufts_CSDD_briefing_on_RD_cost_study_-_Nov_18,_2014.pdf.
- [2] http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/rd_brochure_022307.pdf.
- [3] http://www.efpia.eu/uploads/Figures_2014_Final.pdf.
- [4] Farrugia P et al. Can J Surg, Vol. 53, No. 4, August 2010 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2912019/pdf/0530278.pdf>).
- [5] 2015 CMR International Pharmaceutical R%DFactbook.
- [6] <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Overviews/ucm304485.htm>.
- [7] J. Randal, "Randomized Controlled Trials Mark a Golden Anniversary", J Natl Cancer Inst (1999), 91 (1): 10-12.
- [8] <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/la-registrazione-dei-farmaci>.
- [9] <http://www.fda.gov/forpatients/approvals/fast/ucm20041766.htm>.
- [10] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000601.jsp.
- [11] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000491.jsp&mid=WCOb01ac058058f32d.
- [12] P.M. Rothwell, "External validity of randomised controlled trials: To whom do the results of this trial apply?", Lancet 2005; 365: 82-93.

2. Gestione dei farmaci nell'ambito di sperimentazioni "Profit"

Indipendentemente dalle procedure interne redatte da ciascuna struttura che stabiliscono chi fa cosa (in relazione all'organizzazione interna, alla disponibilità di personale, locali e attrezzature), è necessario che il farmacista verifichi sempre la corretta gestione dei campioni sperimentali secondo quanto fissato dalla normativa vigente.

Si possono individuare alcune macro attività in cui la professionalità del farmacista gioca un ruolo fondamentale per garantire la corretta conduzione dello studio da un lato e la tutela del paziente dall'altro.

2.1 FASE AUTORIZZATIVA

Il DM 8 febbraio 2013 stabilisce le figure necessarie alla composizione dei Comitati Etici riconoscendo sempre più importanza alla presenza di figure esperte di farmaci e dispositivi; in tale ottica il farmacista può assumere un ruolo rilevante già in fase di autorizzazione del protocollo. La presenza del farmacista sia all'interno del Comitato Etico che in fase di stipula del contratto tra promotore e azienda sanitaria garantisce l'analisi di problematiche spesso paralizzanti per l'inizio delle sperimentazioni cliniche.

Come membro del Comitato Etico è chiamato a «*garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela*» (Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211) in base ai criteri di tutela fissati sia dal Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211, sia dal Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 200 dei quali, nelle pagine seguenti, si propone uno stralcio.

Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211

Art. 3. Tutela dei soggetti della sperimentazione clinica

1. La sperimentazione clinica può essere intrapresa esclusivamente a condizione che:

a) *i rischi e gli inconvenienti prevedibili siano stati soppesati rispetto al vantaggio per il soggetto incluso nella sperimentazione e per altri pazienti attuali e futuri. Una sperimentazione clinica può essere avviata nel singolo centro solo se il comitato etico e, ove previsto, le autorità competenti sono giunti alla conclusione che i benefici previsti, terapeutici e in materia di sanità pubblica, giustificano i rischi e può essere proseguita solo se il rispetto di tale requisito è costantemente verificato;*

b) *il soggetto che partecipa alla sperimentazione, o il suo rappresentante legale se il soggetto non è in grado di fornire il consenso informato, abbia avuto la possibilità, in un colloquio preliminare con uno degli sperimentatori, di comprendere gli obiettivi, i rischi e gli inconvenienti della sperimentazione, le condizioni in cui sarà realizzata, e inoltre sia stato informato del suo diritto di ritirarsi dalla sperimentazione in qualsiasi momento;*

c) *sia rispettato il diritto all'integrità fisica e mentale dei soggetti e alla riservatezza, come pure alla protezione dei dati che li riguardano secondo le modalità di cui alla Legge 31 dicembre 1996, n. 675;*

d) *il soggetto che partecipa alla sperimentazione o, qualora la persona non sia in grado di fornire il proprio consenso informato, il suo rappresentante legale, abbia dato il suo consenso dopo essere stato informato della natura, dell'importanza, della portata e dei rischi della sperimentazione clinica. Se l'interessato non è in grado di scrivere, può in via eccezionale, fornire un consenso orale alla presenza di almeno un testimone, nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia;*

e) *il soggetto possa rinunciare a partecipare alla sperimentazione clinica in qualsiasi momento senza alcun pregiudizio, revocando il proprio consenso informato;*

f) *il promotore della sperimentazione provvede alla copertura assicurativa relativa al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e dei promotori della sperimentazione;*

g) *il centro di sperimentazione indichi ai soggetti in sperimentazione, o ai loro rappresentanti legali, una persona di riferimento dalla quale sia possibile avere ulteriori informazioni.*

[...].

Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 200

Art. 3. Principi di buona pratica clinica

1 *La tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti della sperimentazione prevale sugli interessi della scienza e della società.*

2. *Prima che una sperimentazione abbia inizio, devono essere valutati rischi e inconvenienti prevedibili rispetto al beneficio atteso sia per il singolo soggetto della sperimentazione, sia per la collettività. Una sperimentazione può essere iniziata e continuata solamente se i benefici previsti giustificano i rischi.*

3. *Le sperimentazioni cliniche sono realizzate in conformità alla Dichiarazione di Helsinki sui principi etici per le sperimentazioni mediche sugli esseri umani, adottata dall'Assemblea generale dell'Associazione medica mondiale (1996), e nel rispetto delle norme di buona pratica clinica e delle disposizioni normative applicabili.*

4. *Prima che il soggetto sia sottoposto a sperimentazione è necessario acquisirne il consenso libero, specifico ed informato.*

5. *Le sperimentazioni cliniche devono essere valide dal punto di vista scientifico, descritte in un protocollo chiaro e dettagliato e guidate dai principi etici in tutti i loro aspetti.*

6. *Le informazioni cliniche e non cliniche, che siano disponibili su un farmaco in fase di sperimentazione, devono essere adeguate a giustificare la sperimentazione clinica in progetto.*

7. *La sperimentazione deve essere condotta in conformità al protocollo che abbia preventivamente ricevuto il parere favorevole di un comitato etico indipendente e che definisca, tra l'altro, i criteri di inclusione ed esclusione dei soggetti della sperimentazione clinica, il monitoraggio e gli aspetti concernenti la pubblicazione dei dati. Lo sperimentatore e il promotore tengono conto di tutte le indicazioni relative all'avvio e alla realizzazione della sperimentazione clinica espresse dal Comitato etico e dall'Autorità competente.*

8. *Chiunque conduca o partecipi alla realizzazione della sperimentazione deve essere qualificato, in base alla sua istruzione, formazione ed esperienza, ad eseguire i propri compiti.*

9. *Devono essere attuati sistemi con procedure prefissate e da osservare per garantire la qualità di ogni singolo aspetto della sperimentazione.*

10. *Tutte le informazioni sulla sperimentazione clinica devono essere registrate, trattate e conservate in modo tale da poter essere comunicate, interpretate e verificate in modo preciso.*

11. *Deve essere garantita la riservatezza dei documenti che potrebbero identificare i soggetti, rispettando le regole di riservatezza e confidenzialità previste dalle disposizioni normative applicabili.*

12. *Le cure mediche prestate ai soggetti in sperimentazione e le decisioni di natura medica prese nel loro interesse ricadono sempre sotto la responsabilità di un medico qualificato o, se del caso, di un odontoiatra qualificato.*

[...]

In fase di stipula dei contratti il farmacista può essere chiamato a:

- Verificare la fattibilità locale della sperimentazione in relazione alle strutture e risorse presenti nella Farmacia ospedaliera (analizza la fattibilità nel caso in cui lo studio necessiti, ad esempio, della preparazione/ricostituzione del farmaco...).

- Verificare la fattibilità degli studi non profit in relazione al prontuario farmaceutico/repertorio dispositivi e alle risorse allocate.
- Verificare, per gli studi non profit, che nessun onere aggiuntivo derivante dal farmaco sperimentale gravi sul SSN.
- Verificare che il farmaco sperimentale sia effettivamente fornito dallo sponsor.

Sull'ultimo punto vale la pena fare chiarezza distinguendo i farmaci sperimentali che devono essere obbligatoriamente forniti dallo sponsor e i farmaci, utilizzati sempre nell'ambito della sperimentazione, che possono essere forniti dalla struttura sede di sperimentazione. Il Decreto Legislativo n. 211 del 24 giugno 2003 definisce come medicinale sperimentale:

Una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica compresi i prodotti che hanno già ottenuto 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.

Tale definizione, derivante dall'attuazione della Direttiva 2001/20/EC ben comprende le seguenti distinzioni:

- **IMP: Prodotto Medicinale Sperimentale.** Una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica, compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione ma che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata. *Devono essere forniti dal Promotore dello studio.*

- **PeIMP: Prodotto equivalente dal punto di vista regolatorio all'IMP.** Farmaci NON oggetto della sperimentazione, ma previsti dal protocollo e necessari per la sua realizzazione e che vengono somministrati ai pazienti solo perché partecipanti allo studio. Possono essere farmaci con AIC in Italia e/o all'estero, anche usati al di fuori delle condizioni autorizzative previste. Anche i "challenge agents" rientrano nella categoria. *Devono essere forniti dal Promotore dello studio.*

- **NIMP: Prodotto medicinale non sperimentale.** Prodotti che non sono oggetti della sperimentazione clinica ma che vengono forniti ed usati nello studio secondo le indicazioni del protocollo, quali terapie di supporto, terapie di base standard. *Possano essere forniti dallo Sponsor* ed è preferibile che siano dotati di una AIC, almeno in un Paese europeo.

- **ReTNIMP Farmaci NON oggetto della sperimentazione,** con AIC, previsti dal protocollo, da somministrare ai pazienti indipendentemente dal protocollo (secondo RCP) quali terapie di background, per prevenire e curare reazioni connesse alla terapia standard, o per terapia di supporto, in caso di trattamento dei casi di inefficacia dell'IMP.

Da quanto sopra risulta chiaro cosa è di effettiva competenza del promotore dello studio e cosa può non esserlo.

2.2 RICEZIONE CAMPIONI SPERIMENTALI

La fase di ricezione dei campioni sperimentali all'interno di una struttura è un momento particolarmente delicato in cui solo la verifica puntuale di ogni aspetto (dall'integrità dei campioni alla corrispondenza con il documento di trasporto...) rende possibili le successive fasi di gestione del farmaco (assegnazione kit/paziente, ricostituzione farmaco...).

Il Promotore potrà procedere alla fornitura dei campioni sperimentali solo se in possesso del parere positivo del CE, della autorizzazione dell'Autorità Competente alla esecuzione della sperimentazione e previa sottoscrizione e rispetto delle clausole contrattuali concordate con la struttura sanitaria cui afferisce il centro sperimentatore; solo a valle di tali autorizzazioni il farmacista può accettare i farmaci da utilizzare per lo studio, è pertanto fondamentale verificare la correttezza dei requisiti autorizzativi richiesti.

Sarà altresì indispensabile esaminare l'idoneità dei farmaci sperimentali inviati in particolare in relazione alla loro integrità, alla scadenza e alla corretta conservazione anche in relazione al mantenimento della catena del freddo. Verificare, ove possibile, le corrette condizioni di trasporto (tramite blocco e rilevazione di eventuali registratori di temperatura ad esempio).

In fase di ricezione è necessario, inoltre, verificare la corrispondenza quali-quantitativa dei campioni accettati con il documento di trasporto.

Ove presenti anomalie informare il promotore e accantonare il farmaco come momentaneamente non utilizzabile in attesa di istruzioni.

Infine occorre verificare la correttezza e completezza dell'etichetta (corrispondenza a quanto fissato dagli artt. 26-33, Annex 13 dell'Eudralex volume 4):

1. *Per i farmaci: unità posologica, forma farmaceutica, via di somministrazione, numero di unità posologiche contenute, numero di lotto e scadenza e, in caso di studio in aperto, denominazione del farmaco e relativo dosaggio.*

2. *Per i DM: denominazione, numero di lotto e scadenza, presenza di marchio CE (non previsto in caso di studi pre-marketing), eventuali istruzioni d'uso, indicazioni relative alla sterilità, se richiesta.*

3. *Codice di riferimento dello studio.*

4. *Numero di identificazione del soggetto/numero di trattamento (se richiesto dalla tipologia di studio).*

5. *Istruzioni per l'uso.*

6. *Dicitura "Campione sperimentale".*

7. *Condizioni di conservazione.*

8. *Periodo di utilizzo (data di scadenza espressa in mesi/anno, in modo da evitare ambiguità); In casi eccezionali la data di scadenza può essere omessa qualora lo Studio preveda l'assegnazione del patient kit al paziente tramite sistema di assegnazione Interactive Voice Response System – IVRS (es. quando si ha la necessità di mantenere la doppia cecità inserire la data di scadenza, differente tra farmaco e placebo, potrebbe essere un elemento identificativo del prodotto utilizzato e quindi invalidare il metodo della doppia cecità). L'assegnazione tramite telefonata IVRS garantisce il fatto che possano essere assegnati solo kit con data di scadenza idonea.*

9. *Tenere fuori dalla portata dei bambini (tranne quando l'IMP deve essere utilizzato in ospedale).*

Nel caso che i campioni sperimentali inviati NON siano idonei (manca corrispondenza con quanto dichiarato sui documenti accompagnatori per qualità o quantità, o il campione sperimentale sia pervenuto rotto o avariato, anche solo in parte, o non vi sia la garanzia del rispetto della temperatura di conservazione prevista, anche tramite rilevazione di appositi temp-tale accompagnatori), il farmacista deve provvedere ad avvertire il Promotore/CRO, a mezzo fax o e-mail, di quanto riscontrato, mantenendo il materiale in quarantena.

Qualora invece i controlli effettuati avessero esito positivo sarà possibile registrare in modalità elettronica o cartacea la ricezione dei campioni

per lo studio e archiviare i documenti di invio in maniera tale da garantire la tracciabilità del farmaco già dall'ingresso nella struttura.

2.3 CONSERVAZIONE CAMPIONI SPERIMENTALI

In base al Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 200 (art. 3, comma 13):

I prodotti in sperimentazione devono essere preparati, gestiti e conservati nel rispetto delle norme di buona fabbricazione applicabili. Essi devono essere impiegati secondo quanto prescritto dal protocollo approvato.

Il farmacista è responsabile del corretto stoccaggio del farmaco sperimentale in Farmacia qualora lo stesso non possa essere consegnato immediatamente allo sperimentatore. In termini di logistica il prodotto sperimentale dovrà essere stoccato in un'area facilmente identificabile e separato dagli altri farmaci/dispositivi per evitare che prodotti destinati ad uso sperimentale siano utilizzati per la comune pratica clinica. È fondamentale conservare i campioni sperimentali alla corretta temperatura prevista e darne garanzia allo sponsor (è necessario ad esempio disporre di sistemi di rilevazione della temperatura eventualmente allarmati).

È necessario un monitoraggio continuo delle scadenze dei prodotti in sperimentazione e, in caso di scadenze imminenti, darne comunicazione allo sponsor per ricevere indicazioni *tramite comunicazione formale* circa il destino del prodotto (ri-etichettatura, reso o smaltimento).

In base alle GCP 4.6.3:

Lo sperimentatore/istituzione e/o il farmacista... deve conservare la documentazione relativa alle consegne e all'inventario del prodotto nella sede dello studio, all'uso del prodotto da parte di ciascun soggetto e alla restituzione allo sponsor o allo smaltimento alternativo del/i prodotto/i non utilizzato/i.

Queste registrazioni devono comprendere le date, le quantità, i numeri di lotto o di serie, le date di scadenza (se è il caso) ed i numeri di codice unici assegnati al/i prodotto/i in esame ed ai soggetti dello studio. Gli sperimentatori devono conservare le registrazioni che documentino adeguatamente il fatto che i soggetti abbiano ricevuto le dosi specificate dal protocollo e che permettano la ricostruzione quantitativa della destinazione di tutto/i il/i prodotto/i in studio ricevuto/i dallo sponsor.

2.4 INVIO/CONSEGNA ALLO SPERIMENTATORE DEI CAMPIONI SPERIMENTALI

Il farmacista tiene traccia della Documentazione relativa agli spostamenti dei campioni sperimentali all'interno della struttura sanitaria (consegna allo sperimentatore, reso alla Farmacia, distruzione dei campioni previa autorizzazione dello sponsor...) dalla consegna in Farmacia da parte del corriere alla consegna allo sperimentatore.

2.5 CONSERVAZIONE DEI DOCUMENTI ESSENZIALI

Il farmacista conserva in maniera facilmente identificabile la documentazione relativa al farmaco in oggetto (arrivo del farmaco, dispensazione, reso...).

È responsabile della corretta archiviazione e conservazione (in modalità cartacea, elettronica...) dei documenti relativi alla sperimentazione; rende disponibile la documentazione di cui ai precedenti punti nel caso di visite di monitoraggio o di visite ispettive da parte delle autorità competenti.

Il Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 200 recita:

Art. 18. Conservazione dei documenti essenziali

1. *Fatto salvo quanto previsto per i titolari di AIC dal Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219, e relativi allegati, il promotore e lo sperimentatore devono conservare i documenti essenziali relativi alla sperimentazione clinica per almeno sette anni dal completamento della medesima; debbono conservarli per un periodo più lungo qualora ciò sia richiesto da altre norme applicabili o da un accordo tra il promotore e lo sperimentatore.*

2. *I documenti essenziali devono essere archiviati in modo da poter essere facilmente messi a disposizione delle autorità competenti qualora queste li richiedano.*

3. *I dati originali di una sperimentazione clinica devono essere registrati e conservati in cartella clinica; qualora tali cartelle per soggetti ambulatoriali non siano previste dalla prassi della struttura o dell'ambulatorio sede della sperimentazione, le stesse dovranno essere predisposte ai fini del presente articolo. Tali disposizioni si applicano a tutte le fasi delle sperimentazioni cliniche, comprese le bioequivalenze e biodisponibilità.*

4. *Le cartelle cliniche di cui al comma 3 devono essere custodite per il periodo massimo di tempo previsto dalla struttura sanitaria o dallo studio medico, comunque per non meno del periodo di cui al comma 1.*

5. *Le spese relative alle attività di cui al presente articolo non devono comportare nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica.*

6. *In caso di sperimentazione condotta in strutture di Paesi terzi, i cui risultati vengono presentati per l'AIC in Italia, dette strutture devono possedere requisiti almeno equivalenti a quelli previsti per le strutture italiane, da dimostrare anche tramite la documentazione di cui al presente Capo, in mancanza dei quali i risultati delle sperimentazioni non possono essere presi in considerazione ai fini di AIC.*

Art. 19. Trasferimento dei documenti

1. *Qualsiasi trasferimento di proprietà dei dati o dei documenti deve essere documentato. Il nuovo proprietario assume la responsabilità della conservazione e dell'archivio dei dati a norma dell'art. 18. In caso di ispezioni di cui all'art. 15 del Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211, il nuovo proprietario è tenuto al pagamento del rimborso delle relative spese e al versamento della tariffa di cui al decreto del Ministro della salute in data 24 maggio 2004, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 128 del 3 giugno 2004.*

Art. 20. Responsabili degli archivi

1. *Il promotore nomina all'interno della sua organizzazione le persone responsabili degli archivi.*

2. *L'accesso agli archivi è limitato alle persone responsabili a tale fine nominate.*

Art. 21. Modalità di conservazione dei documenti

1. *I mezzi utilizzati per conservare i documenti essenziali devono garantire che i documenti rimangano completi e leggibili per il periodo di conservazione prestabilito e possano essere messi a disposizione delle autorità competenti, qualora queste lo richiedano.*

2. *Qualsiasi modifica dei dati deve essere rintracciabile.*

Al termine del periodo prescritto per la conservazione dei documenti essenziali, gli stessi possono essere distrutti tenendo traccia dei documenti di distruzione.

2.6 ALLESTIMENTO/RICOSTITUZIONE FARMACI SPERIMENTALI

L'area terapeutica più rappresentata nella ricerca clinica rimane l'oncologia (neoplasie: 35%) seguita a forte distanza dal cardiovascolare (8,6%), malattie del sistema nervoso (6,9%) e malattie del sistema ema-

tico e linfatico (5,1%) (13° Rapporto nazionale "La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia", AIFA – Osservatorio Nazionale Sperimentazione Clinica).

La maggior parte delle volte si tratta di ricostituzione di antiblastici per la quale vige il rispetto delle GCP e GMP come per le manipolazioni di farmaci utilizzati nella pratica clinica. È tuttavia fondamentale che il farmacista ponga particolare attenzione ai seguenti aspetti nel caso di farmaci utilizzati in sperimentazione:

- **Forma farmaceutica e confezionamento**

In molti casi avviene che uno degli IMP o PeIMP sia un farmaco già commercializzato ma fornito dallo sponsor in confezionamento/concentrazione differente dal prodotto commerciale, è *necessario pertanto prestare estrema attenzione vista l'alta possibilità di confondimento.*

- **Modalità di allestimento e manipolazione stabilità chimico-fisica, eventuali incompatibilità con diluenti e contenitore finale**

L'attenta lettura del protocollo risulta fondamentale per assicurare il rispetto delle regole di sperimentazione e garantire la qualità e sicurezza del prodotto finale e degli operatori che allestiscono la preparazione.

2.7 AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE DI CAMPIONI SPERIMENTALI

Qualora alla Farmacia ospedaliera sia richiesta la produzione di campioni sperimentali, conviene tenere presente quanto fissato dal Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 200 all'art. 15.

Art. 15. Farmacie ospedaliere autorizzate alla produzione

1. Ai sensi dell'art. 13, comma 1, del Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211, le farmacie operanti in strutture ospedaliere pubbliche o ad esse equiparate, nonché in Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico privati, sono autorizzate, con il presente decreto, anche in assenza di quanto previsto dall'art. 13, comma 2, del medesimo Decreto Legislativo, alla produzione di medicinali sperimentali, con esclusione di medicinali per terapia genica, cellulare o contenenti

organismi geneticamente modificati e con l'esclusione dei radiofarmaci di cui al successivo art. 16, purché:

a) il farmacista responsabile della produzione abbia svolto attività pratica di preparazione di medicinali per almeno 2 anni in farmacia ospedaliera e si assuma la responsabilità della produzione di cui al presente articolo, nonché dello svolgimento dei compiti attribuiti alla persona qualificata ai sensi dell'art. 13, commi 3, lett. a), e 4, escluso il secondo periodo, del Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211;

b) detti medicinali siano utilizzati esclusivamente per sperimentazioni non a fini industriali;

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

d) detti medicinali siano prodotti in conformità alle norme di buona preparazione in farmacia, secondo la vigente edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana;

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

2. L'autorizzazione di cui al comma 1 si applica anche all'importazione di medicinali, purché, per le parti applicabili, siano rispettati i requisiti di cui al comma 1 medesimo, e purché il farmacista responsabile della produzione di cui al comma 1, lett. a), si assuma la responsabilità:

a) dei compiti previsti dall'art. 13, commi 3, lettere a), b) e c), e 4, del Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211, per le parti applicabili;

b) dei compiti previsti dall'art. 68, comma 3, secondo periodo, del Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219;

c) di ottenere da struttura specificatamente autorizzata ai sensi dell'art. 13, comma 1, del Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211, un rilascio di lotto a seguito di tutte le analisi, prove o verifiche pertinenti e necessarie per confermare la qualità di quanto importato, nei casi in cui lo stesso farmacista responsabile non abbia ottenuto la documentazione attestante che i medicinali importati siano stati prodotti e controllati secondo i requisiti almeno equivalenti a quelli previsti dalle normative comunitarie.

3. L'AIFA può disporre le ispezioni di cui all'art. 15 del Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211 al fine di verificare il possesso dei requisiti di cui al presente articolo ed il mantenimento di detti requisiti. In caso di farmacia ospedaliera che non possieda uno o più dei suddetti requisiti, l'AIFA sospende per dette farmacie l'autorizzazione di cui al presente articolo, per un periodo di tempo da 6 mesi a 12 mesi, fatta salva la necessità di conformarsi ai richiamati requisiti.

Va tenuto in debito conto che la produzione di IMP presenta maggiori complessità rispetto alla produzione del farmaco del commercio.

- Mancanza di schemi produttivi e di controllo standardizzati.
- Varietà dei disegni degli studi clinici.
- Necessità della randomizzazione e della cecità.
- Incompleta conoscenza della tossicità dell'IMP.
- Mancanza di processi produttivi completamente validati.
- Problemi aggiuntivi di confezionamento (pacchi terapia con prodotti e dosaggi diversi in una sola confezione; prodotti in cieco che sono "simili" con etichette identiche).
- Rischi aggiuntivi per cross-contamination e mix-up.

È pertanto necessario avere personale ben addestrato ed è necessaria una stretta collaborazione fra i reparti produttivi e quelli della Ricerca clinica (GCP & GMP); la normativa di riferimento rimane comunque Annex 13 – Manufacture of IMP che abbiamo già menzionato per artt. 26-30 (etichettatura). È opportuno ricordare, in merito alle operazioni di confezionamento (artt. 23-26) la complessità legata al mantenimento del cieco, alla generazione di codici di randomizzazione e alla necessità di garantire la sicurezza nella distribuzione.

3. Gestione dei farmaci nell'ambito di sperimentazioni "No-Profit"

La gestione delle sperimentazioni no-profit è espressamente normata nel DM 17 dicembre 2004 "Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria".

Fatte salve le GCP, GMP e le altre norme sulla gestione dei farmaci di cui si è già discusso, sussistono sostanziali differenze nella gestione della sperimentazione dovute proprio alle peculiarità insite nella natura stessa del no-profit.

3.1 FASE AUTORIZZATIVA PROTOCOLLI NO-PROFIT

Nell'ambito della fase autorizzativa il farmacista, come membro del Comitato Etico o in fase di verifica della fattibilità dello studio è chiamato, in base al DM citato a verificare la sussistenza dei requisiti no-profit dello studio stesso:

Art. 1.

1. *Il presente decreto detta condizioni e prescrizioni di carattere generale relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche finalizzate al miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria e non a fini industriali.*

2. *Si intende come rientrante fra le sperimentazioni del comma 1, ogni sperimentazione che rientri nella definizione di cui all'art. 2, comma 1, lett. a) del Decreto Legislativo n. 211 del 2003 e che presenti tutti i seguenti requisiti:*

a) *che il promotore di cui all'art. 2, comma 1, lett. e) del Decreto Legislativo n. 211 del 2003, sia struttura o ente o istituzione pubblica o ad essa equiparata o fondazione o ente morale, di ricerca e/o sanitaria o associazione/società scientifica o di ricerca non a fini di lucro o Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico o persona dipendente da queste strutture e che svolga il ruolo di promotore nell'ambito dei suoi compiti istituzionali;*

b) *che il promotore non sia il proprietario del brevetto del farmaco in sperimentazione o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e che non abbia cointeressenze di tipo economico con l'azienda produttrice del farmaco in sperimentazione;*

c) che la proprietà dei dati relativi alla sperimentazione, la sua esecuzione e i suoi risultati appartengano al promotore di cui alla lettera a), fermo restando quanto disposto dalle norme vigenti, relative alla pubblicazione dei dati;

d) che la sperimentazione non sia finalizzata ne' utilizzata allo sviluppo industriale del farmaco o comunque a fini di lucro;

e) che sia finalizzata al miglioramento della pratica clinica e riconosciuta a tal fine dal Comitato etico competente come sperimentazione rilevante e, come tale, parte integrante dell'assistenza sanitaria.

3.2 RICEZIONE CAMPIONI SPERIMENTALI PROTOCOLLI NO-PROFIT

Nell'ambito delle sperimentazioni no-profit al farmacista è assegnato un ulteriore compito, l'approvvigionamento del farmaco sperimentale.

In base al decreto sui no-profit già citato, art. 2:

Art. 2.

1. Le spese per i medicinali autorizzati all'immissione in commercio (AIC) che vengono utilizzati nell'ambito di tale autorizzazione e che sono previsti a carico del Servizio sanitario nazionale, restano a carico dello stesso se utilizzati da pazienti partecipanti alle sperimentazioni cliniche di cui all'art. 1.

2. Le eventuali spese aggiuntive, comprese quelle per il farmaco sperimentale, necessarie per le sperimentazioni cliniche di cui all'art. 1, qualora non coperte da fondi di ricerca ad hoc, possono gravare sul fondo di cui al comma 3, nei limiti delle risorse finanziarie della struttura sanitaria competente, e nel rispetto della programmazione economica della medesima struttura.

È dunque fondamentale distinguere le due tipologie di prodotti al fine di effettuare ordini ad hoc.

3.3 CONSERVAZIONE CAMPIONI SPERIMENTALI

I campioni sperimentali utilizzati nell'ambito di sperimentazioni no-profit, qualora ordinati dall'azienda sede di sperimentazione nell'ambito dei prodotti commerciali andranno etichettati come previsto dagli artt. 26-33, Annex 13 dell'Eudralex volume 4. Per le altre prescrizioni si rimanda a quanto già discusso.

4. Sperimentazioni cliniche che coinvolgono farmaci stupefacenti

Nel caso di sperimentazioni cliniche che coinvolgono farmaci stupefacenti la normativa di riferimento è data dal Decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 s.m.i., recante: "Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza".

Titolo IV

Capo III

Della ricerca scientifica e sperimentazione

(Testo unico delle leggi in materia di stupefacenti e sostanze psicotrope)

Art. 49. Istituti di ricerca scientifica Assegnazione di stupefacenti e sostanze psicotrope

1. *Ai fini della ricerca scientifica e della sperimentazione o per indagini richieste dall'autorità giudiziaria, gli istituti d'istruzione universitaria ed i titolari di laboratorio di ricerca scientifica e sperimentazione, all'uopo riconosciuti idonei dal Ministero della sanità, possono essere autorizzati a provvedersi di quantitativi di sostanze stupefacenti o psicotrope occorrenti per ciascun ciclo di ricerca di sperimentazione.*

2. *L'autorizzazione è rilasciata da parte del Ministro della sanità, previa determinazione dei quantitativi predetti. Di detti quantitativi deve essere dato conto al Ministero della sanità in qualsiasi momento ne venga fatta richiesta, nonché con relazione scritta annuale contenente la descrizione delle ricerche e delle sperimentazioni compiute e con l'indicazione dei nomi dei ricercatori e dei periti. L'autorizzazione non è soggetta a tassa di concessione governativa.*

3. *Il responsabile della detenzione e dell'uso scientifico assume in entrata la sostanza e si munisce, ai fini della registrazione di scarico, delle dichiarazioni lasciate dai singoli ricercatori e sperimentatori o periti.*

4. *Le persone autorizzate sono obbligate ad annotare in apposito registro vidimato dall'autorità sanitaria locale le seguenti indicazioni:*

- a) *gli estremi dell'atto di autorizzazione;*
- b) *la quantità di sostanze stupefacenti o psicotrope in entrata e in giacenza;*
- c) *la descrizione sommaria delle ricerche e delle sperimentazioni effettuate e l'indicazione dei prodotti ottenuti e delle quantità residue.*

Sul sito del Ministero www.salute.gov.it è illustrata la procedura completa per richiedere l'autorizzazione all'acquisto e alla detenzione delle sostanze stupefacenti per uso sperimentale. Di seguito sono riportati i passaggi principali della procedura.

L'Ufficio Centrale Stupefacenti rilascia l'autorizzazione all'acquisto e detenzione di sostanze stupefacenti e psicotrope comprese nelle Tabelle allegate al Decreto del Presidente della Repubblica 309/90, ai fini della sperimentazione clinica.

Se il medicinale è fornito da ditta estera al centro che effettua la sperimentazione o al distributore del medicinale viene rilasciato anche un permesso di importazione.

Le istanze devono essere presentate dai centri interessati solo dopo l'invio della documentazione relativa allo studio da parte del promotore (sponsor) all'Ufficio Centrale Stupefacenti.

L'autorizzazione può essere richiesta da Aziende ospedaliere, Policlinici universitari e IRCCS che siano stati preventivamente autorizzati (da Agenzia del Farmaco, Comitato Etico Locale) ad effettuare sperimentazioni cliniche.

Gli elementi necessari alla presentazione della domanda sono indicati nei relativi modelli di domanda reperibile sul sito precedentemente indicato.

L'iter ha inizio con la presentazione da parte del promotore (sponsor) dei documenti elencati nel file *Informazioni da inviare a cura dello sponsor*.

In seguito i centri di sperimentazione inviano la richiesta compilando il *Modello di richiesta di approvvigionamento di sostanze stupefacenti o psicotrope per studio clinico sperimentale* e allegando tutta la documentazione elencata nello stesso modello.

- Se il medicinale sperimentale proviene dall'estero, il centro deve richiedere il permesso di importazione compilando la relativa parte del Modello di richiesta.
- Nel caso in cui lo sponsor incarichi il grossista di medicinali di importare il medicinale sperimentale quest'ultimo deve fare richiesta di importazione compilando il Modello di richiesta.

La richiesta può essere presentata tramite posta tradizionale o PEC e la risposta perviene entro 90 giorni dalla data del protocollo. I tempi si interrompono in caso di richiesta di integrazioni. L'esito viene comunicato tramite posta tradizionale.

5. Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica. Il cosiddetto “uso compassionevole”

In Italia l'uso “compassionevole” è regolamentato dal Decreto Ministeriale 8 maggio 2003 “Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica” (Gazzetta Ufficiale n. 173, 28 luglio 2003, Serie Generale) di cui sono di seguito riportati la quasi totalità degli articoli.

Art. 1.

1. *Un medicinale prodotto in stabilimento farmaceutico, autorizzato ai sensi dell'art. 3 del decreto ministeriale 11 febbraio 1997 sottoposto a sperimentazione clinica sul territorio italiano o in Paese estero, privo dell'autorizzazione di cui all'art. 8 del Decreto Legislativo del 29 maggio 1991, n. 178, può essere richiesto all'impresa produttrice per uso al di fuori della sperimentazione clinica quando non esista valida alternativa terapeutica al trattamento di patologie gravi, o di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita.*

Art. 2.

1. *L'autorizzazione all'uso del medicinale di cui all'art. 1 può essere rilasciata soltanto qualora ricorrano le seguenti condizioni:*

a) *il medicinale sia già oggetto, nella medesima specifica indicazione terapeutica, di studi clinici sperimentali, in corso o conclusi, di fase terza o, in casi particolari di condizioni di malattia che pongano il paziente in pericolo di vita, di studi clinici già conclusi di fase seconda;*

b) *i dati disponibili sulle sperimentazioni di cui alla lett. a) siano sufficienti per formulare un favorevole giudizio sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale richiesto.*

Art. 3.

1. *La fornitura del medicinale di cui all'art. 1 può essere richiesta alla impresa produttrice:*

a) *dal medico per uso nominale nel singolo paziente non trattato nell'ambito di studi clinici;*

- b) *da più medici operanti in diversi centri o da gruppi collaborativi multicentrici;*
- c) *dai medici o da gruppi collaborativi, per pazienti che hanno partecipato a una sperimentazione clinica che ha dimostrato un profilo di efficacia e tollerabilità tale da configurare la necessità, per coloro che hanno partecipato al trial, a fruire con la massima tempestività dei suoi risultati.*

Art. 4.

1. *A seguito della richiesta, l'impresa produttrice può fornire il farmaco sulla base di un protocollo in cui siano presenti ed adeguatamente documentate:*

- a) *la motivazione clinica della richiesta;*
 - b) *i dati pertinenti relativi alla efficacia ed alla tollerabilità;*
 - c) *il grado di comparabilità dei pazienti inclusi nelle sperimentazioni di cui all'art. 2, comma 1, lett. a), e di coloro per cui è formulata la richiesta;*
 - d) *le modalità di informazione al paziente;*
 - e) *le modalità di raccolta dati, secondo la logica di uno studio osservazionale.*
2. *Il protocollo deve essere:*

a) *sottoposto da parte del medico alla approvazione da parte del comitato etico nel cui ambito di competenze origina la richiesta, il quale può operare anche mediante procedura di urgenza, accompagnato da una nota di assunzione di responsabilità del trattamento secondo protocollo da parte del medico richiedente;*

(omissis).

3. *Il medicinale è fornito gratuitamente dall'impresa autorizzata. Per l'eventuale ingresso del farmaco presso gli uffici doganali preposti, dovrà essere presentata l'approvazione da parte del comitato etico competente.*

4. *I dati relativi all'uso del farmaco, di cui al presente decreto, possono essere utilizzati come supporto, ma non sostitutivi, di quanto richiesto nelle procedure di autorizzazione all'immissione in commercio, ai sensi dell'art. 8 del Decreto Legislativo del 29 maggio 1991, n. 178.*

5. *Qualora l'utilizzazione avvenga al di fuori di quanto stabilito all'art. 1 ovvero non vengano rispettati gli adempimenti e le limitazioni stabiliti nell'autorizzazione di cui all'art. 5 lett. a), o qualora, comunque, lo ritenga opportuno per la tutela della salute pubblica, il Ministero della salute può sospendere o vietare l'ulteriore cessione e l'impiego di medicinali di cui al presente decreto.*

Risulta chiaro che il farmacista ha il delicato compito di verificare, all'arrivo del farmaco, la sussistenza dei presupposti autorizzativi.

6. Attività ispettiva

Audit ed ispezioni sono attività volte a valutare la qualità in uno studio clinico, garantire la tutela dei diritti e la sicurezza dei soggetti in studio e assicurare che i dati clinici siano credibili ed affidabili.

6.1 AUDIT

Il termine “audit”, dal latino “audio”, richiama ad un processo di ascolto e partecipazione ed è comunemente usato in ambito economico e finanziario per indicare la verifica dei dati di bilancio e delle procedure di una azienda per controllarne la correttezza.

L'audit clinico viene comunemente fatto risalire, come prima applicazione nella pratica clinica, al periodo della guerra di Crimea (1853-1855). Fu in quegli anni, infatti, che un'infermiera inglese, Florence Nightingale, preoccupata delle scarse condizioni igieniche e dell'elevata mortalità tra i soldati negli ospedali da campo, fece in modo che la sua équipe applicasse rigide procedure sanitarie ed igieniche durante l'attività svolta e, meticolosamente, raccolse i dati della mortalità dei pazienti. In seguito ai cambiamenti da lei introdotti, il tasso di mortalità scese dal 40% al 2%. Il suo approccio metodologico, l'uniformità e la comparabilità dei dati, è riconosciuto come uno dei primi programmi di gestione del processo sanitario attraverso l'applicazione di procedure sistematiche, in questo caso finalizzate a ridurre il tasso di infezioni sui ricoverati.

Nel 1912, Ernest A. Codman, chirurgo al Massachusetts General Hospital (Harvard Medical School), effettuò un monitoraggio degli out come di tutti i pazienti chirurgici, con l'obiettivo di individuare gli errori in ogni singolo percorso clinico. Il suo lavoro anticipò la visione e l'approccio contemporaneo mirati a garantire e monitorare la qualità e l'efficacia delle prestazioni erogate.

Nel 1919 l'American College of Surgeon definì un pannello di cinque standard minimi per la standardizzazione degli ospedali, tra questi era compreso anche l'audit clinico, ovvero veniva richiesto che i clinici facessero riunioni periodiche per discutere i propri casi.

Seppure in modo diverso, le esperienze sopra descritte rappresentano i primi tentativi dell'attuazione di un processo di miglioramento sistematico della qualità applicato all'ambito dell'assistenza sanitaria.

All'interno delle organizzazioni sanitarie, l'audit identifica varie tipologie di attività strutturate; si possono infatti individuare:

- Audit interni: revisione, sulla base di criteri espliciti, delle attività svolte da operatori interni all'organizzazione, allo scopo di esaminare e valutare l'appropriatezza, l'efficacia, l'efficienza nonché la sicurezza delle prestazioni erogate. I report prodotti a seguito di un audit interno si configurano come indicazioni finalizzate al miglioramento.
- Audit esterni: sono verifiche esterne che coinvolgono solitamente l'intera organizzazione, effettuate da organismi o enti terzi indipendenti, sulla base di criteri espliciti (es. Joint Commission International, Accreditation Canada, Ente di Certificazione ISO, sistemi di accreditamento istituzionale).

Un'ulteriore classificazione è quella indicata dalle norme UNI EN ISO 9000:2000 e ISO 19011:2003, che distinguono gli audit in:

- Audit di prima parte;
- Audit di seconda parte;
- Audit di terza parte.

L'audit di prima parte corrisponde all'audit interno svolto dall'organizzazione stessa.

L'audit di seconda parte è svolto da chi ha un interesse nell'organizzazione (es. l'audit svolto dall'organizzazione stessa nei confronti di ditte che hanno in appalto servizi in outsourcing, o l'audit civico).

L'audit di terza parte è svolto da organismi esterni indipendenti (quali Joint Commission International, Accreditation Canada, Enti di Certificazione, Regione o ASL per accreditamento).

Tutte le tipologie di audit hanno alcune caratteristiche comuni:

- Derivano da un processo intenzionale e strutturato, basato su criteri o standard espliciti e stabiliti a priori.
- Richiedono impegno, tempo e un'accurata pianificazione.
- Esaminano, valutano e producono un report.
- Sono finalizzati al miglioramento.

Nell'ambito di uno studio clinico è un controllo sistematico ed indipendente delle attività e dei documenti pertinenti allo studio per valutare se le attività relative allo stesso, la registrazione, l'analisi e la trasmissione dei dati siano state espletate in conformità a:

- SOP del Promotore;
- Protocollo di studio;
- Good Clinical Practice;
- Normative vigenti (ICH-GCP Sec 1.6).

Gli audit possono essere di routine (Audit di uno studio nel centro di sperimentazione, Audit di uno studio presso il promotore, Audit di processi o sistemi Audit di fornitori servizi (es. CRO)) oppure mirati (audit for cause).

6.2 ISPEZIONI

Le Linee guida ICH-GCP (DM 15 luglio 1997) definiscono "Ispezione" al punto 1.29:

L'effettuazione, da parte di una o più autorità regolatorie, di una revisione ufficiale di documenti, strutture, registrazioni e ogni altra risorsa considerata dall'autorità stessa collegata allo studio clinico; la revisione potrà aver luogo nel centro della sperimentazione, presso le strutture dello sponsor e/o della CRO, oppure in qualsiasi altra sede giudicata appropriata dalle autorità regolatorie.

Mentre il Decreto Legislativo n. 211/03 all'art. 15 ("Verifica dell'osservanza delle norme di buona pratica clinica e di fabbricazione dei medicinali in fase di sperimentazione"):

1. Per verificare l'osservanza delle norme di buona pratica clinica e di buona prassi di fabbricazione, il Ministero della salute designa ispettori incaricati di ispezionare i luoghi interessati da una sperimentazione clinica e, in particolare, il centro o i centri in cui si effettua la sperimentazione, lo stabilimento di fabbricazione del medicinale in fase di sperimentazione, tutti i laboratori di analisi utilizzati nel corso della sperimentazione e/o i locali del promotore della sperimentazione, nonché le strutture comunque coinvolte in qualsiasi fase di attività connessa alle sperimentazioni.

Le Ispezioni possono essere di sistema o comunitarie: per ispezione di sistema si intende una ispezione al promotore, alla CRO, al centro sperimentale, alla Farmacia, al Comitato Etico, al Laboratorio di analisi/strutture tecniche, basata soprattutto sulla verifica della presenza delle procedure e la conseguente attuazione di tutti i processi inerenti gli aspetti gestionali, di garanzia e controllo, relativi ai percorsi della sperimentazione clinica in generale. Questi concetti di base sono estesi a tutte le tipologie delle ispezioni GCP, limitatamente alle specifiche competenze dei soggetti ispezionati. La Direttiva 2001/20/CE (art. 15) e il relativo Decreto legislativo di recepimento 211/2003 (art. 15) introducono un elemento innovativo nel settore delle ispezioni GCP. Si tratta della normativa che stabilisce che le ispezioni GCP sono eseguite a nome della Comunità europea, e che, pertanto vi è un mutuo riconoscimento tra gli Stati membri delle ispezioni compiute da ciascun ispettorato. Ciò implica anche la possibilità che in Italia siano eseguite ispezioni da parte di altri ispettorati europei o congiuntamente con essi da parte dell'Ispettorato italiano. Tale elemento non è secondario, in quanto richiede una armonizzazione in ambito europeo delle metodologie ispettive e degli approcci ispettivi.

Da quanto sopra consegue che gli auditor sono dipendenti della stessa aziende che promuove il trial o una CRO, normalmente inseriti in una funzione di Clinical Quality Assurance Devono assicurare l'avvenuto rispetto del protocollo, GCP, SOP e normative applicabili; mentre gli ispettori sono funzionari governativi che devono assicurare il rispetto delle normative inerenti i clinical trials e l'affidabilità dei dati clinici che Sottendono all'attività e sicurezza di un farmaco.

Audit e ispezioni possono avere luogo:

- In qualsiasi momento durante lo studio.
- Dopo che lo studio è stato completato, prima della registrazione di un nuovo prodotto.

Le ispezioni possono avere luogo anche dopo la conclusione dello studio e la registrazione del prodotto. In qualità di ente regolatorio l'AIFA può condurre ispezioni GCP relative ad uno studio clinico a tutte o solo ad alcune delle unità coinvolte nella sperimentazione, ovvero può condurre ispezioni al centro sperimentale, al Comitato Etico, alla Farmacia, ai laboratori di analisi, al Promotore e alla CRO. Il sito dell'AIFA (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/ispezioni>) descrive in dettaglio contenuti e modalità delle ispezioni; di seguito riportiamo le parti di interesse per il farmacista.

L'ispezione GCP dell'AIFA, in senso generale, si fonda su quattro "pilastri" portanti:

- Verifica che i diritti, la sicurezza ed il benessere dei pazienti siano stati tutelati.
- Verifica della corretta conduzione della sperimentazione con particolare attenzione alla acquisizione (clinica e/o strumentale e di laboratorio) dei dati richiesti dal protocollo clinico e verifica della loro corretta registrazione e delle metodologie utilizzate per realizzarla.
- Verifica delle azioni messe in opera nella gestione del medicinale.
- Verifica dei procedimenti autorizzativi/regolatori/amministrativi/economici ed assicurativi previsti dalle norme in vigore in tema di sperimentazione clinica.

Ogni ispezione inizia e si conclude con riunioni alle quali partecipano i soggetti interessati.

Riunione di apertura/introductiva

Gli ispettori illustrano gli scopi dell'ispezione GCP, forniscono chiarimenti sulla normativa, italiana ed europea che la regolano e descrivono le procedure che verranno messe in atto per la conduzione dell'ispezione.

Ispezione GCP al Centro Sperimentale

Dopo la riunione di apertura l'attività di norma prosegue nel seguente modo:

- Verifica dei consensi informati.
- Verifica che le azioni clinico/terapeutiche ed assistenziali, all'interno del protocollo clinico (aderenza al protocollo) ed al di fuori di esso, siano state eseguite nel rispetto della prassi medica corrente e dei principi etici espressi nella Dichiarazione di Helsinki.
- Verifica che tutte le reazioni ed eventi avversi siano stati correttamente segnalati (secondo il protocollo clinico e le norme in vigore) ed opportunamente seguite dal punto di vista clinico/terapeutico.
- Verifica dei dati originali clinici, strumentali e di laboratorio previsti, e non previsti, dal protocollo clinico (conformità al protocollo clinico ed alla prassi medica corrente).
- Verifica delle procedure previste e finalizzate alla uniformità del dato clinico sperimentale raccolto.
- Verifica che i dati ottenuti siano stati correttamente registrati nella cartella clinica e nelle CRF (Case Report Form).
- Verifica che gli strumenti utilizzati per la registrazione dei dati, comprensivi di quelli utilizzati per l'arruolamento dei pazienti, siano stati opportunamente validati e rispondano a requisiti che assicurino l'origine e la tracciabilità del dato registrato (ci si riferisce, in particolare, ai moderni sistemi telematici).

- Verifica dei documenti presenti nell'archivio dello sperimentatore secondo quanto è previsto dal capitolo 8 della GCP-ICH.
- Verifica delle condizioni e delle procedure relative alla conservazione dei documenti della sperimentazione clinica (conformità al Capo IV del Decreto Legislativo n. 200/2007).

Verranno verificati i documenti riguardanti il farmaco sperimentale che attestino:

- Confezionamento;
- Spedizione e condizioni di trasporto;
- Conservazione presso la Farmacia del sito sperimentale;
- Consegna allo sperimentatore;
- Conservazione presso il sito sperimentale;
- Somministrazione ai pazienti;
- Restituzione da parte dei pazienti;
- Contabilità generale;
- Distruzione e/o riconsegna al Promotore lo studio clinico;
- Ispezione GCP al Comitato Etico (CE).

L'ispezione al CE può presentare tre diverse tipologie procedurali, finalizzate a scopi differenti:

- Ispezione "studio specifica": incentrata prevalentemente sulle procedure utilizzate e sulla documentazione relativa allo studio clinico eseguito presso la struttura sanitaria afferente al CE.
- Ispezione "di sistema": atta ad acquisire informazioni in generale relative alla conformità dell'attività del Comitato etico stesso ai requisiti stabiliti dalle Norme di Buona Pratica Clinica, dal DM 12 maggio 2006 e dal DM 8 febbraio 2013 e informazioni relative al funzionamento, al regolamento e alle procedure operative.

Come è stato specificato nei principi generali verranno sempre eseguite le riunioni “di apertura” e “finale”, alle quali dovrà partecipare il Presidente del CE, o, in sua assenza, almeno un componente della segreteria scientifica e/o amministrativa del CE stesso.

Ispezione “studio specifica” sullo studio clinico eseguito nella struttura sanitaria afferente al CE

Gli ispettori verificheranno:

- Pareri espressi sul protocollo clinico e sugli eventuali emendamenti, compresi quelli relativi ad eventuali modifiche al Consenso informato (se si tratta di centro satellite, sarà verificata anche la sequenza temporale rispetto ai pareri espressi dal CE coordinatore, copia dei quali dovrà essere presente).
- Presenza di tutte le versioni adottate del protocollo clinico (verifica della firma dello sperimentatore principale).
- Verifica della presenza delle versioni aggiornate dell'Investigatosi Brochure del/i medicinale/i sperimentale/i.
- Verifica della presenza di tutte le versioni autorizzate del consenso informato (CI) e del foglio informativo per il paziente.
- CRF (verifica della presenza dei modelli di CRF autorizzati); se la CRF è di tipo elettronico, documentazione che ne attesti la validazione (audit trial).
- Afeti: segnalazioni degli reazioni/eventi avversi seri ed inattesi, informazioni disponibili/rapporti periodici sulla sicurezza.
- Informazioni sul pagamento e indennizzo per i soggetti (se applicabile).
- Curriculum vitae aggiornato dello sperimentatore e del/i co-sperimentatore/i.
- Autorizzazione da parte della Commissione ad hoc presso l'ISS per gli studi di fase I (se applicabile).

- Assicurazione dello studio.
- Documentazione relativa agli accordi economici tra la struttura e lo sponsor.
- Rapporti intermedi o annuali sullo studio da parte dello sperimentatore.
- Procedure e modalità di archiviazione (luogo di archiviazione e tempi di archiviazione).

Ispezione “di sistema”

Gli ispettori esamineranno i documenti necessari, porranno delle domande e, se lo riterranno opportuno, acquisiranno la documentazione atta a dimostrare quanto verrà dichiarato in relazione ai seguenti argomenti:

- Se il CE afferisce ad una ASL, sarà necessario verificare se ha espresso/esprime pareri anche per case di cura accreditate e/o private presenti nel territorio di competenza (verifica della idoneità alla sperimentazione di dette strutture).
- Composizione del CE e relativa conformità ai requisiti normativi vigenti.
- Regolamento del CE.
- Presenza di una segreteria tecnico-scientifica e del relativo responsabile.
- Frequenza delle riunioni.
- Coinvolgimento di esperti esterni su tematiche specifiche.
- Procedure riguardo l'attività istruttoria sulle sperimentazioni ed in particolare sul rilascio del parere unico in conformità a quanto stabilito dal Decreto Legislativo 211/03.
- Dichiarazione annuale per il conflitto d'interesse.

Altre tematiche sulle quali si esprime il CE (comprese eventuali iniziative finalizzate alla formazione in tema di sperimentazione clinica e GCP):

- Controllo periodico delle sperimentazioni (rapporti sullo stato di avanzamento e rapporto finale).
- Rapporti con gli sperimentatori.
- Rapporti con altri centri coinvolti nella stessa sperimentazione e con il centro coordinatore.
- Valutazione delle reazioni avverse serie ed inattese (particolare attenzione verrà posta alle relative procedure).
- Valutazione degli studi condotti da promotori no-profit ed eventuali problemi al riguardo (valutazione della conformità al DM 17 dicembre 2004: particolare attenzione verrà posta alla istituzione del fondo per la ricerca clinica non sponsorizzata).
- Numero EudraCT per le sperimentazioni no-profit.
- Valutazione dell'uso compassionevole (anche relativa agli studi expanded access); verifica della presenza di procedure ad hoc.
- Modalità di sensibilizzazione degli sperimentatori per ottenere un consenso informato sostanziale e non formale.
- Assicurazione dei membri del CE.
- Gettone di presenza per i membri del CE.
- Introiti finanziari del CE.
- Compensi agli sperimentatori.
- Verifica che nessun costo aggiuntivo per la conduzione e la gestione delle sperimentazioni cliniche gravi sulla finanza pubblica.
- Collegamento con l'Osservatorio telematico sulle Sperimentazioni Cliniche dell'AIFA (eventuali problemi) Registro delle Sperimentazioni Cliniche (pareri espressi); verifica di eventuale informatizzazione validata.
- Studi osservazionali.

- Valutazione dei compensi ai volontari per gli studi di bioequivalenza e di fase I.
- Problemi particolari.
- Procedure e modalità di archiviazione (luogo di archiviazione e tempi di archiviazione).

Ispezione GCP alla Farmacia

L'ispezione presso la Farmacia ospedaliera è eseguita normalmente durante l'ispezione presso il Centro sperimentale, anche se per giustificati motivi legati alle esigenze dell'ispezione, tale visita può anche non essere effettuata.

All'ispezione deve essere presente almeno un farmacista, in servizio presso la Farmacia ospedaliera, a conoscenza delle modalità di gestione del farmaco sperimentale.

L'ispezione si compone di quattro parti:

- Riunione introduttiva ed acquisizione di informazioni generali.
- Esame della documentazione relativa alla sperimentazione oggetto di ispezione.
- Visita della Farmacia.
- Riunione conclusiva con illustrazione generale dei findings.

L'ispezione alla Farmacia ha principalmente lo scopo di:

- Verificare che i locali, le attrezzature ed il personale siano adeguati allo scopo.
- Verificare che le modalità di gestione dei farmaci sperimentali siano condotte in accordo alle GCP, esaminando le relative registrazioni, cartacee e/o informatiche.
- Verificare che, per tale gestione, siano presenti procedure operative standard e/o documenti operativi.

In particolare verranno verificate:

- Lo stato autorizzativo della sperimentazione al momento dell'arrivo del farmaco sperimentale.
- La tracciabilità documentale del farmaco sperimentale (modalità di ricezione, distribuzione, restituzione, distruzione).
- La corretta conservazione del farmaco sperimentale.
- Le procedure e la documentazione per l'effettuazione di operazioni sul farmaco sperimentale, nei casi consentiti dalla norma (confezionamento, etichettatura, mascheramento, ecc.).

Riunione conclusiva

L'ispezione si conclude con un colloquio finale con i soggetti interessati all'ispezione (sperimentatori, rappresentanti del proponente lo studio clinico, farmacisti, componenti del Comitato etico, ecc.). In alcuni casi, quando i soggetti rappresentano interessi e figure diverse (ad esempio, sperimentatori e rappresentanti del promotore), gli ispettori decideranno se esiste l'opportunità di eseguire un colloquio congiunto o separato tra le parti interessate. Nel colloquio finale verranno descritte le deviazioni alla GCP e le non ottemperanze alle norme in vigore; il diverso grado delle deviazioni riscontrate potrà essere discusso ma non potrà rappresentare la valutazione definitiva, la quale sarà esplicitata solo nel verbale ispettivo ufficiale.

Verbale ispettivo

Dopo la conclusione dell'ispezione, secondo i tempi stabiliti dalle procedure interne dell'Ispettorato GCP, ai soggetti interessati viene inviato un verbale ispettivo che riassume il risultato della verifica e che descrive le singole deviazioni riscontrate suddivise in "critiche", "maggiori" e "minori", secondo la classificazione in vigore presso l'Ispettorato GCP ed in linea con quanto concordato in ambito Europeo. I soggetti interessati possono inviare commenti al verbale secondo i tempi indicati nella lettera di trasmissione del verbale stesso.

7. Il futuro: nuova normativa europea

Nell'ottica di rendere più attrattiva l'Europa nella conduzione dei trials clinici e di aumentarne la competitività nel panorama mondiale, ad aprile 2014 il Parlamento Europeo ha approvato il Nuovo Regolamento per la conduzione di trials clinici in Europa reso pubblico nella *Gazzetta Ufficiale* dell'Unione Europea del 27 maggio 2014 abrogando di fatto la Direttiva 2001/20/CE che ha normato e normerà la conduzione di sperimentazioni cliniche in Europa fino all'entrata in vigore del detto Regolamento.

Art. 99. *Entrata in vigore*

Il presente regolamento entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella Gazzetta ufficiale dell'Unione Europea. Esso si applica a decorrere da sei mesi dopo la pubblicazione dell'avviso di cui all'art. 82, par. 3, ma comunque non prima del 28 maggio 2016.

Nel 2001 la Direttiva 2001/20/CE aveva introdotto importanti miglioramenti in materia di sicurezza e di validità etica delle sperimentazioni cliniche nell'UE, nonché di affidabilità dei dati ottenuti dalle sperimentazioni cliniche. Tuttavia, la stessa Direttiva è probabilmente l'atto legislativo dell'UE più aspramente criticato nel settore dei prodotti farmaceutici.

Tali critiche provengono da tutte le parti interessate: pazienti, industria del settore, ricerca scientifica. Il numero delle domande di autorizzazione alle sperimentazioni cliniche in Europa è diminuito del 25% tra il 2007 e il 2011; i costi di conduzione delle sperimentazioni cliniche sono aumentati; il tempo medio d'attesa per avviare una sperimentazione clinica è aumentato del 90%, attestandosi a 152 giorni.

Le disposizioni vigenti della Direttiva 2001/20/CE sembrano quindi aver ostacolato la conduzione delle sperimentazioni cliniche in Europa, spostando l'asse della ricerca verso Regioni come l'Africa, la Nuova Zelanda, Medio Oriente, Centro America e Sud America.

Questo panorama ha spinto la Commissione Europea ad intervenire con due consultazioni pubbliche e una serie di incontri con le parti interessate al fine di conoscerne le valutazioni sul funzionamento della Direttiva

sulla sperimentazione clinica e per discutere dell'impatto delle potenziali opzioni strategiche; da questa serie di azioni è scaturito l'EU Clinical Trials Regulation.

Una prima riflessione va fatta circa la decisione di procedere all'emanazione di un Regolamento in luogo della precedente Direttiva. In breve:

- **Direttiva.** È un atto legislativo che stabilisce un obiettivo che tutti i paesi dell'UE devono realizzare. Ciascun Paese può però decidere come procedere.
- **Regolamento.** È un atto legislativo vincolante. Deve essere applicato in tutti i suoi elementi nell'intera Unione Europea.

Appare chiaro lo scopo di limitare le differenze normative nazionali e armonizzare le procedure all'interno dell'Unione Europea.

Il nuovo Regolamento introduce diverse novità nell'ambito della conduzione degli studi clinici a partire da una nuova definizione di sperimentazione clinica:

Art. 2. Definizioni

1. *Ai fini del presente regolamento si applicano le definizioni di "medicinale", "radiofarmaco", "reazione avversa", "reazione avversa grave", "confezionamento interno" e "confezionamento esterno" di cui all'art. 1, rispettivamente punti 2, 6, 11, 12, 23 e 24 della Direttiva 2001/83/CE.*

2. *Ai fini del presente regolamento si applicano inoltre le seguenti definizioni:*

1) *"studio clinico": qualsiasi indagine effettuata in relazione a soggetti umani volta a:*

a) *scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali;*

b) *identificare eventuali reazioni avverse di uno o più medicinali; oppure*

c) *studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione di uno o più medicinali, al fine di accertare la sicurezza e/o l'efficacia di tali medicinali;*

2) *"sperimentazione clinica": uno studio clinico che soddisfa una delle seguenti condizioni:*

a) *l'assegnazione del soggetto a una determinata strategia terapeutica è decisa anticipatamente e non rientra nella normale pratica clinica dello Stato membro interessato;*

b) *la decisione di prescrivere i medicinali sperimentali e la decisione di includere il soggetto nello studio clinico sono prese nello stesso momento; o*

c) sono applicate ai soggetti procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive rispetto alla normale pratica clinica;

3) "sperimentazione clinica a basso livello di intervento": una sperimentazione clinica che soddisfa tutte le seguenti condizioni:

a) i medicinali sperimentali, ad esclusione dei placebo, sono autorizzati;

b) in base al protocollo della sperimentazione clinica,

i) i medicinali sperimentali sono utilizzati in conformità alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio; o

ii) l'impiego di medicinali sperimentali è basato su elementi di evidenza scientifica e supportato da pubblicazioni scientifiche sulla sicurezza e l'efficacia di tali medicinali sperimentali in uno qualsiasi degli Stati membri interessati; e

c) le procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive pongono solo rischi o oneri aggiuntivi minimi per la sicurezza dei soggetti rispetto alla normale pratica clinica in qualsiasi Stato membro interessato;

(Omissis).

Art. 3. Principio generale

Una sperimentazione clinica può essere condotta esclusivamente se:

a) i diritti, la sicurezza, la dignità e il benessere dei soggetti sono tutelati e prevalgono su tutti gli altri interessi; nonché

b) è progettata per generare dati affidabili e robusti.

Le modifiche più sostanziali introdotte dal nuovo Regolamento riguardano senz'altro le procedure autorizzative di uno studio clinico che vengono di fatto semplificate ed uniformate attraverso la creazione di un portale unico europeo mediante il quale il promotore invia una richiesta di autorizzazione agli Stati membri interessati in cui intende condurre la sperimentazione. Tra gli Stati membri interessati il promotore propone uno Stato membro relatore. Entro dieci giorni dalla presentazione del fascicolo di domanda lo Stato membro relatore convalida la domanda tenendo conto delle osservazioni espresse dagli altri Stati membri interessati e comunica al promotore, mediante il portale UE:

a) se la sperimentazione clinica per la quale si è presentata domanda di autorizzazione rientra nell'ambito di applicazione del presente regolamento;

b) se il fascicolo di domanda è completo secondo il nuovo Regolamento. Vale la regola del silenzio assenso.

Segue la *prima parte della fase di valutazione* da parte dello Stato membro relatore che esamina gli aspetti generali e scientifici (tipo di sperimentazione, benefici terapeutici, statistica, criteri di inclusione, end point, etichettatura, ecc.) e redige un parere da sottomettere agli Stati membri interessati.

Una volta consolidato il parere dello Stato membro relatore, ciascuno degli Stati membri interessati esamina gli aspetti locali (consenso informato, modalità di retribuzione o indennizzo, conformità alle modalità di arruolamento previste) e viene redatta la *seconda parte della valutazione*.

A valle dei due momenti di esame la sperimentazione clinica può essere autorizzata, autorizzata ma a determinate condizioni, o non autorizzata.

Il processo anzi descritto può durare da un minimo di 60 giorni a un massimo di 106 giorni (che diventano 156 nel caso di sperimentazioni di terapie avanzate). Se lo sponsor desidera estendere una sperimentazione clinica autorizzata a un altro Stato membro, lo sponsor presenta un fascicolo di domanda a tale Stato membro mediante il portale UE, lo Stato membro relatore resta lo Stato membro relatore per la procedura di autorizzazione iniziale e lo Stato membro interessato aggiuntivo notifica allo sponsor mediante il portale UE la sua decisione in merito alla sperimentazione entro 52 giorni dalla presentazione della domanda .

Il nuovo Regolamento all'art. 35 norma la possibilità di condurre *sperimentazioni in situazioni di emergenza*:

Art. 35. Sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza

1. *In deroga all'art. 28, par. 1, lettere b) e c), all'art. 31, par. 1, lettere a) e b), e all'art. 32, par. 1, lettere a) e b), è possibile acquisire il consenso informato a partecipare a una sperimentazione clinica e le informazioni relative alla sperimentazione clinica possono essere fornite dopo la decisione di includere il soggetto nella sperimentazione clinica a condizione che detta decisione sia presa in occasione del primo intervento sul soggetto, in conformità del protocollo di tale sperimentazione clinica, e tutte le seguenti condizioni siano soddisfatte:*

a) *il soggetto non è in grado di fornire il consenso informato preventivo né di ricevere informazioni preventive sulla sperimentazione clinica a causa dell'urgenza della situazione, dovuta a una condizione clinica improvvisa che ne mette in pericolo la vita o ad altra condizione clinica grave;*

b) *vi sono motivi scientifici per ritenere che la partecipazione del soggetto alla sperimentazione clinica sarà potenzialmente in grado di recare al soggetto*

un beneficio diretto clinicamente rilevante, che si tradurrà in un miglioramento misurabile in termini di salute capace di alleviare la sofferenza e/o migliorare la salute del soggetto della sperimentazione o nella diagnosi della sua condizione;

c) non è possibile, entro il periodo di finestra terapeutica, fornire tutte le informazioni preventive e ottenere il consenso informato preventivo dal suo rappresentante legalmente designato;

d) lo sperimentatore certifica di non essere a conoscenza di obiezioni alla partecipazione alla sperimentazione clinica sollevate in precedenza dal soggetto;

e) la sperimentazione clinica è direttamente associata alla condizione clinica del soggetto, a causa della quale non è possibile ottenere, entro il periodo di finestra terapeutica, il consenso informato preventivo del soggetto o del suo rappresentante legalmente designato né fornire informazioni preventive, e inoltre la sperimentazione clinica è di natura tale da poter essere condotta esclusivamente in situazioni di emergenza;

f) la sperimentazione clinica pone un rischio e un onere minimi per il soggetto rispetto al trattamento standard applicato alla sua condizione.

2. In seguito a un intervento a norma del par. 1, si cerca di ottenere il consenso informato a norma dell'art. 29 per proseguire la partecipazione del soggetto alla sperimentazione clinica, e le informazioni in merito alla sperimentazione clinica sono fornite, in conformità ai seguenti requisiti:

a) per quanto riguarda i soggetti incapaci e i minori, lo sperimentatore cerca di ottenere il consenso informato dal suo rappresentante legalmente designato senza indebito ritardo e le informazioni di cui all'art. 29, par. 2, sono fornite quanto prima al soggetto e al suo rappresentante legalmente designato;

b) per quanto riguarda gli altri soggetti, lo sperimentatore cerca di ottenere senza indebito ritardo il consenso informato dal soggetto o dal suo rappresentante legalmente designato, a seconda dell'opzione più rapida, e le informazioni di cui all'art. 29, par. 2, sono fornite quanto prima al soggetto o al suo rappresentante legalmente designato, a seconda dell'opzione più rapida. Ai fini della lett. b), se il consenso informato è fornito dal rappresentante legalmente designato, il consenso informato alla continuazione della partecipazione alla sperimentazione clinica è acquisito dal soggetto, non appena questi è in grado di fornire il proprio consenso informato.

3. Qualora il soggetto o, se del caso, il suo rappresentante legalmente designato non forniscano il consenso, essi sono informati del diritto di opporsi all'uso dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica.

È opportuno infine, per gli scopi del presente lavoro, riportare le parti della nuova normativa che riguardano la gestione del farmaco sperimentale a partire dalle definizioni riportate nel Regolamento:

- “medicinale ausiliario”: un medicinale utilizzato in quanto necessario nell’ambito di una sperimentazione clinica, in accordo al protocollo, ma non come medicinale sperimentale;
- “medicinale ausiliario autorizzato”: un medicinale autorizzato a norma del Regolamento (CE) n. 726/2004 o, in un qualsiasi Stato membro interessato, in conformità della Direttiva 2001/83/CE, a prescindere dalle modifiche all’etichettatura del medicinale utilizzato come medicinale ausiliario;
- “medicinale sperimentale autorizzato”: un medicinale autorizzato a norma del Regolamento (CE) n. 726/2004 oppure in un qualsiasi Stato membro interessato in conformità della Direttiva 2001/83/CE, a prescindere dalle modifiche all’etichettatura del medicinale utilizzato come medicinale sperimentale;
- “medicinale ausiliario autorizzato”: un medicinale autorizzato a norma del Regolamento (CE) n. 726/2004 o, in un qualsiasi Stato membro interessato, in conformità della Direttiva 2001/83/CE, a prescindere dalle modifiche all’etichettatura del medicinale utilizzato come medicinale ausiliario;
- “medicinale sperimentale”: un medicinale sottoposto a sperimentazione oppure utilizzato come riferimento, incluso il placebo, nell’ambito di una sperimentazione clinica;
- “medicinale sperimentale per terapia avanzata”: un medicinale sperimentale che rappresenta un medicinale per terapia avanzata quale definito all’art. 2, par. 1, lett. a), del Regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio.

Art. 51. Tracciabilità, conservazione, restituzione e distruzione dei medicinali sperimentali

1. I medicinali sperimentali devono essere rintracciabili. Essi sono conservati, restituiti e/o distrutti in maniera appropriata e proporzionata al fine di garantire la sicurezza dei soggetti e l’affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica, in particolare prendendo in considerazione se il medicinale sperimentale sia un medicinale sperimentale autorizzato e se la sperimentazione clinica sia a basso livello di intervento. Il primo comma si applica anche ai medicinali ausiliari non autorizzati.

2. *Il fascicolo di domanda contiene le informazioni pertinenti in merito alla tracciabilità, alla conservazione, alla restituzione e alla distruzione dei medicinali di cui al par. 1.*

Art. 59. Medicinali ausiliari

1. *Possono essere utilizzati in una sperimentazione clinica esclusivamente i medicinali ausiliari autorizzati.*

2. *Il par. 1 non si applica se all'interno dell'Unione non è disponibile alcun medicinale ausiliario autorizzato o se il promotore non può essere ragionevolmente tenuto a utilizzare un medicinale ausiliario autorizzato. Nel protocollo è inclusa una giustificazione specifica a tal fine.*

3. *Gli Stati membri assicurano che medicinali ausiliari non autorizzati possano essere immessi nel loro territorio ai fini dell'utilizzo in una sperimentazione clinica conformemente al par. 2.*

Capo X. Etichettatura

Art. 66. Medicinali sperimentali non autorizzati e medicinali ausiliari non autorizzati

1. *Le seguenti informazioni figurano sul confezionamento esterno e sul confezionamento interno dei medicinali sperimentali non autorizzati e dei medicinali ausiliari non autorizzati:*

a) *informazioni per identificare le persone da contattare o coinvolte nella sperimentazione clinica;*

b) *informazioni per identificare la sperimentazione clinica;*

c) *informazioni per identificare il medicinale;*

d) *informazioni relative all'uso del medicinale.*

2. *Le informazioni che devono essere riportate sul confezionamento esterno e sul confezionamento interno devono garantire la sicurezza dei soggetti e l'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica, tenendo inoltre conto del disegno della sperimentazione clinica, del fatto che i prodotti siano medicinali sperimentali o medicinali ausiliari e di eventuali caratteristiche specifiche di tali prodotti.*

Le informazioni che devono essere riportate sul confezionamento esterno e sul confezionamento interno devono essere chiaramente leggibili.

L'allegato VI riporta l'elenco delle informazioni che devono figurare sul confezionamento esterno e sul confezionamento interno.

Art. 67. Medicinali sperimentali autorizzati e medicinali ausiliari autorizzati

1. I medicinali sperimentali autorizzati e i medicinali ausiliari autorizzati sono etichettati

- a) conformemente all'articolo 66, paragrafo 1; oppure*
- b) conformemente al titolo V della Direttiva 2001/83/CE.*

2. In deroga al par. 1, lett. b), se le circostanze specifiche di una sperimentazione clinica, stabilite nel protocollo, lo richiedono per garantire la sicurezza dei soggetti o l'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti da una sperimentazione clinica, sul confezionamento esterno e sul confezionamento interno dei medicinali sperimentali autorizzati devono essere riportati dettagli aggiuntivi relativi all'identificazione della sperimentazione clinica e della persona da contattare. La sezione C dell'allegato VI riporta l'elenco delle informazioni che devono essere presenti sul confezionamento esterno e sul confezionamento interno.

Art. 68. Radiofarmaci utilizzati come medicinali sperimentali o come medicinali ausiliari per diagnosi clinica

Gli artt. 66 e 67 non si applicano ai radiofarmaci utilizzati come medicinali diagnostici in fase di sperimentazione o medicinali diagnostici ausiliari.

I medicinali di cui al primo comma sono etichettati adeguatamente per garantire la sicurezza dei soggetti e l'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica.

Appendice

1. Definizioni/acronimi

Campione sperimentale

Beni sanitari (farmaco, dispositivo medico, dietetico, integratore alimentare...) che sono sperimentati, oppure impiegati come riferimento in uno studio clinico, compresi prodotti autorizzati alla commercializzazione, qualora essi siano impiegati o formulati o confezionati in modo diverso da quelli autorizzati, oppure qualora siano utilizzati per un'indicazione diversa da quella approvata, o siano impiegati allo scopo di ottenere ulteriori informazioni sul loro uso approvato/autorizzato.

Contract Research Organization (CRO)

Una persona o un'organizzazione (commerciale, accademica o di altro tipo) con cui il Promotore ha stipulato un contratto per assolvere una o più mansioni e funzioni del Promotore, relative allo studio.

Comitato Etico

Una struttura indipendente, costituita da medici e membri non medici, con la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti coinvolti in uno studio sperimentale e di fornire pubblica garanzia di tale protezione.

EuDract

Registro istituito presso l'EMA (European Medicines Agency) in accordo alla Direttiva 2001/20/CE. Questo Registro raccoglie tutti i dati di sperimentazioni cliniche di tipo interventistico con medicinali condotte nell'Unione europea. Il database EudraCT è un Registro confidenziale e accessibile alle Autorità competenti degli Stati membri, all'EMA e alla Commissione Europea.

Good Clinical Practice (GCP)

Norme di Buona Pratica Clinica. Uno standard a cui fare riferimento per la progettazione, la conduzione, l'esecuzione, il monitoraggio, la verifica, la registrazione, le analisi ed i rapporti relativi agli studi clinici, che garantisce che i dati ed i risultati riportati siano attendibili ed accurati, e che siano salvaguardati i diritti, l'integrità e la riservatezza dei soggetti partecipanti allo studio.

IMP

Prodotto Medicinale Sperimentale. Una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica, compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione ma che sono utilizzati o preparati (Secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata.

Ispezione

Svolgimento da parte del Ministero della salute e/o di autorità regolatorie di un controllo ufficiale dei documenti, delle strutture, delle registrazioni, dei sistemi per la garanzia di qualità e di qualsiasi altra risorsa che le predette autorità giudicano pertinenti. L'ispezione può svolgersi presso il centro di sperimentazione, presso le strutture del promotore della sperimentazione e/o presso le strutture di organizzazioni di ricerca a contratto, oppure in altri luoghi ritenuti appropriati da tali Autorità.

No profit

Sperimentazioni cliniche dei medicinali che non hanno finalità di lucro ma sono finalizzate al miglioramento della pratica clinica e come tali sono parte integrante dell'assistenza sanitaria, ai sensi del DM del 17 dicembre 2004.

Non Investigational medicinal product (NIMP)

Prodotto medicinale non sperimentale. Prodotti che non sono oggetti della sperimentazione clinica ma che vengono forniti ed usati nello studio secondo le indicazioni del protocollo, quali terapie di supporto, terapie di base standard. Possono essere forniti dallo Sponsor ed è preferibile che siano dotati di una AIC almeno in un paese europeo.

Product Equivalent to the IMP (PeIMP)

Prodotto equivalente dal punto di vista regolatorio all'IMP. Farmaci NON oggetto della sperimentazione, ma previsti dal protocollo e necessari per la sua realizzazione e che vengono somministrati ai pazienti solo perché partecipanti allo studio. Possono essere farmaci con AIC in Italia e/o all'estero, anche usati al di fuori delle condizioni autorizzative previste. Anche i "challenge agents" rientrano nella categoria. Devono essere forniti dal Promotore dello studio.

Profit

Sperimentazioni cliniche dei medicinali che sono proposte da aziende farmaceutiche o società a fini di lucro.

Promotore

Una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica.

Regardless Trial NIMP (ReTNIMP)

Farmaci NON oggetto della sperimentazione, con AIC, previsti dal protocollo, da somministrare ai pazienti indipendentemente dal protocollo (secondo RCP) quali terapie di background, per prevenire e curare reazioni connesse alla terapia standard, o per terapia di supporto, in caso di trattamento dei casi di inefficacia dell'IMP.

Soggetto

La persona che partecipa a una sperimentazione clinica, sia come destinataria del medicinale in sperimentazione sia come controllo.

Sperimentazione clinica

Qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, e/o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno a più medicinali sperimentali, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e/o l'efficacia. Questa definizione include le sperimentazioni cliniche effettuate in un unico centro o in più centri, solo in Italia o anche in altri Stati membri dell'Unione Europea.

Sperimentatore

Persona responsabile della conduzione dello studio sperimentale, presso il centro di sperimentazione.

2. Normativa di riferimento

- **DM 15 luglio 1997. “Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali”**

All. 1, punto 4.6.3

Lo sperimentatore/istituzione e/o il farmacista o altra persona competente, designato dallo sperimentatore/istituzione, deve conservare la documentazione relativa alle consegne e all'inventario del prodotto nella sede dello studio, all'uso del prodotto da parte di ciascun soggetto e alla restituzione allo sponsor o allo smaltimento alternativo del/i prodotto/i non utilizzato/i. Queste registrazioni devono comprendere le date, le quantità, i numeri di lotto o di serie, le date di scadenza (se è il caso) e i numeri di codice unici assegnati al/i prodotto/i in esame e ai soggetti dello studio.

Gli sperimentatori devono conservare le registrazioni che documentino adeguatamente il fatto che i soggetti abbiano ricevuto le dosi specificate dal protocollo e che permettano la ricostruzione quantitativa della destinazione di tutto/i il/i prodotto/i in studio ricevuto/i dallo sponsor.

All. 1, punto 5.14.3

Lo sponsor deve assicurarsi che le procedure scritte contengano le istruzioni alle quali lo sperimentatore/istituzione deve attenersi per la gestione e la conservazione del prodotto in sperimentazione, e della documentazione relativa. Le procedure devono riguardare un'adeguata e sicura ricezione del prodotto, la gestione, la conservazione, la distribuzione, il recupero del prodotto inutilizzato da parte dei soggetti e la restituzione allo sponsor del prodotto in sperimentazione rimasto inutilizzato (o lo smaltimento alternativo se autorizzato dallo sponsor e in conformità a quanto stabilito dalle disposizioni normative applicabili).

- **DM 18 marzo 1998. “Linee guida di riferimento per l'istituzione ed il funzionamento dei comitati etici”**

All. 1, art. 4 comma 6

I medicinali occorrenti alla sperimentazione verranno inviati dallo sponsor alla Farmacia dell'Azienda che provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione e consegna allo sperimentatore.

- Eudralex volume 4. “Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practice”
- DM 8 maggio 2003. “Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica”
- Decreto Legislativo n. 211 del 24 giugno 2003. “Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all’applicazione della buona pratica clinica nell’esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico”
- DM 17 dicembre 2004. “Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all’esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell’assistenza sanitaria”
- Decreto Legislativo n. 200 del 6 novembre 2007. “Attuazione della Direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l’autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali”
- Decreto Balduzzi
- DM 21 dicembre 2007. “Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all’Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico”

Art. 7

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

3. Procedura operativa: facsimile

LOGO	POLICLINICO/ASL/IRCSS.....	Pag.
		Data: xx/xx/xx
		Rev.: 0
		XXX.YYY

Procedura
Gestione campioni sperimentali
(XXX. YYY)

	NOME	DATA	FIRMA
Redatto da:			
Verificato da:			
Approvato da:			

Livello organizzativo di applicazione:

- Aziendale: (Direzione del Policlinico)
- Dipartimentale
- Unità Operativa

STATO DELLE REVISIONI

Rev. N.	PARAGRAFI REVISIONATI	DESCRIZIONE REVISIONE	DATA
0		Prima Stesura	

GESTIONE CAMPIONI SPERIMENTALI
DOCUMENTO A USO INTERNO – VIETATA LA RIPRODUZIONE

LOGO	POLICLINICO/ASL/IRCSS.....	Pag.
		Data: xx/xx/xx
		Rev.: 0
		XXX.YYY

1. Scopo

La presente procedura ha lo scopo di perseguire:

- la divulgazione delle corrette modalità di gestione dei campioni sperimentali

.....

2. Campo di applicazione

3. Definizioni e Acronimi

Sigla	Significato
Campione sperimentale	Beni sanitari (farmaco, dispositivo medico, dietetico, integratore alimentare...) che sono sperimentati, oppure impiegati come riferimento in uno studio clinico, compresi prodotti autorizzati alla commercializzazione, qualora essi siano impiegati o formulati o confezionati in modo diverso da quelli autorizzati, oppure qualora siano utilizzati per un'indicazione diversa da quella approvata, o siano impiegati allo scopo di ottenere ulteriori informazioni sul loro uso approvato/autorizzato.
Contract Research Organization (CRO)	Una persona o un'organizzazione (commerciale, accademica o di altro tipo) con cui il Promotore ha stipulato un contratto per assolvere una o più mansioni e funzioni del Promotore, relative allo studio.
Comitato Etico	Una struttura indipendente, costituita da medici e membri non medici, con la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti coinvolti in uno studio sperimentale e di fornire pubblica garanzia di tale protezione.
EuDract	Registro istituito presso l'EMA (European Medicines Agency) in accordo alla Direttiva 2001/20/CE. Questo Registro raccoglie tutti i dati di sperimentazioni cliniche di tipo interventistico con medicinali condotte nell'Unione europea. Il database EudraCT è un Registro confidenziale e accessibile alle Autorità competenti degli Stati membri, all'EMA e alla Commissione Europea.
Good Clinical Practice (GCP)	Norme di Buona Pratica Clinica. Uno standard a cui fare riferimento per la progettazione, la conduzione, l'esecuzione, il monitoraggio, la verifica, la registrazione, le analisi ed i rapporti relativi agli studi clinici, che garantisce che i dati ed i risultati riportati siano attendibili ed accurati, e che siano salvaguardati i diritti, l'integrità e la riservatezza dei soggetti partecipanti allo studio.

LOGO	POLICLINICO/ASL/IRCSS.....	Pag.
		Data: xx/xx/xx
		Rev.: 0
		XXX.YYY

IMP	Prodotto Medicinale Sperimentale. Una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica, compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione ma che sono utilizzati o preparati (Secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata.
Ispezione	Svolgimento da parte del Ministero della salute e/o di autorità regolatorie di un controllo ufficiale dei documenti, delle strutture, delle registrazioni, dei sistemi per la garanzia di qualità e di qualsiasi altra risorsa che le predette autorità giudicano pertinenti. L'ispezione può svolgersi presso il centro di sperimentazione, presso le strutture del promotore della sperimentazione e/o presso le strutture di organizzazioni di ricerca a contratto, oppure in altri luoghi ritenuti appropriati da tali Autorità.
No profit	Sperimentazioni cliniche dei medicinali che non hanno finalità di lucro ma sono finalizzate al miglioramento della pratica clinica e come tali sono parte integrante dell'assistenza sanitaria, ai sensi del DM del 17 dicembre 2004.
Non Investigational Medicinal Product (NIMP)	Prodotto medicinale non sperimentale. Prodotti che non sono oggetti della sperimentazione clinica ma che vengono forniti ed usati nello studio secondo le indicazioni del protocollo, quali terapie di supporto, terapie di base standard. Possono essere forniti dallo Sponsor ed è preferibile che siano dotati di una AIC almeno in un Paese europeo.
Product Equivalent to the IMP (PeIMP)	Prodotto equivalente dal punto di vista regolatorio all'IMP. Farmaci NON oggetto della sperimentazione, ma previsti dal protocollo e necessari per la sua realizzazione e che vengono somministrati ai pazienti solo perché partecipanti allo studio. Possono essere farmaci con AIC in Italia e/o all'estero, anche usati al di fuori delle condizioni autorizzative previste. Anche i "challenge agents" rientrano nella categoria. Devono essere forniti dal Promotore dello studio.
Profit	Sperimentazioni cliniche dei medicinali che sono proposte da aziende farmaceutiche o società a fini di lucro.
Promotore	Una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica.
Regardless Trial NIMP (ReTNIMP)	Farmaci NON oggetto della sperimentazione, con AIC, previsti dal protocollo, da somministrare ai pazienti indipendentemente dal protocollo (secondo RCP) quali terapie di background, per prevenire e curare reazioni connesse alla terapia standard, o per terapia di supporto, in caso di trattamento dei casi di inefficacia dell'IMP.
Soggetto	La persona che partecipa a una sperimentazione clinica, sia come destinataria del medicinale in sperimentazione sia come controllo.
Sperimentazione clinica	Qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, e/o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno o più medicinali sperimentali, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e/o l'efficacia. Questa definizione include le sperimentazioni cliniche effettuate in un unico centro o in più centri, solo in Italia o anche in altri Stati membri dell'Unione europea.

GESTIONE CAMPIONI SPERIMENTALI
DOCUMENTO A USO INTERNO - VIETATA LA RIPRODUZIONE

LOGO	POLICLINICO/ASL/IRCSS.....	Pag.
		Data: xx/xx/xx
		Rev.: 0
		XXX.YYY

Sperimentatore	Persona responsabile della conduzione dello studio sperimentale, presso il centro di sperimentazione.
.....

4. Responsabilità

5. Ricezione in farmacia dei campioni sperimentali

6. Conservazione in farmacia dei campioni sperimentali

7. Consegna campioni sperimentali

8. Conservazione dei documenti.

LOGO	POLICLINICO/ASL/IRCSS.....	Pag.
		Data: xx/xx/xx
		Rev.: 0
		XXX.YYY

9. Allestimento/ricostituzione farmaci sperimentali

10. Gestione dei farmaci nell'ambito di sperimentazioni no-profit

11. Gestione dei farmaci nell'ambito di sperimentazioni cliniche che coinvolgono i farmaci stupefacenti

12.

13. Riferimenti

DM 15 luglio 1997 - Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali -

All. 1, punto 4.6.3

Lo sperimentatore/istituzione e/o il farmacista o altra persona competente, designato dallo sperimentatore/istituzione, deve conservare la documentazione relativa alle consegne e all'inventario del prodotto nella sede dello studio, all'uso del prodotto da parte di ciascun soggetto e alla restituzione allo sponsor o allo smaltimento alternativo del/i prodotto/i non utilizzato/i. Queste registrazioni devono comprendere le date, le quantità, i numeri di lotto o di serie, le date di scadenza (se è il caso) e i numeri di codice unici assegnati al/i prodotto/i in esame e ai soggetti dello studio.

Gli sperimentatori devono conservare le registrazioni che documentino adeguatamente il fatto che i soggetti abbiano ricevuto le dosi specificate dal protocollo e che permettano la ricostruzione quantitativa della destinazione di tutto/i il/i prodotto/i in studio ricevuto/i dallo sponsor.

LOGO	POLICLINICO/ASL/IRCSS.....	Pag.
		Data: xx/xx/xx
		Rev.: 0
		XXX.YYY

All. 1, punto 5.14.3

Lo sponsor deve assicurarsi che le procedure scritte contengano le istruzioni alle quali lo sperimentatore/istituzione deve attenersi per la gestione e la conservazione del prodotto in sperimentazione, e della documentazione relativa. Le procedure devono riguardare un'adeguata e sicura ricezione del prodotto, la gestione, la conservazione, la distribuzione, il recupero del prodotto inutilizzato da parte dei soggetti e la restituzione allo sponsor del prodotto in sperimentazione rimasto inutilizzato (o lo smaltimento alternativo se autorizzato dallo sponsor e in conformità a quanto stabilito dalle disposizioni normative applicabili).

DM 18 marzo 1998 - Linee guida di riferimento per l'istituzione ed il funzionamento dei comitati etici -

All. 1, art. 4 comma 6

I medicinali occorrenti alla sperimentazione verranno inviati dallo sponsor alla Farmacia dell'Azienda che provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione e consegna allo sperimentatore.

Eudralex volume 4: Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practice

DM 8 maggio 2003 - Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica -

Decreto Legislativo n. 211 del 24 giugno 2003 - Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico.

DM del 17 dicembre 2004 - Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria.

Decreto Legislativo n. 200 del 6 novembre 2007 - Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali.

Decreto Balduzzi

DM 21 dicembre 2007 Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico.

ART.7

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

Regolamento (UE) n. 536/2014

.....

14. Allegati

LA RICERCA... UN VALORE.

La ricerca. In questa parola possono essere inclusi molti significati e la ricerca ha una valenza importantissima in tutti i settori nei quali viene applicata. Nel settore farmaceutico la ricerca ha un solo significato: VITA.

È infatti una ricerca che produce innovazione e l'innovazione più importante, che funge da stimolo a tutte le ricercatrici e a tutti i ricercatori che operano nella ricerca farmaceutica, è quella di riuscire a trovare soluzioni che siano in grado di ridurre la mortalità, di allungare la vita delle persone malate e di migliorarne la qualità. Grazie ai progressi della ricerca e all'innovazione generata dall'industria farmaceutica, oggi si vive di più e meglio.

L'aspettativa di vita è aumentata notevolmente nel corso degli anni e oggi, rispetto alle generazioni che ci hanno preceduto, ogni quattro mesi di vita ne guadagniamo uno. Un significato ancor più importante se lo relativizziamo alle 6 ore di vita che ogni giorno abbiamo in più. Malattie sino a poco tempo fa considerate incurabili e con esito inevitabilmente fatale sono oggi guaribili o cronicizzate. Grazie ai risultati della ricerca farmaceutica si possono oggi evitare interventi chirurgici e ridurre i giorni di ospedalizzazione. La sopravvivenza ai tumori è notevolmente aumentata nel corso degli anni ed in particolare nel corso di questi ultimi. Grazie ai vaccini alcune malattie sono state cancellate dal mondo in cui viviamo.

La ricerca farmaceutica si concretizza sia nei grandi "salti" nelle cure, sia nell'innovazione incrementale che permette continui miglioramenti nella qualità della vita e costanti progressi per efficacia del trattamento, riduzione degli effetti collaterali e facilità d'uso.

L'innovazione ha però tempi lunghi e richiede investimenti ingenti. In pochi anni il costo per lo sviluppo di un farmaco è passato da qualche centinaio di milioni di euro a oltre due miliardi e mezzo ed è di circa 10 anni il tempo necessario per poter sviluppare un farmaco. L'impegno delle imprese del farmaco è straordinario e notevole. Oltre il 90% della ricerca è svolto dall'industria farmaceutica e se consideriamo che il success rate delle New Molecular Entities dopo la fase uno è intorno al 4%, risulta facile comprendere perché solo una sostanza su 10 mila arrivi al paziente.

Anche per questo è cambiato molto, nel corso degli anni, il modo di fare ricerca. Oggi la ricerca è RETE. Per oltre quarant'anni e sino agli inizi degli anni 2000 si operava in una ricerca cosiddetta di CLOSED INNOVATION, focalizzata all'interno dei centri di innovazione. Agli inizi degli anni 2000 la ricerca si è focalizzata all'esterno dei classici centri di ricerca attraverso un processo di collaborazione chiamato OPEN INNOVATION. Ma anche in questo siamo stati capaci di innovare e in pochi anni, un decennio per la precisione, si è passati ad un ecosistema fatto di reti di organizzazioni funzionali che hanno costituito l'INNOVATION NETWORK.

Oggi la ricerca vive grazie alla creazione di network che possono essere pubblico/privato ma anche privato/privato, così da sinergizzare gli sforzi e aumentare la produttività della ricerca. Si tratta di una rivoluzione che ha rilanciato la capacità innovativa del settore: oggi ci sono 7.000 farmaci in sviluppo e non è più la dimensione la variabile chiave, ma la capacità di connettersi al network internazionale e di rendere competitiva la propria specializzazione.

L'Italia ha un network eccellente basato su un'accademia che ha pochi pari al mondo e su un'industria che eccelle e che, anno dopo anno, aumenta i propri investimenti in ricerca e sviluppo con un obiettivo di aumentata competitività e produttività così da poter arrivare, anche qui, ai primi posti in Europa e nel mondo. Sì, perché la ricerca è anche competitività per portare soluzioni vincenti per la vita delle persone malate.

Infine, non credo sia importante una ricerca che sia "dipendente" o "indipendente". Quello che conta è che sia una ricerca di QUALITÀ, INNOVATIVA per tutti quelli che sono gli aspetti legati al concetto vero di innovazione (a salti o incrementale che sia) e PRODUTTIVA di tutte quelle soluzioni che i pazienti, ovvero le persone malate, STANNO ASPETTANDO.

Massimo Scaccabarozzi

*Presidente e Amministratore Delegato
Janssen Italia*

SIFO

Via Carlo Farini, 81 - 20159 MILANO - Tel. 02 6071934 - Fax 02 69002476 - www.sifoweb.it - segreteria@sifoweb.it