

Il ruolo del Farmacista Ospedaliero nella ricerca clinica: analisi retrospettiva quali-quantitativa e prospettive future *The role of the Hospital Pharmacist in clinical research: a qualitative-quantitative retrospective analysis and future perspectives*

Chiara Marengo¹, Maddalena Marcato², Lucia Borsotti³, Carlo Macchiolo⁴,
Maria Carmen Azzolina⁵, Annalisa Gasco⁶

¹ *Dirigente Farmacista - SC Farmacia Ospedaliera - AO Ordine Mauriziano di Torino*

² *Specializzanda Farmacista - SC Farmacia Ospedaliera - AO Ordine Mauriziano di Torino*

³ *Ufficio Sperimentazioni Cliniche Aziendale - AO Ordine Mauriziano di Torino*

⁴ *Dirigente Medico - SC Direzione Medica di Presidio - AO Ordine Mauriziano di Torino*

⁵ *Direttore Sanitario - AO Ordine Mauriziano di Torino*

⁶ *Direttore SC Farmacia Ospedaliera - AO Ordine Mauriziano di Torino*

Parole chiave: farmacista clinico, sperimentazione clinica, accessibilità, sostenibilità

RIASSUNTO

Obiettivi: l'obiettivo di questo lavoro è delineare il ruolo del Farmacista Ospedaliero nell'ambito della ricerca clinica in linea con quanto previsto dal contesto normativo vigente e sulla base dell'esperienza condotta all'interno dell'Azienda nell'ultimo quinquennio.

Metodi: è stata condotta una analisi retrospettiva qualitativa per l'identificazione delle aree di intervento e delle funzioni svolte all'interno del contesto aziendale. Sono state individuate 10 aree di intervento ed è stato valorizzato il tempo dedicato a ciascuna attività. Queste attività sono state messe a confronto con le Linee Guida per la Buona Pratica Clinica e con i "criteri generali per la definizione di standard della dirigenza farmaceutica ospedaliera e territoriale del SSN" (SiNaFO).

Il tempo dedicato a ciascuna area di intervento è stato correlato alla complessità di gestione dei diversi campioni sperimentali per ciascuna tipologia di studio (A, B, C, D) ed è stata effettuata un'estrazione delle sperimentazioni attive nel triennio 2017-2019, ottenendo per gli studi interventistici l'andamento percentuale per ciascuna tipologia nel corso degli anni.

E' stato calcolato per ciascuna fase del processo di gestione e per ciascuna tipologia di studio, il tempo medio in minuti impiegato per l'espletamento delle attività.

Risultati: l'esperienza che stiamo conducendo suggerisce un ruolo a tutto tondo che riprende le Linee Guida per la Buona Pratica Clinica (ICH-GCP, 4.6) ed il documento prodotto da SiNaFO ma propone in aggiunta attività che non sono presenti nei due documenti di partenza. Il farmacista è responsabile della

Autore per corrispondenza: Maddalena Marcato – mmarcato@mauriziano.it

gestione del farmaco sperimentale in tutte le sue fasi: dalla gestione logistica del campione sperimentale al suo coinvolgimento nelle fasi di stesura del protocollo, dalla pianificazione del disegno di studio alla redazione della documentazione necessaria alla sottomissione dello studio, nonché riveste un ruolo rilevante all'interno del Comitato Etico. In particolare, da gennaio 2017 a dicembre 2019, si osserva un aumento del 15% delle sperimentazioni interventistiche di tipo A ed un aumento significativo dei clinical trials di tipologia C e D, i quali vedono maggiormente coinvolto il farmacista nell'attività di gestione e monitoraggio dell'IMP in studio per un totale di 21,7 ore a settimana. In aggiunta, 5 ore a settimana sono risultate essere l'impegno complessivo settimanale del Farmacista Ospedaliero inserito all'interno di un Comitato Etico.

Conclusioni: è di tutta evidenza come l'istituzione nel 2015 dell'Ufficio Sperimentazioni Cliniche abbia determinato non solo un aumento del numero delle sperimentazioni ma anche un ampliamento delle figure coinvolte e dei relativi compiti e funzioni.

Il disegno, il coordinamento e l'analisi di un trial clinico, nell'ottica di una solida politica di ricerca, non possono che avvalersi del coinvolgimento di un team multidisciplinare che vede la partecipazione del Principal Investigator (PI), farmacisti, data managers, infermieri, clinical research associate (CRA) ed di altri sperimentatori. I centri impegnati nella conduzione di Randomized Clinical Trials (RCTs) necessitano di una compatta base di supporto che vede offrire al Farmacista Ospedaliero un ampio spazio di azione che cresce proporzionalmente al numero di sperimentazioni cliniche in corso. In questo contesto il FO è un attore strategico fortemente coinvolto ed apprezzato per le proprie competenze professionali, in grado di incidere positivamente sulla qualità dello studio, dalla gestione logistica fino al coinvolgimento nella realizzazione di protocolli sperimentali per il miglioramento della pratica clinica, con un approccio virtuoso e predittivo delle terapie che verranno erogate.

Tuttavia, troppo spesso la mancanza all'interno della Farmacia Ospedaliera di una figura professionale dedicata in questo ambito porta a svolgere queste mansioni nei ritagli di tempo oppure addirittura fuori dall'orario di servizio. I risultati quali-quantitativi ottenuti da questa analisi sono di grande conforto, nella prospettiva di poter ambire nel futuro ad un ruolo istituzionale per il Farmacista Ospedaliero coinvolto nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, con un auspicabile potenziamento degli organici delle Farmacie Ospedaliere.

Keywords: clinical pharmacist, clinical trial, affordability, sustainability

SUMMARY

Objectives: the aim of this work is to outline the role of the Hospital Pharmacist involved with clinical research in line with the current regulatory context and based on the hospital experience in the last five years.

Methods: a qualitative retrospective analysis was conducted to identify the intervention areas and functions performed in the hospital. 10 areas of intervention were identified and the time dedicated to each activity was evaluated. These activities were compared with the Guidelines for Good Clinical Practice and with the "general criteria for the definition of standards for the hospital and territorial pharmaceutical management of the NHS" (SiNaFO). The time dedicated to each area of intervention has been correlated to the complexity of the managing of the experimental samples for each type of study (A, B, C, D). An extraction of the ongoing interventional trials between the 2017 and 2019 has been performed, obtaining a percentage trend for each type over the years. The time in minutes essential to carry out each phase of the management process and each type of study was calculated.

Results: the experience we conduct suggests a complete role that incorporates the Guidelines for Good Clinical Practice (ICH-GCP, 4.6) and the document produced by SiNaFO but also proposes activities

that are not included in the two documents mentioned before. The pharmacist is responsible for the management of the experimental drug in all phases: from the management of the experimental sample (IMP) to his involvement in the writing of the protocol, from the study design to the preparation of the documentation necessary for the submission to Ethics Committee (EC), as well as a relevant role within the EC. In particular, from January 2017 to December 2019, there is a 15% increase in trials type A and a significant increase in clinical trials type C and D, which more involve the pharmacist in the management and monitoring activity of the IMP for a total of 21.7 hours per week. In addition, 5 hours per week were the overall weekly commitment of the Hospital Pharmacist included in an Ethics Committee.

Conclusions: the institution of the Clinical Trials Office in 2015 has led not only to an increasing of the clinical trials number but also to a growth of the staff involved relating with tasks and functions. The design, coordination and analysis of a clinical trial, in terms of a solid research policy, has to be composed by a multidisciplinary team, with the participation of the Principal Investigator (PI), pharmacists, data managers, nurses, clinical research associated (CRA) and other sub-investigators. Sites involved in randomized clinical trials (RCTs) need a compact support that offer to Hospital Pharmacists a wide space of action that grows proportionally to the number of undergone clinical trials. In this context, the HP is a strategic actor strongly involved and appreciated for its professional skills, able to positively affect the quality of the study, from the logistic management to his involvement in the writing of the protocol for the improvement of the clinical practice, with a virtuous and predictive approach of therapies. However, too often the lack of a dedicated figure in this area leads to operate during cutouts or even over the hours of service. The qualitative and quantitative results obtained from this analysis give us great comfort, in the perspective of hoping of an institutional role for the Hospital Pharmacist involved in the clinical trials, with a desirable strengthening of the staff of the Hospital Pharmacies.

Premessa

Per il Servizio Sanitario Nazionale, gli studi clinici rappresentano un'opportunità per i pazienti assistiti di accesso tempestivo a terapie farmacologiche ed interventistiche innovative non altrimenti erogabili attraverso i canali tradizionali ed il cui costo spesso è molto alto, a copertura del processo di drug discovery e drug development.

Questa ottica trova condivisione da parte dei pazienti che possono accedere precocemente a terapie innovative all'interno di un percorso tutelato, condotto sotto lo stretto controllo di organi regolatori indipendenti che valutano efficacy e safety delle terapie erogate.

L'Azienda che investe nella ricerca clinica diventa fortemente attrattiva per l'utenza e si configura come un partner privilegiato nelle dinamiche di sviluppo e sperimentazione di nuovi farmaci e dispositivi medici, assicurandosi sia un ritorno di immagine che di risparmi attraverso i costi evitati per l'acquisto di farmaci e dispositivi medici a carico del SSN.

Multidisciplinarietà, collaborazione e condivisione sono le parole chiave per costruire una solida realtà di ricerca clinica che si configura pertanto come un'attività irrinunciabile sulla quale investire per promuovere un costante miglioramento della pratica clinica e la sua sostenibilità (1).

L'approvazione del Regolamento europeo n. 536/14 sulla sperimentazione clinica dei farmaci e del Regolamento Europeo n. 745/2017 sulla gestione e sperimentazione dei dispositivi medici, che abrogano le Direttive precedenti, impone un cambio di passo in

termini di assetti istituzionali a livello di sistema e di processi di organizzazione e gestione delle attività (2).

Parlando di un contesto multidisciplinare emerge quanto prezioso possa essere il contributo di alcune figure, tra cui quella del Farmacista Ospedaliero (FO), il cui ruolo è previsto da una serie di normative e regolamenti che lo vedono responsabile di varie fasi del processo di una sperimentazione, all'interno delle quali si colloca come esperto interlocutore sia nel campo dei farmaci che dei dispositivi medici.

Contesto

Coerentemente con il quadro normativo regionale, l'Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino (di seguito Azienda) è da tempo impegnata nell'attuare un governo clinico dei propri sistemi assistenziali, rendendosi direttamente responsabile del continuo miglioramento dell'assistenza e delle terapie erogate.

L'Azienda è individuata come presidio HUB nell'area metropolitana ovest secondo il modello HUB&SPOKE di riorganizzazione della rete ospedaliera regionale (DGR 30 luglio 2018, n. 63-7323). Tale funzione è stata riconosciuta anche all'interno della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta ai fini della concentrazione dell'offerta assistenziale inerente una molteplicità di patologie tumorali (DGR 23 novembre 2015, n. 51-2485).

In questo contesto, a marzo del 2015, nell'ambito di una profonda riorganizzazione delle attività aziendali di supporto alla ricerca e alle sperimentazioni cliniche, è stato istituito l'Ufficio Sperimentazioni Aziendale (USA), funzionalmente afferente alla Direzione Sanitaria d'Azienda e dotato di caratteristiche di multidisciplinarietà e multiprofessionalità, avvalendosi della collaborazione tra la S.C. di Farmacia Ospedaliera e la S.C. Direzione Medica di Presidio per lo svolgimento di tutte le attività sia propedeutiche che successive all'autorizzazione degli studi da parte del Comitato Etico Interaziendale "A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino - A.O. Ordine Mauriziano - A.S.L. Città di Torino".

Obiettivo

L'obiettivo di questo lavoro è delineare il ruolo del Farmacista Ospedaliero nell'ambito della ricerca clinica in linea con quanto previsto dal contesto normativo vigente e sulla base dell'esperienza condotta all'interno dell'Azienda nell'ultimo quinquennio.

Materiali e Metodi

L'attività di sperimentazione e ricerca clinica sono riconosciute dal Piano Sanitario Nazionale quale strumento prioritario di raggiungimento delle funzioni primarie di assistenza sanitaria, didattica e ricerca da condurre multidisciplinarmente (1): i documenti che contemplano la presenza del farmacista ospedaliero nei vari passaggi di

sperimentazione di un farmaco sono diversi.

Il sopra menzionato Regolamento europeo n. 536/14 sulla sperimentazione clinica e le Linee Guida per la Buona Pratica Clinica GCP-ICH E6 (R2) inseriscono il farmacista ospedaliero in un contesto di responsabilità, con un ruolo nel disegno, nell'analisi, nel coordinamento e nella gestione logistica di un clinical trial.

Al fine di profilare a tutto tondo il ruolo del farmacista ospedaliero dedicato alle sperimentazioni cliniche, è stato necessario condurre una analisi retrospettiva qualitativa di tipo “macro, meso e micro”, per identificare in primo luogo le aree di intervento e conseguentemente le funzioni complessive svolte dal farmacista all'interno del contesto aziendale. Queste attività sono state confrontate con quelle previste nella sezione 4.6 delle “Linee Guida per la Buona Pratica Clinica per la gestione del campione sperimentale” e con il documento prodotto da SiNaFO sulla “definizione di standard della dirigenza farmaceutica ospedaliera per l'area di ricerca clinica”, che inserisce all'interno del capitolo

ATTIVITA' SUCCESSIVE AL PARERE DEL CE				
Fase del processo	Attività svolte	GCP	AO*	SINAFO
Valutazione preventiva all'apertura del centro	Sinossi dello studio.	-	X	X
	Disegno dello studio e dei bracci di trattamento.	-	X	X
	Farmaci sperimentali, farmaci non sperimentali e dispositivi medici coinvolti nello studio.	X	X	X
	Modalità di allestimento dei farmaci sperimentali.	X	X	X
	Modalità di randomizzazione e assegnazione del farmaco.	X	X	X
Attività di audit	Partecipazione alle visite pre-study per la valutazione del centro.	X	X	X
	Predisposizione della scheda di allestimento, se previsto, secondo quanto descritto nel protocollo di studio e nel <i>Pharmacy Manual</i> .	X	X	X
	Formazione del personale tecnico allestitore.	X	X	X
	Interazione col personale partecipante allo studio (medici, data manager, infermieri) per la corretta esecuzione di tutte le procedure previste dal protocollo.	-	X	X
	Assistenza ai Monitor degli studi (CRA) per il monitoraggio della corretta gestione dei vari processi.	X	X	X
Ricezione IMP	Gestione delle notifiche inerenti lo studio per aggiornamento archivio.	X	X	X
	Verifica dell'integrità e delle buone condizioni di ciascuna fornitura di campione sperimentale (o altro materiale necessario alla sua corretta gestione).	X	X	X
	Controllo quali-quantitativo della fornitura.	X	X	X
	Verifica del mantenimento delle corrette condizioni di temperatura durante il trasporto dell'campione sperimentale.	X	X	X
	Registrazione dell'arrivo del farmaco secondo le modalità studio-specifiche su piattaforme dedicate.	X	X	X
Conservazione e monitoraggio temperature	Comunicazione delle eventuali anomalie nella fornitura.	X	X	X
	Stoccaggio del campione sperimentale secondo quanto previsto dal protocollo di studio.	X	X	X
	Monitoraggio della temperatura ambiente e del frigorifero, con report settimanale dell'andamento, segnalazione allo Sponsor di escursioni.	X	X	X
	Monitoraggio delle scadenze.	X	X	X
	Gestione delle richieste di resupply di campione sperimentale.	X	X	X
Assegnazione, dispensazione, allestimento e contabilità IMP	Rietichettatura del campione sperimentale o restituzione dello scaduto/in scadenza allo Sponsor o pianificazione dello smaltimento in loco.	X	X	X
	Dispensazione delle confezioni di campione sperimentale (contrassegnato con codice identificativo univoco o no) o consegna per l'allestimento della terapia infusionale.	X	X	X
	Allestimento del campione sperimentale secondo quanto previsto dal protocollo di studio e dal <i>Pharmacy Manual</i> .	X	X	X
Attività di monitoraggio	Compilazione del form o database studio-specifico per la contabilità del campione sperimentale e conservazione laddove previsto, delle etichette o delle confezioni di campione sperimentale usato.	X	X	X
	Monitoraggio delle fatturazioni per il rimborso degli arruolamenti dei singoli soggetti e delle prestazioni erogate secondo quanto previsto nel contratto di studio in collaborazione con l'Ufficio Sperimentazioni Aziendale.	-	X	-
ATTIVITA' PROPEDEUTICHE ALL'ACQUISIZIONE DEL PARERE DEL CE				
Fase del processo	Attività svolte	GCP	AO*	SINAFO
Supporto al clinico	Supporto ai clinici per la stesura del protocollo	-	X	X
	Supporto alla pianificazione del disegno dello studio con valutazione della fattibilità (pazienti, risorse, strumenti, ecc)	-	X	X
	Supporto alla redazione della documentazione per la sottomissione al CE	-	X	X
Revisione e approvazione	Revisione e validazione della documentazione centro-specifica di sottomissione al CE	-	X	X
	Revisione e stipula del contratto per gli aspetti di competenza	-	X	X
Coordinamento segreteria scientifica CE	Valutazione sussistenza di polizza assicurativa	-	X	X
	Collaborazione con la segreteria scientifica del CE	-	X	X
Membro del CE	Regolamento per la costituzione, l'organizzazione ed il funzionamento dei Comitati etici nonché norme in materia di sperimentazione clinica. Decreto del Presidente della Giunta Regionale 16 novembre 2001, n. 15/R. Art. 5.2.	-	X	-

*AO=Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino

Tabella 1. Macro-aree di intervento del farmacista ospedaliero e descrizione dell'attività: attività previste dalle GCP e dal documento prodotto da SINAFO confrontate con le attività svolte presso l'SC Farmacia Ospedaliera, propedeutiche all'acquisizione del parere del CE e successive al parere del CE.

dedicato alla ricerca due aree di impiego: l'assistenza alla sperimentazione clinica e le sperimentazioni svolte in autonomia (tabella 1) (3).

Sono state identificate 10 macro-aree di intervento, di cui le ultime 4 si riferiscono alle attività propedeutiche all'acquisizione del parere del Comitato Etico (CE) e le prime 6 riguardano l'insieme delle attività necessarie alla gestione delle sperimentazioni a seguito dell'approvazione da parte del CE.

Per ciascuna di esse sono state dettagliate le attività che il farmacista ospedaliero svolge quotidianamente nell'ambito delle sperimentazioni, indicando quali tra esse sono ricomprese nelle Linee Guida per la Buona Pratica Clinica (GCP), quali nel documento prodotto da SINAFO e quali rappresentano un'attività aggiuntiva, necessaria secondo la nostra esperienza e non presenti nei sopracitati documenti (AO).

Sono state classificate le sperimentazioni interventistiche secondo un parametro di complessità del farmaco oggetto di studio (tabella 2) (4): sono state considerate di classe A quelle sperimentazioni il cui IMP (Investigational Medical Product) è un farmaco a somministrazione orale o sottocutanea e di classe B quando per gli IMPs è previsto l'allestimento presso l'Unità Farmaci Antiblastici (UFA) afferente alla S.C. Farmacia Ospedaliera della struttura. Inoltre, le sperimentazioni che prevedono l'utilizzo di forme farmaceutiche diverse o richiedono un farmacista unblinded per la gestione della randomizzazione sono state classificate in tipologia C e D, con complessità alta e molto alta, rispettivamente. La tabella 2 riporta un'analisi della complessità ed una classificazione degli studi interventistici attivi presso l'Azienda.

Tipo	Complessità	Descrizione
A	bassa	Sperimentazione con solo farmaco orale
B	media	Sperimentazione con solo farmaco infusionale
C	alta	Sperimentazione con più farmaci con forme farmaceutiche diverse
D	molto alta	Sperimentazione in doppio cieco in cui il farmacista è unblinded

Tabella 2. Tipologia di studi attivi presso l'Azienda.

Si è proceduto ad una analisi quantitativa valorizzando il tempo dedicato a ciascuna delle 10 aree di intervento descritte, correlata alla complessità di gestione dei diversi campioni sperimentali per ciascuna tipologia di studio (tabella 3).

Fasi del processo di gestione	Tipo di studio	t medio (minuti)
ATTIVITA' SUCCESSIVE AL PARERE DEL CE		
Valutazione preventiva all'apertura del centro	Studio tipo A	30
	Studio tipo B	60
	Studio tipo C	60
	Studio tipo D	60
Attività di <i>audit</i>	Studio tipo A/B/C/D	60
Ricezione IMP	Studio tipo A	10
	Studio tipo B	10
	Studio tipo C	15
	Studio tipo D	15
Conservazione e monitoraggio temperature	Studio tipo A/B/C/D	20*
Assegnazione, dispensazione, allestimento e contabilità IMP	Studio tipo A	20
	Studio tipo B	20
	Studio tipo C	40
	Studio tipo D	60
Attività di monitoraggio	Studio tipo A/B/C/D	30
ATTIVITA' PROPEDEUTICHE ALL'ACQUISIZIONE DEL PARERE DEL CE		
Supporto al clinico	Studio tipo A/B/C	180
Revisione e approvazione	Studio tipo A	15
	Studio tipo B	30
	Studio tipo C	30
	Studio tipo D	45
Coordinamento segreteria scientifica CE	Studio tipo A	30
	Studio tipo B	30
	Studio tipo C	30
	Studio tipo D	30
Membro CE	Studio tipo A	150
	Studio tipo B	
	Studio tipo C	
	Studio tipo D	
* nel caso di necessità di segnalazione di un'escursione di temperatura tale valore aumenta a 60 minuti.		

Tabella 3. Impegno temporale del farmacista coinvolto nelle sperimentazioni cliniche a settimana.

È stato inoltre valutato l'inserimento del FO come membro del Comitato Etico, attività non citata nelle fonti riportate nella prima parte di questo paragrafo, ma derivante dai "Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici" presentati dalla Legge Balduzzi (L. 189/2012). Per condurre l'analisi retrospettiva quali-quantitativa è stato utilizzato il database di monitoraggio delle sperimentazioni predisposto a partire dal 2015 e tenuto costantemente aggiornato dall'Ufficio Sperimentazioni Aziendale. E' stata effettuata un'estrazione delle sperimentazioni attive nel quinquennio 2015-2019 (grafico 1) che ha consentito di analizzare l'andamento delle nuove sottomissioni al CE al

netto degli studi ongoing, le sperimentazioni osservazionali versus quelle interventistiche, gli studi profit versus no-profit. Per gli studi interventistici è stato analizzato l'andamento percentuale per ciascuna tipologia individuata in tabella 3 nel corso degli anni per il triennio 2017-2019 (grafico 2).

Tale andamento ha permesso di calcolare dettagliatamente, per ciascuna fase del processo di gestione, il tempo medio in minuti impiegato per l'espletamento dell'attività, per ciascuna delle 4 tipologie di studio previste (A, B, C, D), e la frequenza settimanale prevista per tale attività. La media è stata calcolata su 5 eventi ed arrotondata per difetto (tabella 4).

Risultati

Dalla tabella 1 si evince come il farmacista, nel ruolo proposto, è responsabile della gestione del farmaco sperimentale in tutte le sue fasi: dalla ricezione del campione sperimentale, alla sua verifica quali-quantitativa e al suo corretto stoccaggio secondo quanto previsto dal protocollo. Il farmacista è tenuto a registrare l'arrivo e la dispensazione di tutti i campioni, garantendo sempre l'accessibilità della documentazione relativa a tutti i movimenti dei campioni sperimentali all'interno della struttura sanitaria: tutta la documentazione deve essere conservata e resa disponibile al momento di un audit da parte dello Sponsor e/o dell'Autorità Regolatoria; è inoltre responsabile dell'allestimento e del confezionamento, della randomizzazione e delle procedure di gestione degli studi clinici in doppio cieco in cui solo il farmacista al contrario del paziente e del medico, sarà a conoscenza del tipo di farmaco in trattamento ad (es. se farmaco sperimentale o placebo) e di ri-etichettatura.

Al momento della chiusura dello studio clinico, il farmacista deve occuparsi del controllo e del reso o dell'eventuale smaltimento dei farmaci sperimentali inutilizzati, garantendo la rintracciabilità dei farmaci sperimentali distrutti.

Sempre più spesso il farmacista viene coinvolto nelle fasi di stesura del protocollo, dalla pianificazione del disegno di studio alla redazione della documentazione necessaria alla sottomissione dello studio al CE, nonché nella verifica della fattibilità della sperimentazione, esaminando l'adeguatezza dei locali, del personale potenzialmente coinvolto e delle risorse a disposizione. Nel caso di protocollo di uso terapeutico/expanded access, è indispensabile la valutazione della sussistenza dei requisiti autorizzativi necessari per l'approvazione.

L'esperienza che stiamo conducendo suggerisce un ruolo a tutto tondo che riprende le Linee Guida per la Buona Pratica Clinica GCP-ICH E6(R2) ed il documento prodotto da SiNaFO ma propone in aggiunta attività che non sono presenti nei due documenti di partenza.

La tabella 3 descrive l'impegno temporale dedicato a ciascuna macro-area del processo di gestione dell'attività di sperimentazione clinica in farmacia, che il farmacista svolge

quotidianamente sia propedeuticamente all'acquisizione del parere del CE, che in fase successiva all'approvazione.

Il ruolo del Farmacista Ospedaliero membro del Comitato Etico.

Il Decreto del Ministero della Salute 8 febbraio 2013 (Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici), scaturito dalle previsioni della cosiddetta Legge Balduzzi (L. 189/2012), che imponeva la riorganizzazione della rete dei comitati etici, all'art. 2 annovera, fra le figure essenziali per un Comitato Etico, anche un farmacista del SSN che inoltre spesso può candidarsi alla funzione di esperto di dispositivi medici.

L'Azienda ha un farmacista inserito all'interno del CE di competenza dal 2015, che alternativamente ha assolto la funzione di farmacista del SSN, coinvolto nella valutazione di studi clinici farmacologici, di usi terapeutici nominali e come esperto di dispositivi medici.

La presenza all'interno del CE del farmacista che collabora con l'Ufficio Sperimentazioni Aziendale (USA) e gestisce le sperimentazioni cliniche aziendali, consente un notevole efficientamento soprattutto della fase propedeutica alla sottomissione di uno studio clinico al parere del CE, individuando ed agendo su eventuali punti critici, fornendo precisazioni, accelerando i tempi dedicati alla parte documentale e regolatoria, di fatto risultando intermediario tra il Principal Investigator, l'Azienda ed il CE.

In merito agli studi con i dispositivi medici, di cui è attualmente meno precisa la regolamentazione, sono numerosi gli esempi di utilizzo di DM innovativi o di prima introduzione nella pratica clinica aziendale nel contesto di studi clinici osservazionali – registri – o sperimentali.

Un protocollo regionale cui ha partecipato attivamente la nostra azienda nella stesura dello stesso ha definito e circoscritto l'utilizzo della tecnologia robotica in ambito ortopedico (protesizzazione di anca e ginocchio) al fine di raccogliere dati non solo sull'efficacia, randomizzando i due sistemi robotizzati/navigazione assistita attualmente disponibili in commercio e la tecnica chirurgica standard, ma anche sulla sostenibilità economica locale.

Un ulteriore esempio è l'elaborazione di un protocollo di studio aziendale in forma di registro che ha raccolto i dati di utilizzo nel corso di un anno di un innovativo DM dedicato alla rivascolarizzazione cardiaca, con l'obiettivo secondario di proseguire il follow-up fino a 5 anni dopo l'intervento cardiocirurgico.

Dal grafico 1 si evince che dal 2015 al 2019 il numero delle sperimentazioni cliniche sottomesse al CEI è aumentato in valore assoluto del 120,69%. Un particolare incremento è rappresentato dagli studi interventistici, profit e no-profit.

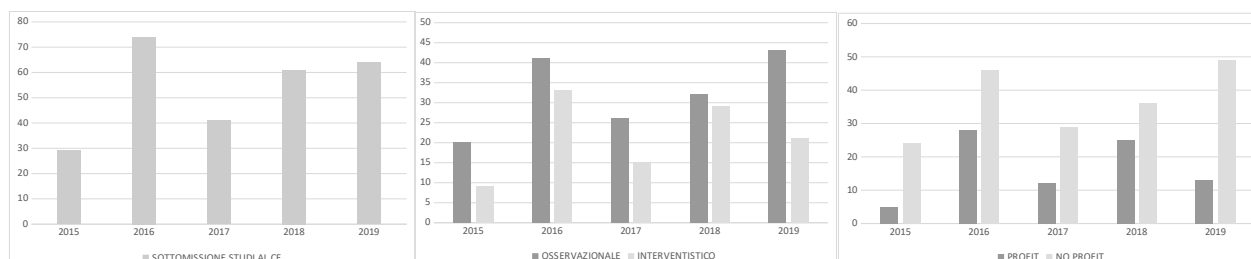


Grafico 1. Andamento delle sottomissioni al CE (sinistra); andamento degli studi interventistici (centro); andamento degli studi profit e no-profit (destra).

Nel 2017 le sperimentazioni non osservazionali risultavano essere, dalla tipologia A alla tipologia C, rispettivamente del 33%, 42%, 25%. Non vi erano studi attivi di tipologia D. Nel 2018, tale andamento si è spostato leggermente a favore dei trials di tipologia D, per poi aumentare ancora nel 2019. In particolare, da gennaio 2017 a dicembre 2019, si osservano un aumento del 15% delle sperimentazioni interventistiche di tipo A ed un ulteriore aumento dei clinical trials di tipologia C e D, i quali vedono maggiormente coinvolto il farmacista nell'attività di gestione e monitoraggio dell'IMP in studio (grafico 2).

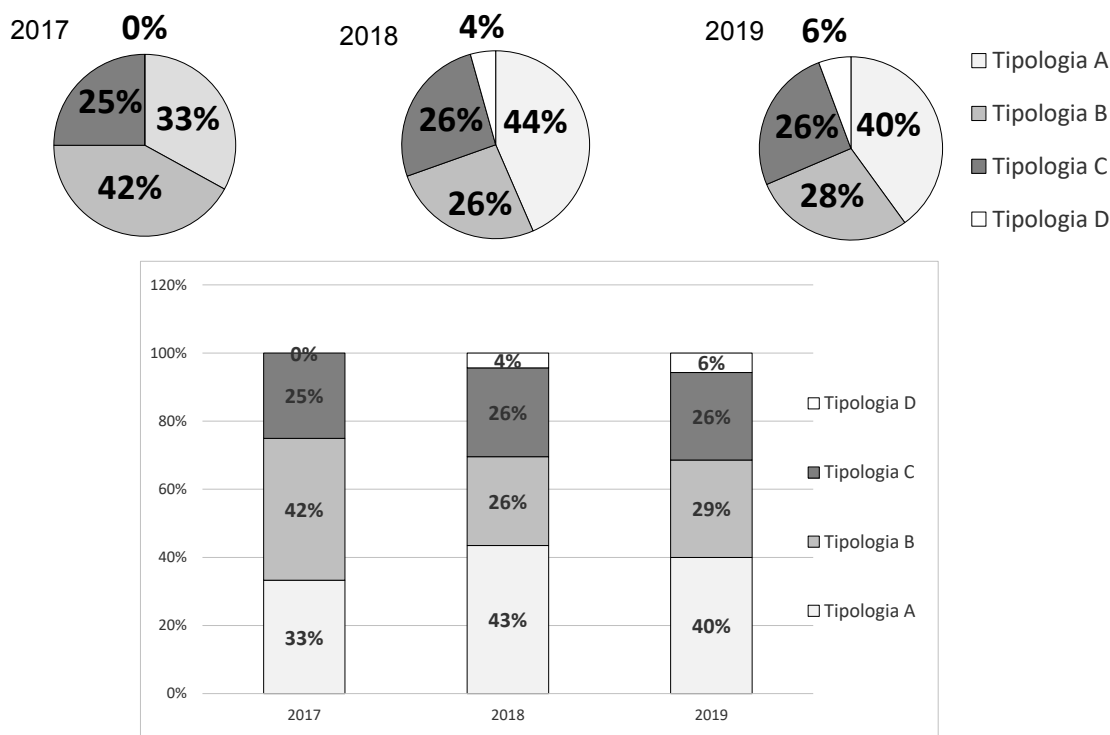


Grafico 2. Andamento percentuale per il 2017, 2018 e 2019 (sopra) e complessivamente nel triennio 2017-2019 (sotto) della tipologia di studi interventistici.

Considerando l'attività delle sperimentazioni ongoing dell'anno 2019 e sulla base delle tempistiche previste per lo svolgimento delle singole attività descritte nella tabella 2, l'impegno temporale complessivo è risultato essere di 21,4 ore a settimana (tabella 4).

Si evidenzia che nel caso in cui ci sia la necessità di segnalare un'escursione di temperatura, il tempo dedicato all'attività "Conservazione e monitoraggio temperature" aumenterà da 20 a 60 minuti per caso singolo. Di conseguenza, l'impegno temporale complessivo settimanale aumenterà da 21,4 a 21,7 ore.

In aggiunta, 5 ore a settimana sono risultate essere l'impegno complessivo settimanale del Farmacista Ospedaliero inserito all'interno di un Comitato Etico. Tale dato è stato considerato separato in quanto si tratta di un'attività che, in parte, viene svolta al di fuori della farmacia.

Fasi del processo di gestione	Tipo di studio	t medio (minuti)	Frequenza (n°eventi/settimana)	minuti totali/settimana (t*frequenza)	ORE/settimana	
ATTIVITA' SUCCESSIVE AL PARERE DEL CE						
Valutazione preventiva all'apertura del centro	Studio tipo A	30	0,25	52,5	21,04*	
	Studio tipo B	60	0,25			
	Studio tipo C	60	0,25			
	Studio tipo D	60	0,25			
Attività di audit	Studio tipo A/B/C/D	60	3	180		
Ricezione IMP	Studio tipo A	10	2	60		
	Studio tipo B	10	1			
	Studio tipo C	15	1			
	Studio tipo D	15	1			
Conservazione e monitoraggio temperature	Studio tipo A/B/C/D	20*	1*	20*		
Assegnazione, dispensazione, allestimento e contabilità IMP	Studio tipo A	20	4	560		
	Studio tipo B	20	4			
	Studio tipo C	40	4			
	Studio tipo D	60	4			
Attività di monitoraggio	Studio tipo A/B/C/D	30	1	30		
ATTIVITA' PROPEDEUTICHE ALL'ACQUISIZIONE DEL PARERE DEL CE						
Supporto al clinico	Studio tipo A/B/C	180	0,5	90		
Revisione e approvazione	Studio tipo A	15	1	120		
	Studio tipo B	30	1			
	Studio tipo C	30	1			
	Studio tipo D	45	1			
Coordinamento segreteria scientifica CE	Studio tipo A	30	2	150		
	Studio tipo B	30	1			
	Studio tipo C	30	1			
	Studio tipo D	30	1			
Membro CE	Studio tipo A	150	2	300	5	
	Studio tipo B					
	Studio tipo C					
	Studio tipo D					
* nel caso di necessità di segnalazione di un'escursione di temperatura tale valore aumenta a 60 minuti con 21.70 ore totali a settimana						

* nel caso di necessità di segnalazione di un'escursione di temperatura tale valore aumenta a 60 minuti con 21,70 ore totali a settimana.

Tabella 4. Impegno temporale complessivo del FO dedicato a ciascuna macro-area del processo di gestione dell'attività di sperimentazione clinica in farmacia.

Conclusione

È di tutta evidenza come l'istituzione nel 2015 dell'Ufficio Sperimentazioni Cliniche abbia determinato non solo un aumento del numero delle sperimentazioni ma anche un ampliamento delle figure coinvolte e dei relativi compiti e funzioni.

Il disegno, il coordinamento e l'analisi di un trial clinico, nell'ottica di una solida politica

di ricerca, non possono che avvalersi del coinvolgimento di un team multidisciplinare che vede la partecipazione del Principal Investigator (PI), farmacisti, data managers, infermieri, clinical research associate (CRA) ed di altri sperimentatori (Sub Investigator). I centri impegnati nella conduzione di Randomized Clinical Trials (RCTs) necessitano di una compatta base di supporto che vede offrire al Farmacista Ospedaliero un ampio spazio di azione che cresce proporzionalmente al numero di sperimentazioni cliniche in corso.

In questo contesto il FO è un attore strategico fortemente coinvolto ed apprezzato per le proprie competenze professionali, in grado di incidere positivamente sulla qualità dello studio, dalla gestione logistica fino al coinvolgimento nella realizzazione di protocolli sperimentali per il miglioramento della pratica clinica, con un approccio virtuoso e predittivo delle terapie che verranno erogate e allestite in laboratorio. Tuttavia, troppo spesso la mancanza all'interno della Farmacia Ospedaliera di una figura professionale dedicata in questo ambito porta a svolgere queste mansioni nei ritagli di tempo oppure addirittura fuori dall'orario di servizio.

I risultati quali-quantitativi ottenuti da questa analisi sono di grande conforto, nella prospettiva di poter ambire nel futuro ad un ruolo istituzionale per il Farmacista Ospedaliero coinvolto nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, con un auspicabile potenziamento degli organici delle Farmacie Ospedaliere.

Implementazioni future

Uno degli obiettivi aziendali è quello di aumentare il numero di sperimentazioni no profit dedicate al miglioramento della pratica clinica, rispondendo a quesiti orfani di ricerca dedicata, quantomeno sponsorizzata, anche alla luce delle innovazioni introdotte dal Decreto Legislativo n. 42 del 14/05/2019 "Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano, ai sensi dell'articolo 1, commi 1 e 2, della legge 11 gennaio 2018, n. 3."

Lo stesso Decreto sopracitato impone un salto di qualità a livello delle singole realtà di ricerca pubbliche, di fatto rendendo obbligatoria la presenza sul portale informatico istituzionale di una sezione appositamente dedicata alla trasparenza che contempli anche i finanziamenti ricevuti.

Infine, nel rispetto della normativa vigente in materia di protezione dei dati personali e della necessità di gestire i dati provenienti dalle sperimentazioni cliniche no profit nel modo più accurato ed affidabile possibile, è in fase di adozione un programma informatico dedicato, comune a tutte le strutture di ricerca presenti all'interno dell'Azienda, di fatto superando la necessità di creare e gestire database in locale.

Anche in questi ambiti il Farmacista Ospedaliero potrà giocare un ruolo importante ampliando di fatto le aree di intervento attualmente contemplate.

Bibliografia

1. Marengo C. et al. Investire nella ricerca clinica: un'opportunità per l'accessibilità, la sostenibilità e l'eccellenza delle cure. L'esperienza dell'A.O. Mauriziano di Torino. Sanità 4.0. 2019.
2. Marella C. et al. Il ruolo del farmacista nella sperimentazione clinica alla luce del Regolamento Europeo 536/2014. Bollettino SIFO;65(2):151-155. 2019.
3. Di Turi R. Console G et al., Criteri generali per la definizione di standard della dirigenza farmaceutica ospedaliera e territoriale del S.S.N. SiNaFO. 2017.
4. Varazi A. et al. Il valore del farmacista ospedaliero nella conduzione delle sperimentazioni cliniche nell'Azienda Ospedaliera Santa Maria di Terni: una proposta di tariffazione della sua attività. Bollettino SIFO; 65(1):2-9. 2019.
5. Regolamento Europeo 536/2014. GUE L 158/5.

Conflitti di interessi dichiarati: nessuno