- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.238.20 Sun, 28 Apr 2024, 17:37:45

Alessandra Maestro,[1] Francesca Rovere,[1] Chiara Volpato,[1] Anna Arbo,[1] Davide Zanon[1,2]
[1]Struttura complessa Farmacia e Farmacologia clinica IRCCS materno infantile Burlo Garofolo, Trieste
[2]Area Galenica Clinica SIFO

La galenica nella sperimentazione clinica

Nella sperimentazione clinica dei medicinali, il farmacista ospedaliero ha un ruolo attivo perché viene coinvolto nell'ideazione, allestimento e preparazione di farmaci galenici sperimentali, per la realizzazione di studi clinici spontanei o sponsorizzati, anche multicentrici, soprattutto se opera presso istituti di ricerca, come gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), che abbiano come mission istituzionale la valorizzazione della ricerca scientifica.
Il farmacista ospedaliero partecipa a diverse attività che riguardano la sperimentazione clinica dei farmaci, tra cui:

- la preparazione galenica del farmaco sperimentale e/o del placebo;
- l'allestimento delle dosi personalizzate dei farmaci forniti dagli sponsor o promotori;
- la randomizzazione e l'allestimento del cieco;
- la gestione logistica del farmaco sperimentale (ricevimento, conservazione, reso al fornitore, smaltimento degli scaduti...);
- la gestione contabile del farmaco sperimentale (registro carico/scarico, compilazione del Pharmacy File).
- Le linee guida di Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice, GCP), introdotte in Italia con il D.M. 15 luglio 1997 "Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di Buona Pratica Clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali", fanno un chiaro riferimento alle funzioni del farmacista negli studi clinici con farmaci:
- par. 4.6.2 Nei casi in cui sia consentito/richiesto, lo sperimentatore/istituzione può/deve delegare alcuni o tutti i compiti dello sperimentatore/istituzione per la affidabilità del/i prodotto/i in studio nella/e sede/i dello studio ad un farmacista o ad un'altra persona competente che sia sottoposto alla supervisione dello sperimentatore/istituzione.
- par. 4.6.3 Lo sperimentatore/istituzione e/o il farmacista od 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 ed i numeri del/dei prodotto/i in esame, (e se il caso) il numero assegnato ai soggetti dello studio.

Il farmacista deve garantire la tracciabilità documentale del farmaco sperimentale (modalità di ricezione, distribuzione, restituzione, distruzione), la sua corretta conservazione, l'effettuazione di operazioni sul farmaco sperimentale nei casi consentiti dalla norma (confezionamento, etichettatura, mascheramento, etc.).
A tale scopo, infatti, in farmacia deve essere creato e conservato un archivio specifico (Pharmacy File) contenente la documentazione relativa ad ogni studio clinico. Il Pharmacy File deve contenere, tra l'altro, il protocollo chiaro e dettagliato dello studio e il registro di movimentazione dei campioni, la lista di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.238.20 Sun, 28 Apr 2024, 17:37:45

randomizzazione e tutta la documentazione che descriva il medicinale e la sua preparazione.
Le sperimentazioni cliniche devono essere progettate e condotte secondo i Principi di Buona Pratica Clinica (GCP) e i loro esiti, positivi o negativi, devono essere resi noti come confermato dalla recente revisione della dichiarazione di Helsinki (2013): i prodotti in sperimentazione devono essere preparati, gestiti e conservati nel rispetto delle norme di buona fabbricazione applicabili e devono essere impiegati in accordo a quanto prescritto nel protocollo approvato da un Comitato Etico.
L'allestimento e la produzione di campioni sperimentali da parte del farmacista in ospedale è consentita nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione dei Medicinali (NBP) della FUI XII Ed. e delle Good Manufacturing Practice (Good Manufacturing Practices, GMP, ovvero i principi per la produzione, controllo e distribuzione di farmaci secondo linee guida internazionali).
Per sperimentazioni cliniche a fini non industriali (D.M. 17 dicembre 2004) le farmacie delle strutture ospedaliere pubbliche o ad esse equiparate, nonché Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, sono autorizzate, ai sensi del D.M n. 200 del 6 novembre 2007, alla produzione di medicinali sperimentali, con esclusione di medicinali per terapia genica, cellulare o contenenti organismi geneticamente modificati.
Nell'allestimento dei farmaci sperimentali, il farmacista deve tener presente che, in base all'art 33 del precedente Decreto, si definisce "medicinale sperimentale":

1. 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 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 o comunque utilizzati come controllo;
2. i medicinali non oggetto dello studio sperimentale, ma comunque utilizzati nell'ambito di una sperimentazione, quando essi non siano autorizzati al commercio in Italia o siano autorizzati ma utilizzati in maniera difforme all'autorizzazione.

E quindi, si prevede la produzione di medicinali sperimentali per le farmacie ospedaliere purché vengano rispettate alcune condizioni:

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'articolo 13, commi 3, lettera a), e 4, escluso il secondo periodo, del Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211, ovvero si assuma la responsabilità di vigilare affinché ogni lotto di medicinali sia stato prodotto e controllato secondo i requisiti di buona pratica di fabbricazione dei medicinali di uso umano stabiliti dalla normativa comunitaria. Per la valutazione dei prodotti ai fini del rilascio dei lotti è necessario attenersi a quanto stabilito dall'allegato 13 alle Norme di Buona Fabbricazione europee (GMP Annex 13);
b. i medicinali siano utilizzati esclusivamente per sperimentazioni non a fini industriali;
c. i 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;

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.238.20 Sun, 28 Apr 2024, 17:37:45

d. i 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.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) può disporre l'effettuazione di ispezioni di cui all'art. 15 del Decreto Legislativo n. 211 del 24 giugno 2003, al fine di verificare il possesso e il mantenimento di tali requisiti. Nel caso in cui la farmacia non possegga uno o più dei suddetti requisiti, l'AIFA sospende l'autorizzazione per un periodo da 6 mesi a 12 mesi, fatta salva la necessità di conformarsi ai richiamati requisiti.
Anche la produzione ospedaliera deve attenersi alle prescrizioni relative ai controlli di qualità sul prodotto finito previsti dal Decreto Legislativo n. 219, del 24 aprile 2006. Per il controllo finale sul prodotto finito, prima della distribuzione per sperimentazione clinica, è necessario che il sistema di controllo di qualità verifichi l'intero iter produttivo valutando non solo gli esiti delle analisi finali sui campioni finiti, ma anche le condizioni di produzione, i controlli registrati nelle fasi critiche del processo, la conformità del prodotto alle specifiche e l'idoneità del confezionamento primario e secondario.
Quindi, anche quando si parla di una farmacia ospedaliera dedicata alla produzione di medicinali sperimentali, è necessario che per tutte le operazioni di fabbricazione sia garantito un sistema di qualità altamente efficiente. Poiché l'eticità della sperimentazione clinica richiede la riproducibilità dei dati raccolti, la qualità del prodotto farmaceutico è imprescindibile: la produzione deve essere eseguita da personale competente, secondo procedure definite e riproducibili, con attrezzature garantite ed in locali adeguati.
All'interno di una farmacia ospedaliera, tuttavia, tali procedure comportano una diversa complessità operativa rispetto ai prodotti industriali, soprattutto per l'esiguità della produzione che si accompagna però alla multidisciplinarietà degli studi, per la necessità di definire processi standardizzati di produzione anche su piccoli lotti, per la notevole varietà dei disegni degli studi con modelli diversi di mascheramento del cieco, ecc. Pertanto, il farmacista che si occupa di produzione galenica sperimentale si trova ad affrontare aspetti metodologici ed organizzativi mirati a definire una programmazione accurata delle campagne di produzione, al fine di garantire una produzione costante di qualità ed adeguata ai protocolli di studio cui è destinata.
Sono di fondamentale importanza gli studi di fattibilità per individuare la forma farmaceutica adeguata, piuttosto che la palatabilità, oppure per confezionare prodotti che possano essere somministrati agevolmente pur garantendo il mascheramento del cieco. Non solo, talvolta è necessario eseguire studi di stabilità per garantire la validità del prodotto nel tempo, affinché sia assicurata la fornitura per l'intera durata della sperimentazione clinica.
Nel percorso di progettazione di una sperimentazione clinica con farmaci, che richieda l'allestimento di preparazioni galeniche, già in fase preliminare, il medico deve avvalersi del supporto del farmacista ospedaliero per la definizione della forma farmaceutica, del dosaggio, della posologia ecc. in funzione della tipologia e della numerosità del campione di pazienti cui è destinato il medicinale. È competenza del farmacista svolgere un'attenta analisi della letteratura o realizzare adeguati studi di formulazione e/o stabilità per individuare la forma farmaceutica, la stabilità nel tempo, la palatabilità e tutte le altre caratteristiche farmaceutiche ottimali della preparazione.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.238.20 Sun, 28 Apr 2024, 17:37:45

Ai sensi dell'articolo 13, comma 1, del Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211, nella preparazione di galenici sperimentali, come già precisato, il farmacista lavora nel rispetto dell'Annex 13 delle GMP, che richiama i requisiti comunitari per la produzione, l'allestimento e la rietichettatura di prodotti ad uso sperimentale. Sia la fabbricazione totale che quella parziale dei medicinali sperimentali, nonché le varie operazioni di divisione, di confezionamento, di presentazione e di stoccaggio devono avvenire secondo precise istruzioni scritte e dettagliate che vanno inserite nel dossier del farmaco sperimentale, il quale deve essere disponibile presso il sito di fabbricazione, ovvero, anche presso le farmacie ospedaliere.
Le procedure di confezionamento ed etichettatura dei medicinali in fase di sperimentazione fanno parte della fase di produzione e possono essere particolarmente complesse, qualora la sperimentazione abbia un disegno "in cieco" o addirittura double-dumming. L'attuazione di specifiche modalità operative, come la riconciliazione delle etichette o le verifiche in corso di processo, può garantire l'esito positivo del processo di etichettatura.
L'etichettatura deve rispettare i requisiti della Direttiva 2003/94/CE e deve essere completa di tutte le informazioni richieste relativamente alla produzione, al contenuto, al destinatario e alle modalità di conservazione e di utilizzazione. Se è presente un confezionamento secondario, si possono ridurre le informazioni da riportare sul confezionamento primario, purché il medicinale si trovi all'interno di un confezionamento primario destinato a rimanere insieme con il confezionamento secondario che riporta tutte le informazioni (Annex 13) fino all'utilizzazione finale.
Le matrici delle etichette del farmaco sperimentale devono essere impostate già nella fase iniziale di produzione documentale ed allegate alla documentazione da presentare al Comitato Etico Coordinatore per la richiesta di autorizzazione allo svolgimento dello studio (CTA form).
Il confezionamento primario e secondario devono assicurare che il medicinale sperimentale si conservi in buone condizioni durante il trasporto e lo stoccaggio fino all'utilizzazione finale, e garantire la riconoscibilità di qualsiasi apertura o manomissione della confezione non autorizzate.
Il farmacista deve valutare le modalità di conservazione del farmaco affinché possano essere rispettate dapprima in farmacia e successivamente presso i reparti, consentendo il rispetto del protocollo di studio.
Una volta definite le caratteristiche del prodotto, si redige un protocollo di produzione galenica per realizzare in modo riproducibile uno o più lotti di medicinale. Tutte le fasi devono essere descritte e la matrice delle etichette deve essere generata in modo univoco e completo.
Per ogni preparazione la documentazione è redatta puntualmente e registrata in forma elettronica e cartacea, in due distinti archivi in ordine cronologico e contestualmente alla produzione. Lo stoccaggio avviene in farmacia in zona dedicata ai farmaci in sperimentazione clinica e registrata sul registro movimentazione farmaci in sperimentazione clinica (Pharmacy File).
La consegna dei prodotti è registrata nel Pharrmacy File e nell'archivio informatizzato del laboratorio galenico, registrando sia i numeri di lotto di produzione che i numeri di randomizzazione associati alle preparazioni.
La movimentazione del farmaco sperimentale durante la conduzione dello studio tra la farmacia e la struttura, dove viene somministrato, avviene sotto la responsabilità del farmacista e del medico sperimentatore ed è sempre documentata per iscritto con specifica modulistica. Una volta consegnato al reparto, il farmaco sperimentale deve essere conservato separatamente dagli altri farmaci e sotto la diretta responsabilità dello sperimentatore stesso.
La produzione e la consegna avvengono comunque secondo un calendario stabilito in sede di definizione del protocollo dello studio che prevede

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.238.20 Sun, 28 Apr 2024, 17:37:45

generalmente che la preparazione galenica possa essere programmata in funzione della frequenza di arruolamento dei pazienti.
A fine studio, è importante il processo di riconciliazione: i contenitori dei farmaci in sperimentazione clinica devono essere sempre restituiti alla farmacia, sia vuoti che parzialmente utilizzati o non utilizzati. La farmacia conteggia i contenitori, registrandone la restituzione nel Pharmacy File per quantificare l'aderenza allo studio.
La distruzione del farmaco sperimentale avviene in base alla normativa Eudralex Vol. 4 - GMP- Annex 13 e viene registrata con una dichiarazione di avvenuta distruzione che riporta la data e l'elenco di quanto distrutto. Tale documento viene archiviato nel Pharmacy File.
Poiché la normativa vigente prevede che la documentazione relativa allo studio clinico venga conservata per un periodo di almeno 7 anni dopo il termine della sperimentazione, anche i documenti relativi alla produzione galenica dei farmaci sperimentali vengono archiviati con la stessa tempistica di conservazione, in modo tale da essere facilmente consultabili anche dalle Autorità competenti qualora queste li richiedano (art. 18 Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 200).
L'allestimento di medicinali sperimentali nel laboratorio della farmacia ospedaliera rappresenta un'attività peculiare ad elevato contenuto professionale. Per tale motivo, è importante che il farmacista ospedaliero acquisisca una formazione mirata e completa in grado da rispondere in modo esauriente alle richieste cliniche. Spesso i pazienti che vengono arruolati in una sperimentazione clinica appartengono a categorie particolari, che presuppongono una buona padronanza della tecnologia di formulazione farmaceutica che permette al farmacista di confezionare un prodotto adeguato.
L'autorizzazione alla produzione galenica di farmaci sperimentali per le farmacie ospedaliere è rilasciata dall'AIFA. In questo contesto, appare evidente quanto sia importante la garanzia della qualità del prodotto allestito, che non può prescindere da un'organizzazione basata su rigorose procedure documentate di tutte le fasi del processo di produzione.
Queste sfide esigono la professionalità di personale con una conoscenza approfondita e un'alta formazione nell'applicazione delle GMP per la sperimentazione dei medicinali.
In un momento storico di difficoltà per la ricerca clinica indipendente nel nostro Paese, la possibilità di progettare e formulare medicinali galenici per le sperimentazioni cliniche nelle farmacie ospedaliere apre un ampio orizzonte di sviluppo professionale e clinico, che dovrebbe essere incoraggiato al fine di sfruttare in modo concreto ed ottimale le risorse economiche di cui oggi disponiamo.

RIFERIMENTI NORMATIVI

1. Decreto Ministeriale 15-07-1997 "Recepimento delle linee guida dell'U.E. di Buona Pratica Clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali".
2. EudraLex - Volume 4 Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines.
3. Decreto Legislativo 211 del 24 Giugno 2003 (recepimento Dir. 2001/20/CE),
4. Decreto Legislativo 219 del 24 Aprile 2006 (recepimento Dir. 2001/83 e Dir. 2003/94/CE),
5. Decreto Legislativo 200 del 6 Novembre 2007 (recepimento Dir.2005/28/CE),
6. Decreto Ministeriale 17 dicembre 2004 Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria).
7. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 13 Investigational Medicinal Product.
8. Dichiarazione di Helsinki, ottobre 2013.