

# **Documento tecnico sul ruolo del Farmacologo clinico nel Sistema Sanitario Nazionale**

## **1. Il Farmacologo Clinico: quali sono le esperienze internazionali e lo stato in Italia?**

Il ruolo della Farmacologia Clinica, per la prima volta definito dal WHO nel 1970, può essere sintetizzato nello svolgimento delle seguenti funzioni:

- promuovere un uso più sicuro, efficace ed appropriato dei farmaci;
- migliorare l'assistenza al paziente fornendo alla clinica i seguenti servizi:
  - informazioni su meccanismo di azione, farmacocinetica e farmacodinamica dei farmaci;
  - monitoraggio terapeutico delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci (TDM);
  - analisi farmacogenetiche;
  - analisi tossicologiche;
  - farmacovigilanza e farmaco-epidemiologia;
  - consulenza nel disegno di sperimentazioni cliniche
  - partecipazione a commissioni per la definizione dei prontuari terapeutici.
  - Partecipazione alla stesura di Linee Guida farmacologiche e Raccomandazioni.

Storicamente la Farmacologia Clinica nasce come disciplina universitaria, trovando di conseguenza una collocazione all'interno dei Dipartimenti Universitari, non sempre collegati a strutture sanitarie. Secondo quanto riportato da IUPHAR, il modello organizzativo più adatto alla presenza di una struttura dedicata di Farmacologia Clinica può essere rappresentato dalle Aziende Ospedaliero-Universitarie (AOU), all'interno delle quali l'Unità Operativa Complessa (UOC) di Farmacologia Clinica può rispondere a tre principali funzioni: assistenza sanitaria, formazione e ricerca.

In Europa sono presenti esperienze di successo relative alla presenza di UOC Farmacologia Clinica all'interno di strutture sanitarie. In UK, Spagna e Germania, Unità Operative di Farmacologia Clinica con competenze assistenziali e di farmacovigilanza sono presenti nella maggior parte degli ospedali di grandi dimensioni. In Francia le strutture di Farmacologia Clinica assistono ampi bacini di utenza territoriali, svolgendo un ruolo di raccolta e analisi dei dati sui farmaci e stesura di linee guida per il Sistema Sanitario. In UK i Farmacologi Clinici contribuiscono attivamente all'operatività del Committee on Safety of Medicines, allo Yellow Card Scheme e si interfacciano con il National Institute for Health and Care Excellence (NICE). In Danimarca la specializzazione in Farmacologia Clinica, oltre ad essere un requisito per incarichi all'interno di comitati di esperti, è strutturata nel Sistema Sanitario con la finalità principale di promuovere un uso razionale, sostenibile e sicuro dei farmaci, fornendo altresì supporto ai medici specialisti, sia a livello ospedaliero che ambulatoriale,

nella scelta prescrittiva più appropriata. Infine, la figura del Farmacologo Clinico è presente in diverse realtà europee nei centri antiveleno e nei servizi per le tossicodipendenze.

A livello italiano la presenza delle UOC Farmacologia Clinica all'interno delle AOU è piuttosto limitata sebbene i servizi che possono offrire siano di grande utilità, e questo può valere anche nell'ambito di grosse strutture ospedaliere non universitarie, nelle AA.SS.LL e negli IRCCS . Infatti, sono da annoverare tra queste funzioni: monitoraggio terapeutico dei farmaci, farmacogenetica e farmacovigilanza, partecipazione nello staff di centri clinici di fase I, segreteria scientifica di Comitati Etici Territoriali e Clinical Trial Office (CTO), con funzioni di consulenza nel disegno di studi clinici e rilascio della fattibilità locale da parte delle direzioni sanitarie.

Il **monitoraggio terapeutico dei farmaci** e la **farmacogenetica** sono attività di supporto fondamentali alla corretta interpretazione dei meccanismi patogenetici alla base delle **reazioni avverse ai farmaci**; per questo motivo l'integrazione tra attività di laboratorio e farmacovigilanza costituisce un ulteriore elemento di forza a favore della presenza delle UOC Farmacologia Clinica al fine di garantire un utilizzo appropriato e sicuro dei farmaci. Come è noto, la farmacovigilanza è definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come "la scienza atta alla rilevazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi o di qualsiasi altro evento correlato al farmaco", e consta nel monitoraggio della sicurezza di tutti i farmaci, inclusi "herbal medicines", le terapie tradizionali, i vaccini ed i prodotti di origine biologica/biotecnologica. Il ruolo e le attività svolte dalla Farmacovigilanza assumono un valore cruciale nell'ambito della salute pubblica in quanto le reazioni avverse ai farmaci (ADRs) rappresentano una delle principali cause di mortalità. È stato stimato che circa il 5% di tutti i ricoveri ospedalieri sono causati da ADRs, che il 10% dei pazienti ospedalizzati presenta almeno una ADR durante il ricovero. Si consideri che le ADRs causano 197.000 decessi ogni anno fra i paesi dell'Unione Europea. In tale contesto, il Farmacologo Clinico, grazie alle sue conoscenze in ambito clinico ed in materia di farmacologia e farmacoepidemiologia, rappresenta un valido supporto nel riconoscimento della condizione iatrogena nonché nella sua gestione più corretta e con ottimizzazione delle risorse sanitarie, con una riduzione importante dei costi del Servizio Sanitario Nazionale.

## **2. Quali devono essere i requisiti che caratterizzano il Farmacologo Clinico?**

Il ruolo di Farmacologo Clinico potrà essere svolto in presenza dei seguenti requisiti:

- 1) Laurea specialistica e magistrale, vecchio o nuovo ordinamento, in Medicina e Chirurgia, Scienze biologiche, Biotecnologie Mediche e Farmaceutiche, Farmacia, Chimica e Tecnologia Farmaceutiche;
- 2) Diploma di Specializzazione in Farmacologia e Tossicologia Clinica, o discipline affini ed equipollenti;
- 3) esercizio continuativo e comprovata esperienza nelle attività e nelle responsabilità del ruolo come di seguito definito.

### **3. Quali sono le attività, responsabilità e competenze tecniche comuni al Farmacologo Clinico medico e non medico?**

Relativamente ai ruoli ed alle responsabilità previste per la figura del Farmacologo Clinico rientrano le seguenti attività:

- 1) consulenza farmacologica sugli schemi terapeutici e sulle interazioni tra farmaci, specialmente nei pazienti sottoposti a terapie multi-farmacologiche e in condizioni di comorbilità;
- 2) refertazione di analisi TDM e farmacogenetiche per la prevenzione delle tossicità e dei fallimenti terapeutici;
- 3) partecipazione alle attività di Comitati Etici Territoriali e CTO;
- 4) collaborazione alle attività di farmacovigilanza dei Responsabili Locali di Farmacovigilanza (RLFV), prevalentemente Farmacisti Ospedalieri, ed implementazione di attività complementari in accordo alla procedura operativa AIFA per i Centri Regionali di Farmacovigilanza quali controllo delle schede di segnalazione inserite in Rete Nazionale di Farmacovigilanza, valutazione del causality assessment, e informazione di ritorno al segnalatore (feedback). Predisposizione, partecipazione e coordinamento di progetti di farmacovigilanza attiva a livello regionale e nazionale in stretta collaborazione con AIFA;
- 5) partecipazione a tavoli tecnici (commissioni di prontuario terapeutico regionale ed ospedaliero).

Il bagaglio culturale necessario per ricoprire il ruolo di Farmacologo Clinico all'interno di Aziende Ospedaliere, deve essere adeguato ad assicurare:

- 1) competenze di farmacocinetica, farmacodinamica e farmacogenetica;
- 2) competenze di tecniche cromatografiche e immunometriche e di biologia molecolare per l'analisi e interpretazione, rispettivamente, dei dati TDM e di test farmacogenetici;

- 3) analisi ed interpretazione dei dati di farmacovigilanza, valutazione del nesso di causalità tra assunzione di farmaci e insorgenza di eventi avversi; valutazione dei segnali di sicurezza; il tutto finalizzato a garantire un utilizzo appropriato e sicuro dei farmaci;
- 4) competenze di tossicodinamica e tossicocinetica per l'interpretazione degli effetti tossicologici di farmaci;
- 5) competenze scientifiche e normative sulla sperimentazione Clinica dei farmaci per la partecipazione nei Comitati Etici Territoriali e nei Clinical Trial Offices (CTO).

#### **4. Quali sono le attività, responsabilità e competenze tecniche specifiche del Farmacologo Clinico medico?**

Relativamente ai ruoli e alle responsabilità previste per la figura del Farmacologo Clinico medico rientrano le seguenti attività:

- 1) gestione del rischio clinico collegato a terapie farmacologiche ed impostazione di protocolli diagnostico-terapeutici assistenziali in accordo con il clinico;
- 2) partecipazione agli studi di fase I;
- 3) impostazione di interventi terapeutici nelle intossicazioni, farmacodipendenze ed emergenze farmaco-tossicologiche, primariamente condotte presso i Servizi per le Tossicodipendenza (SERT) e presso i Centri antiveleno presenti nell'ambito di strutture ospedaliere pubbliche.

Il bagaglio culturale necessario per ricoprire il ruolo di Farmacologo Clinico all'interno di Aziende Ospedaliere, deve essere adeguato ad assicurare estese competenze di:

- 1) fisiopatologia clinica per l'impostazione dei regimi terapeutici appropriati;
- 2) riconoscimento ed inquadramento delle reazioni avverse a farmaci (diagnosi di condizione iatrogena);
- 3) interventi farmaco-terapeutici per il trattamento delle reazioni avverse a farmaci e revisione/impostazione del piano terapeutico alternativo;
- 4) impostazione di regimi terapeutici per le situazioni cliniche connesse con intossicazioni acute e croniche nelle farmacodipendenze e nelle emergenze farmaco-tossicologiche.

#### **5) Quali sono le funzioni e l'organizzazione interna di una UOC Farmacologia Clinica e in quale Dipartimento ospedaliero è collocata?**

Le funzioni caratterizzanti di una UOC Farmacologia Clinica sono le seguenti:

- 1) **Monitoraggio terapeutico dei farmaci**
- 2) **Farmacogenetica**
- 3) **Farmacovigilanza**
- 4) **Sperimentazione clinica**

La UOC Farmacologia Clinica è prevalentemente collocata nell'ambito del **Dipartimento dei Servizi** (es. Medicina di Laboratorio) oppure nella **Direzione Sanitaria**.

Per quanto concerne il **monitoraggio terapeutico dei farmaci** e la **farmacogenetica**, le analisi già **riconosciute** dal nomenclatore tariffario regionale (es. Regione Toscana) sono riportate nell'**allegato 1**. Per quanto concerne la **farmacovigilanza**, è noto che le Regioni destinano fondi specifici alle strutture ospedaliere presso le quali siano attivati servizi di Farmacovigilanza. Infine, per quanto riguarda la **Sperimentazione clinica** e i **Comitati Etici per la sperimentazione dei farmaci**, la figura del farmacologo clinico è prevista dalla normativa vigente come necessaria per i centri di sperimentazione clinica di fase I (Determina AIFA n. 809/2015) e nei Comitati etici (Decreto legge 158/2012).

L'organizzazione tipica di una UOC Farmacologia Clinica prevede un Direttore (preferibilmente medico) e un numero congruo di Dirigenti tra Farmacologi Clinici Medici e non Medici (vedi **allegato 2**). La UOC deve essere dotata di personale Tecnico di Laboratorio Sanitario Biomedico in numero congruo per svolgere funzioni di laboratorio di monitoraggio farmaci e farmacogenetica. Ove possibile, dovrebbe essere prevista la figura di un biostatistico o data manager.

Si precisa, che Il numero minimo del personale afferente alla suddetta struttura è da intendersi riferito al fabbisogno della Struttura Ospedaliera all'interno della quale l'UOC è ubicata.

## **6. Conclusioni**

La Farmacologia Clinica rappresenta una risorsa importante ed irrinunciabile per la gestione appropriata delle terapie farmacologiche. Tuttavia, nonostante questa disciplina esista da 50 anni come ricerca e didattica, ancora non è pienamente riconosciuta come specialità medica in alcuni Paesi tra cui l'Italia. La definizione precisa del profilo professionale del Farmacologo Clinico insieme ad un'opera di promozione della conoscenza di questa figura presso le istituzioni pubbliche potrà permettere di eliminare questa importante carenza.

## 7. Bibliografia

1. Decreto Interministeriale del 4 febbraio 2015 n. 68 – Ordinamenti Didattici Scuole di Specializzazione di Area Sanitaria.
2. Orme M, Sjoqvist F, Birkett D, Broesen K, Cascorbi I, Gustafsson LL, Maxwell S, Rago L, Rawlins M, Reidenberg M, Smith T, Thuerman P and Walubo A. Clinical Pharmacology in Research, Teaching and Health Care. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010; 107, 531-559.
3. Brøsen K, Ejdrup S, Borregaard AJ et al. Clinical Pharmacology in Denmark in 2016 – 40 Years with the Danish Society of Clinical Pharmacology and 20 Years as a Medical Speciality. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2016; 119, 523-532.
4. Birkett D, Orme M, Orme M, Rago L, Sjolín-Forsberg G, Sjoqvist F (eds). Clinical Pharmacology in Health Care, teaching and research. The World Health Organization (WHO) The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) and the International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR), 2012.
5. Birkett D, Brøsen K, Cascorbi I, Gustafsson LL, Maxwell S, Rago L et al. Clinical pharmacology in research, teaching and health care: considerations by IUPHAR, the International Union of Basic and Clinical Pharmacology. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010; 107:531-59.
6. Sjöqvist F. Development of Clinical pharmacology as a medical speciality in Europe – the roles of WHO, IUPHAR and EACPT. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014; Aug; 115(2):172-8.
7. SIF Position Paper “Proposta per l’utilizzo della Farmacologia Clinica come strumento di ottimizzazione dell’offerta sanitaria e della razionalizzazione dei costi per il Sistema Sanitario”, 2014.

## **ALLEGATO 1 - Analisi di laboratorio previste da nomenclatore tariffario**

### **Monitoraggio terapeutico dei farmaci**

1. 5-fluoro-5,6-diidrouracile [siero/plasma]
2. 5-fluorouracile [siero/plasma]
3. Acido micofenolico [siero/plasma]
4. Acido valproico [siero/plasma]
5. Alprazolam [siero/plasma]
6. Amikacina [siero/plasma]
7. Amikacina picco/valle [siero/plasma]
8. Amiodarone e metaboliti [siero/plasma]
9. Amitriptilina [siero/plasma/urina]
10. Barbiturici [siero/plasma/urina]
11. Benzodiazepine [siero/plasma/urina]
12. Bromazepam [siero/plasma/urina]
13. Buprenorfina [siero/plasma/urina]
14. Busulfano [siero/plasma]
15. Butalbital [siero/plasma/urina]
16. Carbamazepina [siero/plasma]
17. Carbamazepina epossido [siero/plasma]
18. 10-OH-carbamazepina [siero/plasma]
19. Chinidina [siero/plasma]
20. Ciclofosfamide [siero/plasma/urina]
21. Ciclosporina [siero/plasma]
22. Ciclosporina C2 [siero/plasma]
23. Clobazam e metabolita [siero/plasma]
24. Clomipramina [siero/plasma]
25. Clonazepam [siero/plasma]
26. Clordiazepossido [siero/plasma]
27. Clozapina [siero/plasma]
28. Daptomicina [siero/plasma]
29. Daunorubicina [siero/plasma]
30. Desipramina [siero/plasma]
31. Diazepam [siero/plasma]
32. Digossina [siero/plasma]
33. Dopamina [siero/plasma/urina]
34. Doxepina [siero/plasma]
35. Doxorubicina [siero/plasma]
36. Epirubicina [siero/plasma]
37. Etosuccimide [siero/plasma]
38. Everolimus [siero/plasma]
39. Felbamato [siero/plasma]
40. Fenitoina - difenilidantoina [siero/plasma]
41. Fenobarbitale [siero/plasma]
42. Flunitrazepam [siero/plasma]
43. Flurazepam [siero/plasma]
44. Gabapentin [siero/plasma]
45. Ganciclovir [siero/plasma]

46. Gentamicina [siero/plasma]
47. Idarubicina [siero/plasma]
48. Imipramina [siero/plasma]
49. Irinotecano [siero/plasma]
50. Lacosamide [siero/plasma]
51. Lamotrigina [siero/plasma]
52. Levetiracetam [siero/plasma]
53. Levodopa [siero/plasma]
54. Linezolid [siero/plasma]
55. Litio [siero/plasma/urina]
56. Maprotilina [siero/plasma]
57. Meprobamato [siero/plasma]
58. Metotrexato [siero/plasma]
59. Mitotane [siero/plasma]
60. Neopterina [siero/plasma]
61. Nitrazepam [siero/plasma]
62. Nortriptilina [siero/plasma]
63. Oxazepam [siero/plasma]
64. Oxcarbazepina [siero/plasma]
65. Paracetamolo [acetaminofene] [siero/plasma]
66. Paroxetina [siero/plasma]
67. Primidone [siero/plasma]
68. Salicilati [siero/plasma]
69. Sirolimus [siero/plasma]
70. Sultiam [siero/plasma]
71. Tacrolimus [siero/plasma]
72. Teicoplanina [siero/plasma]
73. Teofillina [siero/plasma]
74. Tobramicina [siero/plasma]
75. Topiramato [siero/plasma]
76. Trimipramina [siero/plasma]
77. Vancomicina picco/valle [siero/plasma]
78. Voriconazolo [siero/plasma]
79. Zonisamide [siero/plasma]

### **Analisi farmaco-tossicologiche**

1. 6-monoacetilmorfina
2. Amfetamina/amfetaminici [siero/plasma/urina/materiale pilifero]
3. Barbiturici [siero/plasma/urina]
4. Benzodiazepine e metaboliti [siero/plasma/urina/materiale pilifero]
5. Benzoilecgonina [urina]
6. Buprenorfina e metaboliti [siero/plasma/urina/materiale pilifero]
7. Caffaina
8. Cannabinoidi [siero/plasma/urina/materiale pilifero]
9. Cannabinolo delta - 9 - tetraidro [siero/plasma/urina]
10. Cocaina e metaboliti [siero/plasma/urina/materiale pilifero]
11. EDDP [urina]
12. Etanolo [sangue/siero/plasma/urina]

13. Etilglucuronide [urina/materiale pilifero]
14. GHB [siero/plasma/urina/materiale pilifero]Ketamina [siero/plasma]
15. Ketamina e metaboliti [siero/plasma/urina/materiale pilifero]
16. LSD [urina]
17. MBDB [siero/plasma/urina/materiale pilifero]
18. MDMA [siero/plasma/urina/materiale pilifero]
19. Mercurio [urina]
20. Metadone e metaboliti [siero/plasma/urina/materiale pilifero]
21. Metamfetamina [siero/plasma/urina]
22. Morfina [siero/plasma/urina]
23. Naltrexone o naltrexolo [siero/plasma/urina]
24. Oppiacei [siero/plasma/urina/materiale pilifero]

### Farmacogenetica

1. Analisi di segmenti di DNA mediante sequenziamento per mutazione somatica o germinale nota
2. Genotipizzazione di diidropirimidina deidrogenasi (DPD)
3. Estrazione di DNA e RNA da sangue periferico per mutazioni somatiche o germinali note
4. Genotipizzazione di tiopurina metiltransferasi (TPMT)
5. Genotipizzazione di uridina glucuronosiltransferasi 1A1 (UGT1A1)

### Voci GENERALI suggerite da inserire in TUTTI i nomenclatori regionali:

	Range di costo*
FARMACI con test di 1° livello (Sistemi immunometrici o colorimetrici)	8-19 euro
FARMACI con test di 2° livello (Cromatografia)	Circa 30 euro
FARMACI biologici e biotecnologici (tutte le metodiche)	Circa 40-45 euro
ANTICORPI anti-farmaci biologici e biotecnologici (tutte le metodiche)	Circa 45 euro
MARKER per guida alla terapia farmacologica (tutte le metodiche)	Circa 49 euro

\*Si precisa che i costi riportati possono variare in accordo ai differenti nomenclatori regionali

# Schema di UOC Farmacologia clinica per SSN

## Direzione\*

- 1 Direttore UO (preferibilmente medico)
- 4-5 Dirigenti (di cui almeno 1-2 Medici)
- 2-3 Tecnici TLSB

## Sezione interna **Monitoraggio terapeutico dei farmaci**

- Analisi farmaci di impiego neurologico, psichiatrico, cardiovascolare, trapiantologico, onco-ematologico e infettivologico
- Piattaforme strumentali: HPLC, LC-MS, immunometriche
- Volume di attività: circa 20000 campioni/anno

## Sezione interna **Farmacogenetica**

- Analisi su DNA germinale per la prevenzione e diagnosi delle reazioni avverse a farmaci (prevalentemente oncologici) – es.: DPD, UGT, TPMT, CYP, GST, CDA
- Analisi su DNA/RNA somatico per la diagnosi delle resistenze alle terapie farmacologiche (prevalentemente oncologiche) – es.: EGFR T790M, KRAS
- Piattaforme strumentali: termociclatori, Real Time, digital PCR, sequenziatori, NGS
- Volume di attività: circa 2000 campioni/anno

## Sezione interna **Farmacovigilanza in collaborazione con la Farmacia Ospedaliera**

- Collaborazione alle attività di Farmacovigilanza dei RLFV delle strutture sanitarie ubicate sul territorio nazionale (prevalentemente **Farmacisti ospedalieri**) per la segnalazione delle sospette reazioni avverse ai farmaci (ADR)
- Applicazione del nesso di causalità e valutazione delle sospette ADR con elaborazione di informazioni di ritorno e collaborazione con l'AIFA per l'analisi semestrale dei dati
- Conduzione di progetti di farmacovigilanza attiva e farmacoepidemiologia
- Volume di attività: circa 5000 segnalazioni/anno, 4500 nessi di causalità/anno, 500 informazioni di ritorno complete/anno, 4000 email di feedback

## Sezione interna **Sperimentazione clinica**

- Partecipazione a studi di Fase I in accordo alla Determina AIFA n.809/2015
- Clinical Trial Office per consulenza nella presentazione di studi interventistici e osservazionali, profit e no-profit e supporto alla direzione aziendale per il giudizio di fattibilità locale
- Monitoraggio e supporto a tutte le fasi della sperimentazione clinica
- Segreteria scientifica di Comitato Etico per supporto alle attività deliberative
- Volume di attività: circa 300-600 nuovi protocolli/anno

## Consulenze esterne

- Prontuario ospedaliero
- Commissione terapeutica regionale

\*Il numero minimo del personale afferente alla suddetta struttura è da intendersi riferito al fabbisogno della Struttura Ospedaliera all'interno della quale l'UOC è ubicata