



# **RAPPORTO SULLE ATTIVITÀ** **2010 - 2011**



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# **RAPPORTO SULLE ATTIVITÀ 2010 - 2011**



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# Indice

|   |                                                                         |    |   |                                                                                                                      |    |
|---|-------------------------------------------------------------------------|----|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ■ | Presentazione del Direttore Generale                                    | 4  | ■ | <b>Il percorso di pre autorizzazione del farmaco</b>                                                                 | 45 |
|   | Presentazione del Presidente                                            | 6  |   | L'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica (OsSC)                                                        | 46 |
|   | <b>AIFA è</b>                                                           | 8  |   | La Legge 648/96                                                                                                      | 47 |
|   | <b>L'Agenzia Italiana del Farmaco</b>                                   | 12 |   | Le terapie avanzate                                                                                                  | 49 |
|   | L'organizzazione dell'AIFA                                              | 12 |   | La Ricerca Indipendente promossa dall'AIFA                                                                           | 49 |
|   | Le Commissioni Consultive e Tecnico-Scientifiche                        | 14 | ■ | <b>Il processo registrativo</b>                                                                                      | 51 |
|   | Gli Osservatori                                                         | 14 |   | Le procedure nazionali, decentrate e di mutuo riconoscimento                                                         | 52 |
|   | I Gruppi di Lavoro                                                      | 15 |   | Il contributo all'attività dell'EMA: procedure centralizzate e scientific advices                                    | 54 |
|   | <b>AIFA in Europa e nel mondo</b>                                       | 16 | ■ | <b>La sicurezza</b>                                                                                                  | 57 |
|   | I Gruppi di Lavoro europei                                              | 16 |   | La Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)                                                                          | 58 |
|   | Gli Accordi bilaterali                                                  | 17 |   | Le segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci (ADRs)                                                       | 59 |
|   | <b>La comunicazione dell'AIFA</b>                                       | 18 |   | I Progetti di Farmacovigilanza attiva in Italia                                                                      | 59 |
|   | Le Campagne di Comunicazione                                            | 18 |   | I Registri dei farmaci sottoposti a monitoraggio                                                                     | 61 |
|   | Il Centro di Informazione sui Farmaci "Farmaci-line"                    | 19 |   | Le segnalazioni dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo                                                      | 62 |
|   | Le attività di Media Relations                                          | 21 |   | I Rapporti periodici di sicurezza - PSURs                                                                            | 62 |
|   | Le informazioni in rete                                                 | 22 |   | I rinnovi delle AIC dei medicinali                                                                                   | 62 |
|   | L'informazione medico scientifica                                       | 23 |   | Le informazioni di sicurezza                                                                                         | 63 |
|   | L'attività editoriale                                                   | 24 |   | Le attività italiane di prevenzione e contrasto alla contraffazione dei farmaci                                      | 63 |
|   | Gli eventi nazionali e internazionali                                   | 25 |   | La qualità dei farmaci                                                                                               | 64 |
|   | Sviluppo immagine coordinata AIFA                                       | 26 | ■ | <b>L'Attività Ispettiva e di Autorizzazione alla Produzione</b>                                                      | 67 |
|   | <b>Strategia e previsione di scenari futuri</b>                         | 27 |   | Attività di controllo sulla produzione dei farmaci                                                                   | 68 |
|   | I farmaci equivalenti                                                   | 27 |   | I risultati dell'attività di autorizzazione alla produzione                                                          | 69 |
|   | Il sistema dei prezzi                                                   | 28 |   | "Modifiche non essenziali" degli stabilimenti di produzione                                                          | 70 |
|   | Le attività internazionali                                              | 29 |   | Le attività ispettive nazionali ed internazionali delle officine di produzione di medicinali                         | 70 |
| ■ | <b>Il governo della spesa farmaceutica</b>                              | 31 |   | Le attività ispettive nazionali ed internazionali delle officine di produzione di principi attivi farmaceutici (API) | 70 |
|   | La negoziazione del prezzo dei farmaci                                  | 34 |   | L'importazione di materie prime farmacologicamente attive (API)                                                      | 71 |
|   | L'OsMED e il monitoraggio della spesa farmaceutica e le attività di HTA | 34 |   | L'attività ispettiva sulla Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice - GCP)                                      | 72 |
|   | Le attività internazionali                                              | 36 |   | La Buona Pratica di Farmacovigilanza (GPvP)                                                                          | 73 |
| ■ | <b>L'attività amministrativa</b>                                        | 39 |   | Tipologie di ispezioni GPvP                                                                                          | 73 |
|   |                                                                         |    | ■ | <b>Le Valutazioni sulla Qualità e le Performance</b>                                                                 | 77 |
|   |                                                                         |    |   | La qualità delle procedure                                                                                           | 78 |
|   |                                                                         |    |   | Il Controllo di Gestione                                                                                             | 79 |
|   |                                                                         |    |   | La funzione di Struttura Tecnica Permanente per l'Organismo Indipendente di Valutazione (O.I.V.)                     | 80 |
|   |                                                                         |    |   | L'attività di consulenza e formazione                                                                                | 81 |
|   |                                                                         |    |   | Attività Unità ICT                                                                                                   | 81 |



La mia avventura professionale in AIFA come Direttore Generale è iniziata nel novembre del 2011 e da quando ho assunto questo ruolo all'interno dell'Agenzia ho avuto modo di riscontrare la presenza di professionisti seri, attenti e preparati, che hanno permesso a una realtà ancora relativamente nuova di imporsi all'attenzione del panorama regolatorio internazionale. Devo ringraziare il mio predecessore, il Prof. Guido Rasi, e tutto il personale dell'eccellente lavoro portato avanti nel corso del biennio 2010-2011 che ha consentito all'Agenzia di svolgere in maniera sempre più efficace e tempestiva i propri compiti, contribuendo all'obiettivo di tutelare la salute dei cittadini garantendo al tempo stesso l'equilibrio del sistema farmaceutico.

AIFA è diventata un modello a livello europeo per la capacità, unica, di contemperare al suo interno non solo la valutazione beneficio-rischio ma anche la valutazione beneficio-prezzo. Si tratta di un valore importantissimo perché solo quando queste due valutazioni coincidono il percorso di cura può essere appropriato e sostenibile.

La nuova statura di AIFA è ben rappresentata in questo Rapporto, dal numero sempre più rilevante di procedure di registrazione e variazione che vedono l'Italia come capofila a livello continentale, dalla partecipazione del nostro personale a progetti di cooperazione e formazione in tutti gli ambiti del settore farmaceutico e dal contributo scientifico e tecnico offerto dai nostri esperti alle attività dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA).

Il raggiungimento di risultati di performance di così alto livello costituisce la miglior premessa possibile per il lavoro che ci aspetta nei prossimi anni. L'orizzonte sempre più globale della nostra professione e il cambiamento della società e del quadro normativo in cui operiamo ci metterà di fronte a sfide sempre più complesse.

AIFA è, e sarà ancora in futuro, in prima linea rispetto a questioni come la farmacovigilanza, l'innovatività, la lotta alla contraffazione dei farmaci, l'informazione medico-scientifica e la trasparenza nei confronti dei cittadini. Lo faremo da protagonisti riconosciuti, sia dai nostri partner europei che da quelli internazionali, con la consapevolezza che il percorso virtuoso che ci ha permesso di crescere non è ancora concluso.

Da parte mia non posso che essere onorato, da scienziato e da medico, di aver ricevuto il compito di guidare AIFA in questa nuova fase della sua evoluzione. I malati e le loro famiglie saranno al centro del nostro impegno quotidiano e ogni atto, ogni decisione, ogni valutazione dovrà essere presa per assicurare loro cure più appropriate, efficaci e sostenibili.

Roma, 21 dicembre 2012

*Prof. Luca Pani*



Il secondo “Rapporto sulle Attività” dell’AIFA testimonia il cammino virtuoso che l’Agenzia, che mi onoro di presiedere da giugno 2009, ha percorso in questi anni all’insegna della serietà, della riconoscibilità e dell’autorevolezza, in un panorama nazionale in cui la tutela della Salute, intesa come diritto della persona e dovere giuridico oltre che etico della Società, deve fare i conti con l’austerità del sistema sanitario pubblico.

Il profilo dell’Agenzia delineato dal Rapporto 2010-2011 conferma il ruolo di riferimento ricoperto dall’AIFA nel panorama farmaceutico-sanitario nazionale e internazionale e rivela la capacità dell’istituzione di aprirsi alle nuove sfide della Salute, in termini di prevenzione e promozione del benessere fisico, psicologico e mentale, di sostegno alla ricerca e alla sperimentazione e di garanzia di sicurezza ed efficacia della cura.

Non può sfuggire il forte impegno della Presidenza e della Direzione Generale a far sì che scienza e conoscenza entrino a far parte del DNA dell’AIFA, condividendo questo principio con le Agenzie degli altri Paesi, così che farmaci innovativi, di qualità e sicurezza siano sempre disponibili per la salute dei cittadini.

A una domanda di salute più consapevole ed esigente da parte del cittadino, si affiancano le insidie di patologie nuove e resistenti ai trattamenti, e quelle derivanti dalla globalizzazione – dei mercati e dell’informazione – non sempre e non solo orientata al bene comune, all’incremento della conoscenza e alla pari opportunità d’accesso alle terapie.

Nell’ultimo biennio l’Agenzia ha messo a punto la struttura organizzativa, con il compimento di procedure concorsuali e con nuove assunzioni che hanno parzialmente compensato le carenze d’organico e ha indirizzato sempre più i propri sforzi al cittadino e al malato, ponendoli al centro delle valutazioni regolatorie.

Sono orgoglioso di rilevare l’instancabile impegno pro-

fuso nel promuovere buone pratiche di salute, nel garantire un accesso più tempestivo e uniforme alle cure, nel sostenere la ricerca e l’informazione indipendenti e la sperimentazione di farmaci innovativi, garantendo al contempo la sostenibilità del sistema sanitario.

C’è molto da fare ancora, soprattutto sul fronte delle malattie rare, poco conosciute e resistenti alle cure disponibili, anche alla luce degli elevati costi di terapie e farmaci innovativi, ma sono convinto che la strada intrapresa dall’Agenzia, in conformità con gli obblighi di legge e gli impegni assunti tramite le Convenzioni con il Ministero della Salute, sia quella giusta.

In un approccio globale alla Salute l’obiettivo deve essere ottimizzare il ricorso alla terapia farmacologica, inserendola nel quadro di una serie di pratiche che attengono allo stile di vita dei cittadini, anche in considerazione del progressivo aumento dell’età media della popolazione. La sfida del futuro non sarà solo la cura delle malattie ma anche un invecchiamento in salute e in autosufficienza.

In una stagione di grandi trasformazioni, anche in ambito legislativo, le nostre responsabilità mutano e si accrescono. E l’AIFA, come testimoniano i dati esposti nel Rapporto, ha mostrato di essere presente e di rappresentare un modello per l’Europa e una risorsa per il sistema regolatorio internazionale.

Si va delineando un sistema di cooperazione tra Stati fondato su strategie condivise. L’AIFA è pronta ad accogliere la sfida e a condividere il timone del cambiamento fornendo il suo prezioso contributo di esperienza e di professionalità giovani, dinamiche e qualificate.

Roma, 21 dicembre 2012

*Prof. Sergio Pecorelli*

[illegible]

## Sicurezza

L'uso dei farmaci presuppone un elevato livello di sorveglianza e la conoscenza delle implicazioni e degli effetti correlati al loro impiego. L'AIFA vigila sulle attività di ricerca e sperimentazione e sul rispetto delle "buone pratiche di fabbricazione" dei farmaci e delle "buone pratiche cliniche", per garantire che i medicinali autorizzati e quindi commercializzati rispondano ai requisiti di sicurezza sanciti dalla legge e agli standard internazionali più accreditati. Promuove inoltre un'informazione al personale medico e ai cittadini mirata all'uso appropriato del farmaco. Attraverso la valutazione continua delle informazioni sulla sicurezza dei farmaci, l'AIFA si impegna a garantire ai cittadini un rapporto beneficio/rischio positivo rispetto all'assunzione di medicinali e per alcune categorie ha predisposto programmi di monitoraggio intensivo per raccogliere con costanza e puntualità tutte le informazioni sugli eventuali rischi connessi ai farmaci nella fase post-marketing.

## Qualità

L'AIFA accompagna il ciclo di vita del farmaco dalle fasi precliniche a quelle successive all'immissione in commercio, monitorandone costantemente la qualità, condizione essenziale per garantirne la sicurezza e l'efficacia. L'Agenzia dedica la massima attenzione alle segnalazioni di difetti di qualità sui medicinali in commercio e, in caso di rischio per la salute, attiva sistemi d'allerta e d'intervento, adottando provvedimenti cautelativi e, se necessario, restrittivi, che possono giungere fino alla revoca e sospensione d'ufficio di un'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC). L'Agenzia conduce un programma di controllo annuale a livello nazionale ed europeo allo scopo di garantire che i farmaci commercializzati corrispondano esattamente alle specifiche di qualità delle procedure autorizzative.

## Trasparenza

La trasparenza è uno dei valori fondanti dell'Agenzia, un pilastro etico, ma anche economico e strategico che informa tutte le attività dell'AIFA. Si tratta di una condizione necessaria per una Istituzione pubblica che si occupa di salute, che deve assicurarsi costantemente che il proprio operato sia finalizzato al raggiungimento di obiettivi di interesse generale. La trasparenza si traduce quindi, nell'ambito dell'attività dell'Agenzia, nella circolazione della conoscenza, nel confronto con gli stakeholder e nell'assunzione della responsabilità decisionale. È ispirata a questo concetto anche la collaborazione con i principali referenti dell'AIFA: le associazioni di pazienti, gli operatori sanitari, il mondo scientifico e l'industria farmaceutica.

## Ricerca

La salute e il livello di benessere della popolazione nel prossimo futuro dipendono da come la scienza medica riuscirà a curare tutte le patologie e produrre farmaci in grado di assicurare rapporti beneficio/rischio ed efficacia/costo sempre migliori. L'AIFA è l'autorità nazionale competente per le sperimentazioni cliniche e svolge un ruolo fondamentale di raccordo e di indirizzo. L'Agenzia rivolge un'attenzione particolare alle malattie rare e ai farmaci orfani ed è stata la prima istituzione regolatoria in Europa ad inserire fra i suoi compiti istituzionali la promozione della ricerca indipendente sui farmaci, in risposta all'esigenza di sostenere la ricerca in aree nelle quali, pur in presenza di ricadute di salute potenzialmente molto rilevanti, manca un sufficiente interesse di tipo commerciale.

## Comunicazione

Fornire informazioni tempestive e corrette ai propri interlocutori, in primo luogo ai cittadini, è indispensabile per promuovere una nuova cultura del farmaco e favorirne un uso consapevole e sicuro. Per questo l'AIFA promuove un rapporto costante e collaborativo con i media, monitora giornalmente l'informazione generalista e specializzata e interviene nel dibattito pubblico sulla salute per fornire spunti ed elementi informativi. L'Agenzia ricorre a strumenti e strategie di diversa natura per diffondere i propri messaggi sia alla popolazione generale che a pubblici specifici ed opera sia in maniera reattiva, monitorando il flusso informativo per rilevare eventuali criticità nei messaggi diffusi al pubblico, sia in maniera proattiva, promuovendo la diffusione di contenuti coerenti e scientificamente validi.

## Efficienza

L'AIFA garantisce la stabilità del sistema farmaceutico e attraverso il suo sistema di Health Technology Assessment segue tutto il ciclo di vita del farmaco. Nella fase che precede l'immissione in commercio l'AIFA determina il regime di prezzo e rimborso e valuta il profilo di beneficio/costo del medicinale, nella fase di marketing, valuta l'appropriatezza d'uso e in quella di post-marketing, valuta l'eventuale rinegoziazione del prezzo e/o del rimborso e l'estensione delle indicazioni terapeutiche, raccogliendo inoltre informazioni sulla sicurezza attraverso le segnalazioni di reazioni avverse.

# L'Agenzia Italiana del Farmaco

## L'organizzazione dell'AIFA

L'Agenzia Italiana del Farmaco è composta dai seguenti organi:

- il Direttore Generale, Luca Pani;
- il Consiglio di Amministrazione, costituito dal Presidente, Sergio Pecorelli, e da tre Consiglieri: Gloria Saccani Jotti, Giovanni Bissoni e Romano Colozzi;
- il Collegio dei Revisori dei Conti, costituito dal Presidente, Mario Basili, e da due componenti: Sergio Galimberti e Antonio Menetto.

L'Agenzia si avvale dell'Organismo Indipendente di Valutazione, costituito dal Presidente, Luisa Motolese, e da un componente: Giuseppina Colosimo.

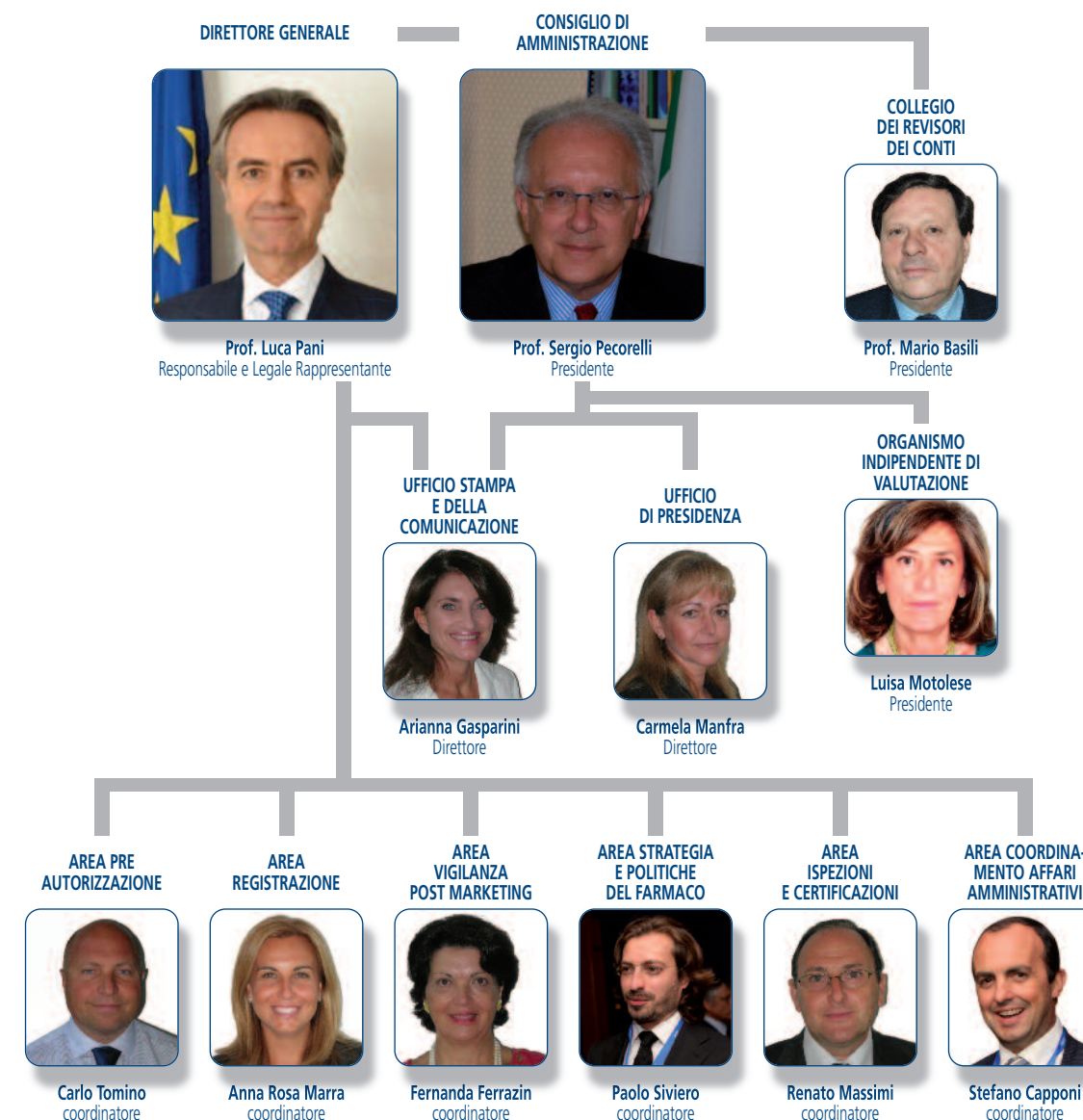
La struttura dell'AIFA è articolata in cinque Aree tecnico-scientifiche e una di Coordinamento degli Affari Amministrativi, un Ufficio di Presidenza e un Ufficio Stampa e della Comunicazione.

L'AREA PRE AUTORIZZAZIONE si compone dell'Ufficio Ricerca e Sperimentazione Clinica e dell'Ufficio Attività Ispettiva di Buona Pratica Clinica (GCP) e dell'Unità Dirigenziale "Registri per il monitoraggio protocollo dei farmaci - gestione dati esperti AIFA".

L'AREA REGISTRAZIONE si compone dell'Ufficio Valutazione e Autorizzazione, dell'Ufficio Assessment Europeo, dell'Unità Dirigenziale con funzioni di Supporto Scientifico, dell'Unità Dirigenziale Medicinali Biologici e dell'Unità Dirigenziale Procedure RMS e Variazioni all'AIC.

## La mission dell'AIFA

- contribuire alla tutela della salute attraverso i farmaci;
- garantire l'unitarietà sul territorio del sistema farmaceutico;
- governare la spesa farmaceutica;
- promuovere gli investimenti in Ricerca e Sviluppo;
- assumere un ruolo di prestigio in ambito nazionale e internazionale.



# L'Agenzia Italiana del Farmaco

L'AREA VIGILANZA POST MARKETING si articola nei seguenti uffici: l'Ufficio di Farmacovigilanza, l'Ufficio Ispezioni di Farmacovigilanza, l'Ufficio di Qualità dei Prodotti, il Centro Informazione Indipendente sul Farmaco, l'Unità Dirigenziale Contraffazione e l'Ufficio Informazione Medico Scientifica.

L'AREA STRATEGIA E POLITICHE DEL FARMACO comprende l'Ufficio Centro Studi, l'Ufficio Prezzi e Rimborso, l'Ufficio Coordinamento OsMED e delle attività di HTA e l'Unità Dirigenziale Coordinamento Segreterie Organismi Collegiali.

ALL'AREA ISPEZIONI E CERTIFICAZIONI afferiscono l'Ufficio Autorizzazioni Officine, l'Ufficio Ispezioni GMP e l'Unità Dirigenziale Ispezioni Materie Prime.

L'AREA COORDINAMENTO AFFARI AMMINISTRATIVI si articola nell'Ufficio Amministrazione, Contabilità e Bilancio, nell'Ufficio Affari Legali e nell'Ufficio Risorse Umane.

## Le Commissioni Consultive e Tecnico-Scientifiche

### LA COMMISSIONE CONSULTIVA TECNICO-SCIENTIFICA (CTS)

Si occupa delle attività connesse alle domande di AIC di nuovi medicinali – sia per procedura nazionale, sia comunitaria – dei quali determina il rapporto costo-efficacia. Valuta ed esprime parere consultivo sulla classificazione dei farmaci ai fini della rimborsabilità. Ne sono componenti di diritto il Direttore Generale dell'AIFA e il Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) o un suo delegato. È composta da esperti della medicina e della farmacologia italiana, nominati dal

Ministero della Salute, dal Ministero dell'Economia e delle Finanze e dalla Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome. Dura in carica cinque anni.

### IL COMITATO PREZZI E RIMBORSO (CPR)

Svolge l'attività negoziale connessa ai prezzi e alla rimborsabilità dei farmaci e produce le successive determinazioni che vengono poi sottoposte alla valutazione della CTS per il parere definitivo. È composta da esperti nominati dal Ministero della Salute, dal Ministero dell'Economia e delle Finanze e dalla Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome. Dura in carica cinque anni.

## Gli Osservatori

### L'OSSERVATORIO NAZIONALE SULLA SPERIMENTAZIONE CLINICA (OsSC)

Garantisce il monitoraggio delle sperimentazioni cliniche farmacologiche condotte in Italia, tenendone sotto controllo nel tempo l'andamento qualitativo e quantitativo. Raccoglie ed elabora i dati degli studi clinici condotti utilizzando medicinali e ne divulga i risultati attraverso pubblicazioni periodiche.

### L'OSSERVATORIO SULL'IMPIEGO DEI MEDICINALI (OsMED)

Assicura il monitoraggio della spesa farmaceutica convenzionata a livello nazionale e regionale, mediante l'elaborazione dei dati provenienti da tutte le farmacie presenti sul territorio.

### LA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA (RNF)

È un network che coinvolge, oltre all'AIFA, le Regioni

e le Province Autonome di Trento e Bolzano, 204 Unità Sanitarie Locali, 112 Ospedali, 38 Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) e 561 industrie farmaceutiche.

## I Gruppi di lavoro

Nel corso degli ultimi anni l'AIFA ha istituito diversi Gruppi di lavoro dedicati ad approfondire tematiche specifiche e di particolare rilevanza per l'attività istituzionale e la tutela della salute dei cittadini, a valenza prevalentemente clinica. I Gruppi di lavoro attivi sono:

- Gruppo di Lavoro sui radiofarmaci (Clinico e Quality)
- Gruppo di Lavoro per il monitoraggio dell'accesso ai farmaci
- Gruppo di Lavoro su farmaci e genere
- Gruppo di Lavoro sugli allergeni

Sono stati istituiti anche i seguenti Comitati Consultivi:

- Comitato Consultivo Area Pediatrica
- Comitato Consultivo Area Oncologica
- Comitato Consultivo Area Neuroscienze
- Comitato Consultivo Area Endocrinologica

- Comitato Consultivo Area Cure Primarie
- Comitato Consultivo Area Cardiovascolare

# L'AIFA in Europa e nel mondo

L'AIFA promuove lo sviluppo dei rapporti internazionali, in particolare con l'EMA (European Medicines Agency) e con gli altri organismi europei ed extra-europei, al fine di rafforzare la presenza istituzionale dell'Italia all'interno del contesto scientifico e regolatorio del settore farmaceutico internazionale.

Nel corso degli ultimi due anni l'AIFA ha partecipato sempre attivamente ai processi decisionali in ambito europeo, diventando un modello di riferimento in ambito internazionale per l'esperienza consolidata in settori di importanza strategica quali, ad esempio, l'Health Technology Assessment (HTA).

L'Agenzia ha costantemente supportato le Istituzioni nazionali ed europee attraverso la partecipazione ai Gruppi di lavoro europei e svolgendo un ruolo attivo nei lavori preparatori del "Pacchetto Farmaceutico" condotti a livello comunitario.

L'AIFA ha, inoltre, collaborato con il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità per l'accoglienza di delegazioni internazionali, tra cui quelle di Corea, Cina e Kosovo. La conclusione di Accordi bilaterali con l'Agenzia Regolatoria di Malta e con l'Agenzia Regolatoria olandese, la partecipazione al Global DIA (Drug Information Association), l'organizzazione congiunta del Simposio Annuale 2011 del TOPRA (The Organisation for Professionals in Regulatory Affairs), costituiscono solo alcuni esempi dell'intensa

attività di affermazione dell'AIFA nel panorama regolatorio internazionale.

Tra i più alti riconoscimenti internazionali tributati all'AIFA si ricorda la visita, la prima in Europa dalla sua nomina, del Commissario della FDA, Margaret Hamburg, accompagnata dal suo vice e responsabile per gli affari internazionali, Murray Lumpkin, l'11 ottobre del 2010.

La visita, lungamente preparata e preceduta dall'incontro che il Direttore Generale aveva avuto a Washington con la dr.ssa Hamburg, ha segnato un ulteriore passo avanti nel cammino intrapreso dall'Agenzia nell'ambito della collaborazione con gli USA e delle attività internazionali in generale. Ma l'evento che ha segnato l'affermazione dell'AIFA in Europa ha avuto come protagonista il Direttore Generale, Prof. Guido Rasi, che l'8 giugno del 2011 è stato eletto Direttore Esecutivo dell'Agenzia Europea dai componenti del Management Board dell'EMA.

## I gruppi di lavoro europei

Tra il 2010 e il 2011 l'AIFA ha preso parte a 74 tra Gruppi di Lavoro e Comitati di carattere tecnico-scientifico, regolatorio, amministrativo e tecnico presso l'EMA, l'HMA (Heads of Medicines Agencies), l'EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines), il PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection

Co-operation Scheme), la Commissione Europea, il Consiglio UE e il Consiglio d'Europa. Complessivamente sono state 471 le riunioni a cui l'AIFA ha partecipato, di cui alcune organizzate dalla stessa Agenzia.

Tra queste:

- Meeting of Clinical Trial Facilitation Group (CTFG) (31 mag. - 1 giu. 2011);
- HMA Management Group meeting (7-9 sett. 2011);
- Meeting EUnetHTA "WP7 New Technologies" (29-30 sett. 2011);
- Expert Workshop sulla contraffazione e il relativo Committee of Experts (29 nov. - 2 dic. 2011);
- Meeting del Project Group on Managed Entry Agreements (14 nov 2011).

La condivisione di informazioni all'interno dell'Agenzia riguardo alle attività svolte dai partecipanti ai meeting internazionali è garantita da un sistema informatico che, da un lato consente un monitoraggio quali-quantitativo delle attività dei delegati e dall'altro permette l'archiviazione della documentazione rispettando il requisito essenziale di confidenzialità. Un coordinamento centrale garantisce l'adesione alla politica dell'Agenzia nelle partecipazioni internazionali.

## Gli accordi bilaterali

**MEMORANDUM D'INTESA AIFA – AGENZIA REGOLATORIA DI MALTA**  
Firmato a Budapest, a margine della riunione degli Heads of Medicines Agencies (HMA) dal Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco Prof. Guido Rasi e dal

Direttore dell'Autorità per i Farmaci di Malta Dr. Patricia Vella Bonanno, il Protocollo Tecnico di Collaborazione nel settore dei medicinali, delle tecnologie innovative per la salute e delle politiche del farmaco ha lo scopo di ottimizzare lo scambio di esperienze per rafforzare la collaborazione nella Regione Mediterranea, di promuovere lo scambio di informazioni sui prodotti farmaceutici e sulle procedure ispettive, di favorire la conduzione di ispezioni congiunte per la verifica del rispetto delle buone pratiche di fabbricazione (GMP) e di buona pratica clinica (GCP) e di favorire attività di formazione sulla valutazione dei medicinali.

Gli ambiti di cooperazione riguardano anche lo scambio di esperienze sui sistemi di gestione della qualità, compresi gli audit, e la condivisione di informazioni sullo sviluppo di sistemi integrati per le tecnologie informatiche e della comunicazione a supporto delle attività regolatorie.

## PROTOCOLLO D'INTESA AIFA – AGENZIA REGOLATORIA OLANDESE

Siglato a Roma dal Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Prof. Guido Rasi, e dal Direttore Esecutivo dell'Agenzia Olandese del Farmaco (MEB), Dr. Agnus Kalis, il Protocollo di Intesa ha come oggetto lo sviluppo di sistemi ICT.

Il Protocollo si basa sul reciproco riconoscimento dell'esperienza acquisita nel campo della gestione informatizzata di tutti gli aspetti regolatori del farmaco e ha lo scopo di implementare soluzioni ICT user-friendly ed economicamente efficaci che soddisfino i comuni obiettivi strategici nazionali ed europei di entrambe le Agenzie.

# La comunicazione dell'AIFA

ANTIBIOTICI  
**DIFENDI  
LA TUA  
DIFESA**  
USALI CON CAUTELA

Non usarli in caso di raffreddore o influenza, assumili solo dietro prescrizione medica, nei tempi e nelle dosi indicate, altrimenti rischi di rendere i batteri più resistenti alle difese e di neutralizzare la nostra arma preziosa.

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ Agenzia Italiana del Farmaco AIFA Ministero della Salute

[www.antibioticoresponsabile.it](http://www.antibioticoresponsabile.it) 800.571661

L'informazione è una priorità per l'Agenzia Italiana del Farmaco, che si è impegnata a incrementare la trasparenza delle proprie attività e a rafforzare la comunicazione con i cittadini, gli operatori sanitari e le associazioni. In particolare l'AIFA ha garantito ai propri stakeholders un'informazione comprensibile, accessibile e quanto più possibile specifica per i diversi target, con l'obiettivo primario di promuovere un uso appropriato e consapevole del farmaco e di favorire la conoscenza tempestiva delle informazioni su nuovi medicinali e terapie farmacologiche. Per garantire la diffusione di un'informazione pubblica autorevole, efficace e indipendente, l'Agenzia si è avvalsa di iniziative di comunicazione mirate e di una collaborazione trasparente e duratura con i media.

## Le Campagne di Comunicazione

Per sensibilizzare i cittadini su problematiche di rilevante impatto sociale legate alla salute e all'uso dei farmaci, l'Agenzia realizza apposite campagne di comunicazione istituzionali.

## LA CAMPAGNA DI COMUNICAZIONE 2010:

**"ANTIBIOTICI. DIFENDI LA TUA DIFESA. USALI CON CAUTELA"**

L'antibioticoresistenza (lo sviluppo di batteri resistenti agli antibiotici) è in progressivo aumento in Italia e negli altri Paesi europei in conseguenza del parallelo incremento nell'uso di antibiotici, che vengono assunti spesso quando non serve o non rispettando le indicazioni del medico. Il fenomeno espone al rischio di non poter disporre più, in un futuro ormai prossimo, di alcuna possibilità di cura per le infezioni.

L'AIFA, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità e con il patrocinio del Ministero della Salute, ha realizzato nel 2010 la terza campagna di comunicazione sull'uso responsabile degli antibiotici.

La Campagna, dal titolo "Antibiotici, difendi la tua difesa. Usali con cautela", è stata rivolta alla popolazione generale, con una particolare enfasi rispetto al genere femminile, in virtù del ruolo svolto dalla donna nel processo di cura, e per gli anziani, soggetti al maggior numero di prescrizioni di antibiotici.

La campagna è stata avviata il 18 novembre 2010, in concomitanza con l'European Antibiotic Awareness Day. La pianificazione è stata perfezionata su due diverse direttrici. Una parte gestita direttamente dall'Agenzia Italiana del Farmaco e una affidata con specifica convenzione all'Istituto Superiore di Sanità. Al fine di raggiungere il target di riferimento sono stati utilizzati gli strumenti di comunicazione, a carattere nazionale e locale, ritenuti maggiormente idonei, con particolare attenzione alle regioni a maggior consumo

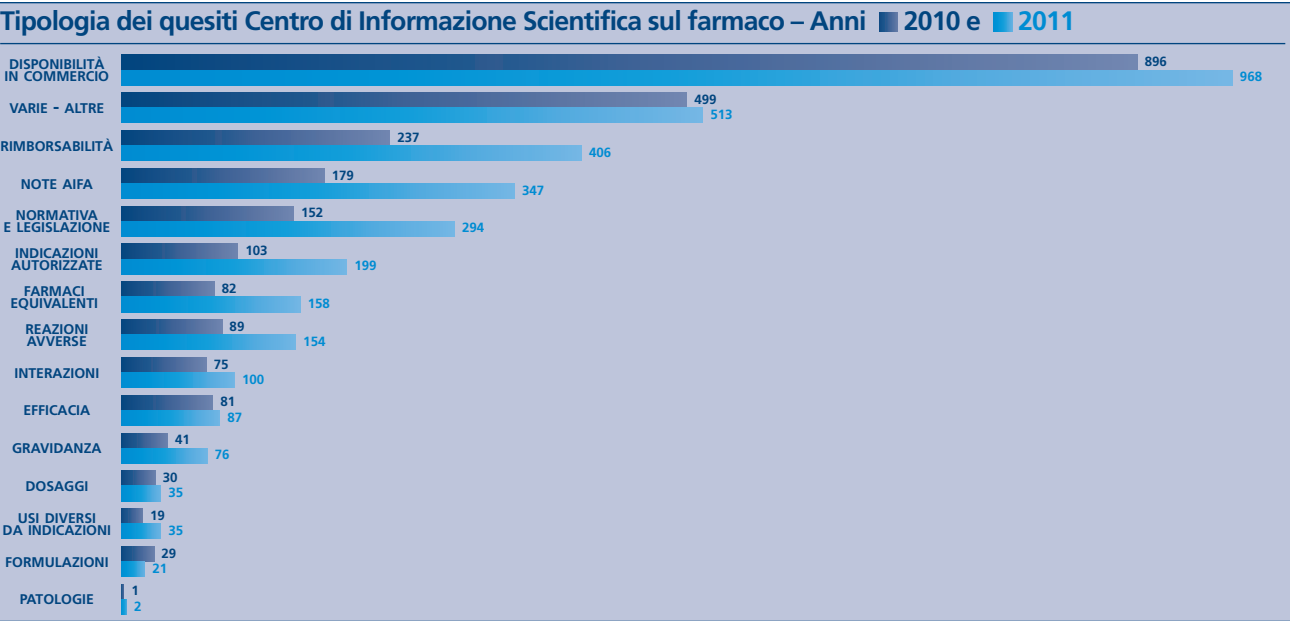
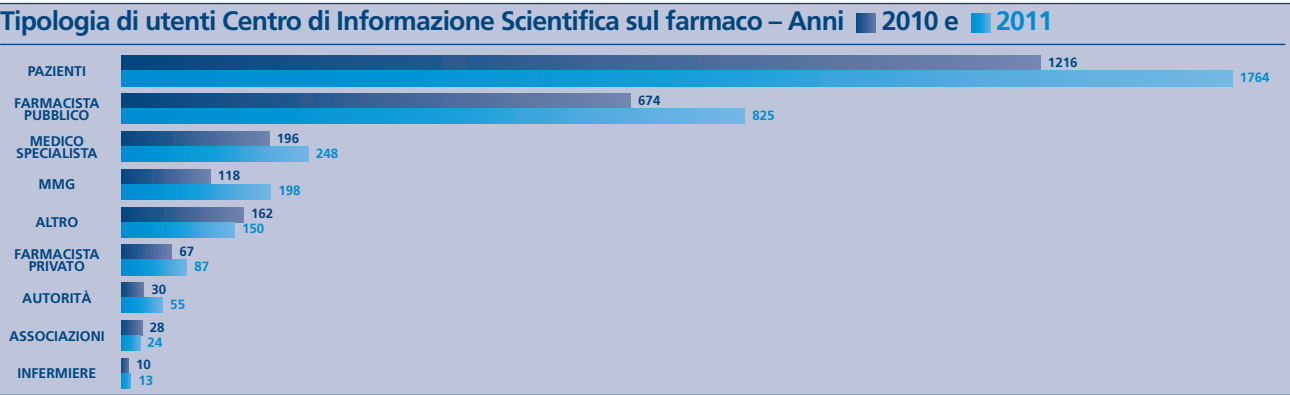
di antibiotici: televisione, radio, stampa, arredo urbano, affissioni comunali, sale cinematografiche, pubblicità dinamica interna ed esterna sui mezzi di trasporto pubblico e negli aeroporti e nelle stazioni ferroviarie, sito internet, numero verde. Il monitoraggio ex post della Campagna ha mostrato la validità del percorso adottato: i dati relativi al consumo di antibiotici hanno mostrato una diminuzione del 5% del consumo di antibiotici rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente corrispondente a una minor spesa per il Servizio Sanitario Nazionale del -16,4% pari a -97 milioni di euro.

## Il Centro di Informazione sui Farmaci "Farmaci-line"

Il Centro di Informazione Indipendente sui Farmaci "Farmaci-line" dell'AIFA offre al pubblico ed agli operatori sanitari un servizio di informazione e documentazione per quesiti riguardanti l'efficacia la sicurezza e la disponibilità dei medicinali ed è attivo tutti i giorni lavorativi dalle 9.00 alle 13.00 e dalle 14.00 alle 16.00 attraverso il Numero Verde 800571661 o raggiungibile tramite posta, fax ed e-mail dedicati.

In totale i quesiti di informazione pervenuti nel biennio 2010-11 sono stati 5.912: 2.516 nel 2010 e 3.396 nel 2011. Nel corso dell'anno 2010, su un totale di 2.502 utenti, le richieste telefoniche sono state le più numerose (63%), seguite dalle e-mail (36%), tendenza ripetutasi anche nel corso dell'anno 2011, nel corso del quale, su un totale di 3.364 utenti, le richieste telefoniche sono state le più numerose (71%), seguite dalle e-mail (29%).

# La comunicazione dell'AIFA



La maggior parte delle richieste di informazioni nel biennio è pervenuta da cittadini/pazienti, seguiti dai farmacisti pubblici e dai medici specialisti.

Le voci maggiormente rappresentate nel biennio sono state quelle relative alla disponibilità in commercio, seguite dalle richieste “Varie ed Altre”, rimborsabilità, Note AIFA e Normativa e legislazione. Nel 2010 le richieste “disponibilità in commercio” hanno riguardato specialità medicinali in carenza, nuove immissioni in commercio e/o revoche e sono riferibili alla carenza del principio attivo Penicillamina. La voce “rimborsabilità” è da attribuire per lo più a richieste su riclassificazioni di specialità medicinali. La voce “Note AIFA” è relativa a richieste alla rimborsabilità dei farmaci, negli ultimi due mesi dell’anno in particolare ai farmaci in nota 79 e 75. Le richieste relative alla voce “normativa e legislazione” sono state eterogenee e inerenti provvedimenti specifici emanati quali le liste degli off-label, la necessità del Piano Terapeutico, le modalità prescrittiva di specialità medicinali e così via.

Nel 2011 le richieste relative alla voce “Disponibilità in commercio” hanno riguardato in special modo il passaggio dalla vecchia alla nuova confezione del medicinale Benzilpenicillina benzatinica, adesso disponibile solo in siringa pre-riempita. Le voci “Rimborsabilità” e “Note AIFA” contengono, in forma di diverso oggetto dei quesiti, i dubbi interpretativi riguardanti la nuova Nota13. In “Rimborsabilità” soprattutto troviamo i quesiti riguardanti la prescrivibilità dell’Ezetimibe in monoterapia.

Rispetto alla totalità dei quesiti pervenuti nell’anno 2010 al CIF Farmaci-line (n=2.516), le richieste inerenti i farmaci sono state 1.577. I quesiti più numerosi sono quelli relativi ai farmaci del sistema muscolo scheletrico (n=338) seguiti dai farmaci del sistema nervoso (n=248) e dai farmaci del sistema cardiovascolare (n=169). Nel 2011 sulla totalità dei quesiti ricevuti (n=3.396), le richieste inerenti i farmaci sono state 2.457. I quesiti più numerosi sono quelli relativi ai farmaci del sistema nervoso (n=381), Antimicrobici generali (n=305), Sistema cardiovascolare (n=278), farmaci del sistema genitourinario e ormoni sessuali (n=240).

### Le attività di Media Relations

L'Agenzia mantiene rapporti costanti con i media nazionali e locali (stampa, radio, televisione e web) e garantisce un’informazione ampia e puntuale sulle attività istituzionali particolarmente rilevanti e sui provvedimenti adottati a tutela della salute pubblica, grazie a frequenti incontri con i media oltreché a conferenze stampa e comunicati. Inoltre, AIFA provvede a monitorare giornalmente i diversi media, sia per rilevare il ritorno delle informazioni diffuse sia per assicurare l’eventuale correzione di comunicazioni distorte o fuorvianti in tema di salute, attraverso la definizione e l’attuazione delle attività di agenda setting.

A seguito delle azioni di monitoraggio delle agenzie di stampa, della carta stampata e dei programmi dell’emittenza nazionale e locale radiofonica, televisiva e

# La comunicazione dell'AIFA

del web, vengono realizzate rassegne stampa quotidiane sia in formato cartaceo sia elettronico, contenenti tutti gli articoli, i servizi e le interviste relative all'Agenzia e alle questioni di rilevante interesse sanitario e farmaceutico, rassegne stampa annuali e rassegne stampa tematiche.

| Attività di monitoraggio della stampa<br>Anni 2010 e 2011 |           |           |
|-----------------------------------------------------------|-----------|-----------|
|                                                           | 2010      | 2011      |
| MONITORAGGIO CARTA STAMPATA                               |           |           |
| Articoli selezionati                                      | 867.435   | 952.051   |
| Articoli con citazione AIFA                               | 2.179     | 2.224     |
| MONITORAGGIO, VALUTAZIONE E SELEZIONE AGENZIE             |           |           |
| Lanci agenzie monitorati                                  | 1.203.456 | 1.470.497 |
| Agenzie con citazione AIFA                                | 546       | 507       |
| MONITORAGGIO RADIO-TV                                     |           |           |
| Servizi monitorati                                        | 567       | 646       |
| Servizi con citazione AIFA                                | 86        | 34        |
| MONITORAGGIO WEB                                          |           |           |
| Siti consultati                                           | 13.212    | 15.980    |
| Siti con citazione AIFA                                   | 631       | 1.663     |

### Le informazioni in rete

Il portale web costituisce uno degli strumenti di cui l'AIFA si avvale per garantire ai suoi diversi target un'informazione sul farmaco indipendente e puntuale e allo stesso tempo per assicurare la giusta visibilità alle attività svolte dall'Agenzia.

Nel 2010, il Portale AIFA ([www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)) è stato aggiornato sia dal punto di vista contenutistico

che da quello grafico, presentandosi in una nuova *release* al fine di rispondere al meglio alle esigenze di informazione/comunicazione dei propri *stakeholders*.

L'obiettivo principale del portale è quello di connotarsi quale principale fonte autorevole di notizie e aggiornamenti in materia farmaceutica, sia per quanto attiene le attività più strettamente regolatorie, sia per la promozione di una nuova cultura sul farmaco.

Il nuovo sito, on line da aprile 2010, è strutturato per consentire un accesso più veloce ai diversi target ai quali l'Agenzia si rivolge (cittadino, operatore sanitario, azienda) e in particolar modo per assicurare trasparenza e tempestività delle informazioni sui farmaci e per rafforzare presso i cittadini la percezione dell'Agenzia quale istituzione che tutela la loro salute. Il portale oltre ad offrire ingressi filtrati per target, fornisce un servizio pubblico quotidiano di rassegna stampa, consultazione *online* di banche dati sul farmaco, volumi e collane frutto dell'attività editoriale, un vasto archivio di notizie consultabile per ambiti di attività, il calendario con tutti gli eventi rilevanti (riunioni, eventi di comunicazione, corsi, *workshop*, notifiche), i *feed* RSS (con possibilità di essere informati in tempo reale), uno spazio multimediale dedicato a contenuti audio e video e l'accesso diretto tramite una pagina dedicata ai servizi *online*.

Inoltre, la sezione "Trasparenza, valutazione e merito" contiene al suo interno l'elenco di tutti i dati sulla trasparenza dell'azione amministrativa dell'Agenzia, in osservanza al D.Lgs n. 150/2009.

Il portale AIFA, infine, soddisfa pienamente i requisiti di accessibilità dei contenuti previsti dalla normativa vigente ed ha piena compatibilità con tutte le raccomandazioni internazionali ISO e W3C.

I dati di accesso riferiti agli anni 2010-2011 dimostrano come l'AIFA sia sempre più considerato come un interlocutore autorevole da parte degli *stakeholders* e come fonte di informazioni puntuali e trasparenti da parte dei cittadini. Va sottolineato poi come il confronto delle serie storiche dei dati evidenzia che il Portale AIFA ha accresciuto notevolmente i contatti dei visitatori unici, rafforzando la visibilità nei canali "Operatore

| Dati di accesso - Anni 2010/2011 (fonte: elaborazione AIFA)                 |      |         |            |              |                    |               |
|-----------------------------------------------------------------------------|------|---------|------------|--------------|--------------------|---------------|
|                                                                             |      | Visit   | Page Views | Daily Unique | Media Daily Unique | Montly Unique |
| Gennaio                                                                     | 2011 | 105.524 | 506.715    | 86.495       | 2.790              | 61.531        |
| Gennaio                                                                     | 2010 | 82.381  | 414.877    | 67.992       | 2.193              | 48.442        |
| Febbraio                                                                    | 2011 | 103.722 | 504.931    | 85.449       | 3.052              | 61.310        |
| Febbraio                                                                    | 2010 | 84.346  | 461.242    | 68.928       | 2.461              | 47.860        |
| Marzo                                                                       | 2011 | 115.731 | 536.929    | 94.990       | 3.064              | 66.752        |
| Marzo                                                                       | 2010 | 90.901  | 464.584    | 73.201       | 2.361              | 49.304        |
| Aprile                                                                      | 2011 | 135.223 | 600.116    | 110.186      | 3.673              | 80.035        |
| Aprile                                                                      | 2010 | 81.349  | 467.311    | 66.524       | 2.217              | 46.637        |
| Maggio                                                                      | 2011 | 113.412 | 518.416    | 91.715       | 2.959              | 64.363        |
| Maggio                                                                      | 2010 | 75.192  | 441.169    | 61.562       | 1.985              | 42.040        |
| Giugno                                                                      | 2011 | 93.837  | 438.581    | 76.826       | 2.561              | 54.620        |
| Giugno                                                                      | 2010 | 72.760  | 408.156    | 58.458       | 1.949              | 39.627        |
| Luglio                                                                      | 2011 | 96.794  | 451.824    | 78.766       | 2.541              | 55.808        |
| Luglio                                                                      | 2010 | 77.241  | 421.907    | 61.724       | 1.991              | 41.633        |
| Agosto                                                                      | 2011 | 70.392  | 318.999    | 58.660       | 1.892              | 44.091        |
| Agosto                                                                      | 2010 | 55.221  | 293.030    | 45.220       | 1.458              | 33.042        |
| Settembre                                                                   | 2011 | 105.723 | 469.311    | 87.956       | 2.931              | 64.361        |
| Settembre                                                                   | 2010 | 86.674  | 461.522    | 69.728       | 2.324              | 47.671        |
| Ottobre                                                                     | 2011 | 114.495 | 491.088    | 97.410       | 3.142              | 73.045        |
| Ottobre                                                                     | 2010 | 116.396 | 645.241    | 97.377       | 3.141              | 72.699        |
| Novembre                                                                    | 2011 | 117.478 | 517.240    | 98.424       | 3.281              | 72.948        |
| Novembre                                                                    | 2010 | 156.580 | 885.302    | 132.408      | 4.413              | 94.630        |
| Dicembre                                                                    | 2011 | 103.319 | 449.878    | 87.559       | 2.824              | 67.600        |
| Dicembre                                                                    | 2010 | 120.273 | 655.322    | 96.938       | 3.127              | 67.189        |
| Visit: numero delle visite del portale per mese                             |      |         |            |              |                    |               |
| Page Views: numero delle pagine del portale visitate per mese               |      |         |            |              |                    |               |
| Daily Unique: somma dei visitatori unici giornalieri per mese               |      |         |            |              |                    |               |
| Media Daily Unique: Media giornaliera visitatori unici giornalieri per mese |      |         |            |              |                    |               |
| Monthly Unique: numero visitatori unici mese                                |      |         |            |              |                    |               |

Sanitario" e "Azienda" e conseguendo risultati incoraggianti con il dato del canale "Cittadino", successo possibile grazie ai numerosi servizi resi disponibili dall'Agenzia.

### L'informazione medico scientifica

L'uso appropriato dei medicinali nella pratica clinica rappresenta idealmente il punto di convergenza tra la tutela della salute del paziente e il requisito di economicità. La prescrizione è il fulcro su cui agiscono le numerose forze in grado di alterare l'equilibrio del sistema, non ultima l'informazione medico scientifica sui farmaci promossa dalle aziende farmaceutiche. Questa attività, è opportuno sottolinearlo, è definita espressamente e semplicemente come "pubblicità dei medicinali" dal decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 che ne riconosce lo scopo di "promuovere la prescrizione, la fornitura, la vendita o il consumo di medicinali".

Nell'ottica di incrementare l'appropriatezza prescrittiva, quindi, assume particolare rilievo il ruolo di vigilanza dell'AIFA che a tal fine ha incluso tra i propri Obiettivi di Mission quello specifico di potenziare gli strumenti atti a monitorare l'informazione medico scientifica rivolta agli operatori sanitari. Questa funzione istituzionale è stata assolta con modalità variamente declinate negli anni passati per essere poi impostata, a partire dall'aprile 2010, su una sorveglianza sistematica del materiale pubblicitario realizzata mediante la registrazione e la verifica formale-amministrativa della totalità dei mezzi

# La comunicazione dell'AIFA

promozionali presentati dalle aziende (8.978 pratiche nel periodo aprile-dicembre 2010 e 10.458 nell'anno 2011, per complessive 19.436 pratiche). Inoltre, dai dossier depositati è stato estratto un campione mirato (pari a 549 pratiche nel 2010 e 741 nel 2011) sottoposto ad una approfondita verifica regolatoria e scientifica che ha portato, complessivamente, a formulare oltre 1.200 contestazioni. Il monitoraggio sulla pubblicità dei medicinali è stato altresì integrato da ulteriori prestazioni quali il supporto alle aziende per agevolare la corretta applicazione della disciplina sulla materia e l'approfondimento delle dinamiche del fenomeno tramite l'analisi dei dati raccolti.

Il resoconto dettagliato dell'attività di monitoraggio sulla pubblicità dei medicinali svolta dall'Ufficio Informazione Medico Scientifica è riportato nei due rapporti annuali pubblicati sul portale dell'AIFA: Report 2010, Report 2011.

## L'attività editoriale

L'AIFA svolge una preziosa attività editoriale in ambito scientifico, mediante la realizzazione di pubblicazioni di altissimo livello qualitativo che intendono fornire uno strumento di conoscenza e approfondimento delle tematiche che formano parte della *mission* dell'Agenzia. Questa attività si manifesta in particolare nel settore dell'informazione scientifica, attraverso la realizzazione e la diffusione di rapporti, testi e guide che fungono da valido strumento di aggiornamento per gli operatori del settore:

## 1° RAPPORTO ANNUALE SULLE ATTIVITÀ DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO



Nel 2011 l'AIFA ha pubblicato il primo Rapporto Annuale, che ha illustrato e rappresentato in sintesi le attività svolte dall'Agenzia dalla sua nascita fino al 2009.

## RAPPORTO OsSC



Nel biennio di riferimento l'AIFA ha pubblicato due Rapporti OsSc (9° e 10° edizione), elaborati sulla base dei dati forniti dall'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione clinica dei medicinali, strumento tecnico-scientifico che ha come obiettivo quello di garantire la sorveglianza epidemiologica sulle sperimentazioni cliniche in ambito farmacologico condotte in Italia, monitorandone l'andamento qualitativo e quantitativo nel tempo. I Rapporti vengono inviati a tutti gli operatori sanitari e in essi sono contenuti tutti i dati relativi alle sperimentazioni cliniche condotte nell'anno in Italia, suddivise per fase, categoria terapeutica, regione e tipologia di ricerca. Si configura quindi come un utilissimo strumento per gli operatori sanitari, i Comitati Etici e i referenti regionali.

## REPORT CLINICAL TRIALS OF DRUGS IN ITALY

Il "Report Clinical Trials of Drugs in Italy" riporta in lingua inglese i contenuti del Rapporto nazionale sulla



Sperimentazione Clinica dei medicinali relativi all'attività di ricerca clinica condotta in Italia e presente nell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC).

## RAPPORTO OsMED



Le informazioni gestite ed elaborate dall'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali vengono periodicamente pubblicate in Rapporti nazionali, che sintetizzano i dati sull'uso dei farmaci in Italia nella popolazione generale, descritti in termini di spesa, volumi e tipologia. Nel biennio 2010-2011 l'AIFA ha pubblicato 5 rapporti sull'uso dei farmaci in Italia. Le analisi contenute nei Rapporti OsMed offrono anche spunti per correlare la prevalenza delle patologie nel territorio con il corrispondente utilizzo dei farmaci e propongono l'interpretazione dei principali fattori che influenzano la variabilità nella prescrizione.

## RAPPORTO SULLA SORVEGLIANZA POSTMARKETING DEI VACCINI IN ITALIA 2009 - 2010 (29/12/2011)

Nel Rapporto viene presentata l'attività di sorveglianza post marketing dei vaccini, condotta in Italia nel periodo 2009-2010.

Nella prima parte sono descritti il sistema di sorve-



glianza, gli strumenti utilizzati e le criticità riscontrate. Nelle parti seguenti, sono presentati i risultati complessivi per tipologia di vaccini delle analisi effettuate sulle reazioni avverse osservate dopo somministrazioni di vaccini e segnalate attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

## Gli eventi nazionali e internazionali

A seguito del profondo processo di riorganizzazione, al fine di essere sempre più rispondente agli obiettivi relativi al proprio mandato istituzionale e in linea con l'Europa, nel 2009 l'AIFA ha scelto di ridurre la sua partecipazione ad eventi esterni, limitandola al DIA e al Forum sul *Risk Management* di Arezzo.

## 47° CONGRESSO ANNUALE DRUG INFORMATION ASSOCIATION (DIA)

Dal 19 al 23 giugno del 2011 l'AIFA ha preso parte al 47° congresso annuale organizzato dalla Drug Information Association (DIA) a Chicago (USA). La DIA è il network internazionale che riunisce oltre 18.000 professionisti del settore farmaceutico.

Il "DIA Annual Meeting" è un evento finalizzato allo scambio e all'aggiornamento su contenuti scientifici legati agli ambiti della ricerca, del regolatorio, del *risk management*, dell'HTA e di tutti gli aspetti che ruotano intorno al ciclo di vita del farmaco, in un'ottica di confronto internazionale in grado di contribuire alla

## La comunicazione dell'AIFA

definizione di nuovi modelli e strategie, tarati su scenari e contesti in continua evoluzione.

La partecipazione AIFA all'evento è stata particolarmente prestigiosa: oltre allo spazio espositivo, per l'occasione è stata realizzata un'apposita brochure. Diverse le sessioni di lavoro a cui hanno partecipato i relatori dell'Agenzia.

### ANNUAL SYMPOSIUM TOPRA

Nel corso del biennio l'AIFA ha partecipato in due occasioni all'Annual Symposium organizzato da TOPRA (The Organization for Professionals in Regulatory Affairs). Nel 2010, l'allora Direttore Generale Guido Rasi è intervenuto con una relazione dal titolo "Access to Medicines and Risk-sharing Agreements in the Italian Experience". Ad ottobre 2011 l'AIFA è stata presente con il proprio stand espositivo all'ottava edizione del simposio, che si è svolta a Roma.

L'Agenzia, oltre a intervenire con i propri esperti nelle varie sessioni della manifestazione, ha avuto a disposizione una sessione dedicata in cui sono stati approfonditi il ruolo, le competenze e la collaborazione fra l'AIFA, il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità, le tre principali Istituzioni che a diverso titolo si adoperano nella quotidiana gestione di tutti gli aspetti legati al farmaco e ai dispositivi medici.

### I<sup>a</sup> EDIZIONE AIFA DAY

L'AIFA ha organizzato, il 19 dicembre 2011, il primo "AIFA DAY", una giornata interamente dedicata alla comunicazione interna, fortemente voluta dal Direttore generale, Prof. Luca Pani (insediatosi a novembre del 2011), come occasione di aggregazione e con-

fronto per tutte le risorse dell'Agenzia. L'evento ha puntato fortemente sul valore dell'appartenenza, uno dei pilastri fondamentali del presente e del futuro dell'Agenzia Italiana del Farmaco, e ha dato spazio, in questa prima edizione, ai giovani under 35 dell'Agenzia – tra i quali numerosi neoassunti – che hanno condiviso le proprie conoscenze, aspirazioni e impressioni sulla propria esperienza in AIFA. Il Prof. Pani ha concluso la serata definendo le sfide che attendono l'Agenzia nel prossimo futuro indicando nella capacità d'innovazione, nello spirito di squadra, nella trasparenza e nel senso di responsabilità verso i malati gli obiettivi chiave per raggiungere i risultati che l'AIFA si prefigge. L'AIFA DAY si svolgerà ogni anno con cadenza semestrale con l'obiettivo di incentivare la conoscenza reciproca e la condivisione degli obiettivi comuni da parte di tutto il personale.

### Sviluppo immagine coordinata AIFA

Nel biennio 2010-2011, è stata progettata ed elaborata una nuova immagine coordinata dell'Agenzia, allo scopo di consolidarne l'identità presso l'opinione pubblica, le altre istituzioni e i target di riferimento, proponendo inoltre un'immagine rinnovata anche a seguito della complessiva riorganizzazione che ha interessato l'Agenzia. Nello specifico, è stata rielaborata la grafica del logo AIFA e dei materiali informativi e di presentazione dell'Agenzia e sono stati realizzati gadget personalizzati.

Sono state inoltre realizzate, in coerenza con la nuova immagine coordinata, la grafica e la creatività per le pannellature delle sale riunioni della sede dell'Agenzia.

# Strategia e previsione di scenari futuri

L'Agenzia Italiana del Farmaco si è dotata di una struttura interna dedicata allo studio e al monitoraggio delle attività maggiormente rilevanti per il raggiungimento degli obiettivi istituzionali, anche alla luce di una logica comparativa con le altre Agenzie Europee ed in particolare con l'EMA. Tra i suoi principali compiti, anche l'individuazione di strategie di intervento per le problematiche che l'Agenzia si troverà a gestire nel breve e lungo periodo attraverso un'attività di monitoraggio condotta a livello nazionale e internazionale e la determinazione del prezzo dei farmaci rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale.

Nel biennio 2010-2011 l'attenzione è stata prioritariamente posta alla promozione dei farmaci equivalenti, alla definizione di modelli volti a individuare un nuovo sistema dei prezzi e al monitoraggio dei consumi e della spesa farmaceutica territoriale e ospedaliera a carico del Servizio Sanitario Nazionale e del cittadino.

### I farmaci equivalenti

I principali obiettivi di studio sono stati costituiti dall'analisi della domanda e dell'offerta e dal monitoraggio dei consumi a livello nazionale e regionale, al fine di produrre una stima del risparmio ottenibile e dell'impatto sulla salute pubblica e di poter individuare e

analizzare i principali elementi di criticità del settore. Di particolare rilievo è stata, inoltre, la realizzazione di uno studio approfondito sui farmaci generici che, offrendo una panoramica completa dell'andamento del mercato, dall'introduzione degli stessi a oggi, ha consentito di individuare politiche adeguate per incentivarne l'uso.

#### Spesa territoriale dei farmaci equivalenti di classe A-SSN (milioni di euro) 2010-2011

|                          | 2010 | 2011 |
|--------------------------|------|------|
| Spesa netta pro-capite   | 54,7 | 54,2 |
| % sul totale spesa netta | 30,4 | 32,2 |

#### Consumo territoriale dei farmaci equivalenti di classe A-SSN (DDD/1000 die) 2010-2011

|                        | 2010  | 2011  |
|------------------------|-------|-------|
| DDD/1000 die           | 486,8 | 534,8 |
| % sul totale delle DDD | 51,5  | 55,7  |

Dai dati presenti nelle tabelle si nota un incremento nei consumi dei farmaci generici associato ad un incremento parallelo della spesa a dimostrazione del fatto che sicuramente sono state messe in atto delle giuste politiche di incentivazione associate ad un risparmio della spesa farmaceutica.

# Strategia e previsione di scenari futuri

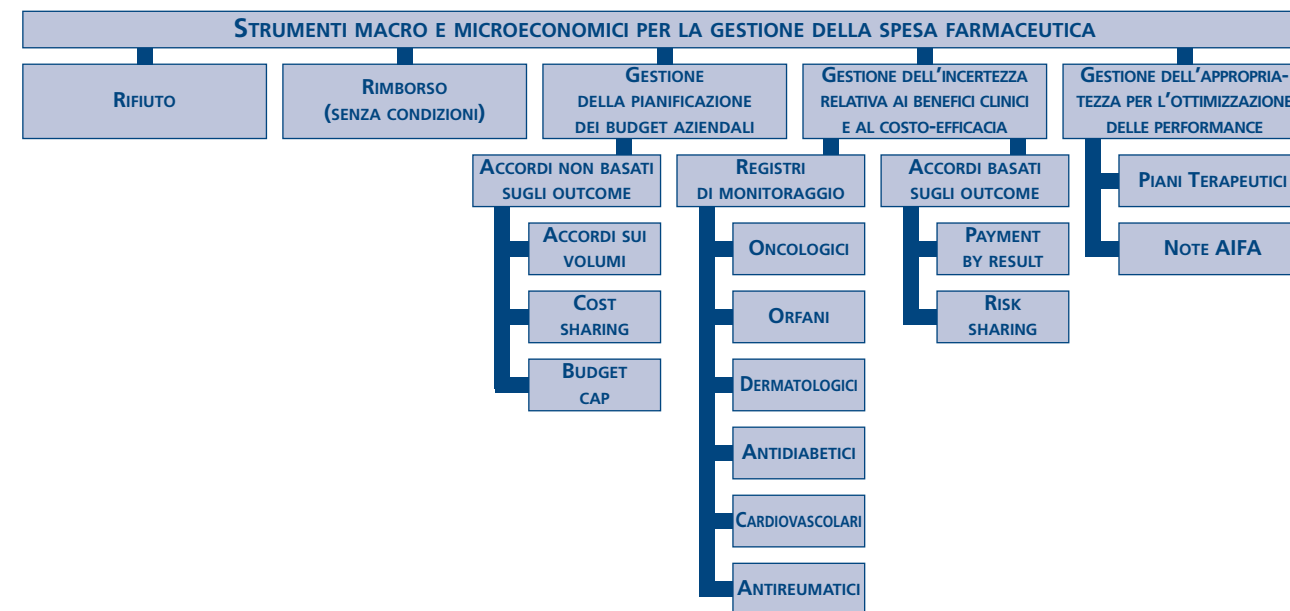
## Il sistema dei prezzi

La conduzione di un'analisi descrittiva del contesto internazionale, rappresentativo delle molteplicità di politiche regolatorie vigenti nell'Unione Europea, ha favorito la definizione di modelli e procedure che hanno portato all'implementazione di un nuovo sistema dei prezzi dei farmaci.

A completamento delle determinazioni di immissione in commercio di alcuni farmaci potenzialmente innovativi, l'AIFA ha previsto progetti di monitoraggio specifici volti

a definirne il ruolo del nuovo farmaco o della nuova strategia terapeutica nell'evoluzione della patologia:

- **COST-SHARING**: sconto sul prezzo per i primi cicli per tutti i pazienti eleggibili.
- **RISK-SHARING**: sconto sul prezzo per i primi cicli per paziente *non responder* alla prima rivalutazione.
- **PAYMENT-BY-RESULTS**: *pay back* totale a carico dell'azienda farmaceutica per i primi cicli per paziente *non responder* alla prima rivalutazione.



Attualmente sono 78 le indicazioni terapeutiche sottoposte a Registro di Monitoraggio di cui:  
**14 Payment by results    12 Cost Sharing    2 Risk Sharing    50 solo Registro di Monitoraggio**

## Le attività internazionali

Nel biennio 2010-2011, l'AIFA ha preso parte attivamente a diversi Organismi internazionali e a Progetti istituiti allo scopo di affrontare le tematiche connesse allo sviluppo del settore farmaceutico in Europa, in cui è prevista la partecipazione di rappresentanti di tutti gli Stati Membri dell'Unione Europea.

Nel dettaglio:

- Network of Competent Authorities for Price & Reimbursement.
- Progetto "European Statistics on Medicines", volto a sviluppare indicatori per il monitoraggio dei prezzi, la spesa e l'utilizzo dei farmaci a livello europeo;
- Progetto "Pharmaceutical Price Reimbursement Information" finalizzato a migliorare l'informazione e la conoscenza dei sistemi farmaceutici nell'Unione Europea allargata a 25;
- "European Society of Public Health - Section on Utilisation of Medicines" che collabora con il progetto EURO-MED-STAT per lo sviluppo di indicatori patient-based e organizza annualmente un workshop all'interno della Conferenza Europea di Sanità Pubblica;
- "Pharmaceutical Forum" teso ad individuare obiettivi e strategie per rendere più competitiva l'Europa nel settore farmaceutico da proporre, sotto forma di raccomandazioni, agli Stati Membri.

- "Project group on Managed-entry agreements" il cui obiettivo è di raccogliere e analizzare le informazioni sugli strumenti di rimborso condizionato dei farmaci (definiti Managed Entry Agreements) utilizzati dagli Stati membri dell'Unione Europea e di identificare e condividere una tassonomia uniforme.

- "Orphan drugs" è un progetto nato allo scopo di garantire un accesso equo e tempestivo ai farmaci dopo la loro autorizzazione all'immissione in commercio, attraverso un approccio condiviso tra i diversi SM.

- Partecipa al progetto HTA Policy Forum che ha lo scopo di promuovere lo sviluppo, la comunicazione e la comprensione dell'HTA in tutto il mondo come strumento, scientificamente fondato, per l'uso efficiente delle risorse in sanità.

- ISPOR Performance Based Risk Sharing Agreement Task Force

- Joint Scientific Advice (Tapestry Networks)

- EMA/Innovation EU Network



**Il governo  
della spesa  
farmaceutica**

# Il governo della spesa farmaceutica

Mantenere la spesa farmaceutica nell’ambito della compatibilità economica e all’interno del tetto fissato annualmente dallo Stato è uno dei principali obiettivi dell’Agenzia Italiana del Farmaco.

A essa, infatti, spetta il compito di:

- contrattare con i produttori il prezzo dei nuovi farmaci dispensati gratuitamente ai cittadini dal Servizio Sanitario Nazionale;
- monitorare costantemente a livello nazionale e regionale l’andamento della spesa farmaceutica;
- adottare interventi correttivi in caso di sforamento.

Nel periodo 2010-2011 sono state varate diverse norme di contenimento della spesa farmaceutica le quali ridefiniscono il tetto della spesa territoriale al 13,3%, agiscono sulle quote di spettanza di farmacisti e grossisti e prevedono lo spostamento di 600 milioni di euro dalla spesa farmaceutica ospedaliera a quella territoriale ( D.L. 78/2010). Inoltre è stata introdotta una riduzione del prezzo dei medicinali equivalenti del 12,5%.

2009

Il D.L. 39/2009 aveva ridefinito il tetto della spesa farmaceutica territoriale al 13,6%. Tale D.L. trasformato poi in L. 77/2009 e successivamente in L.102/2009, ridefinisce per l'anno 2010 il tetto della spesa farmaceutica territoriale al 13,3.

Il Sistema di pay back

Il meccanismo di ripiano del *pay back* nasce per venire incontro all'esigenza di una maggiore flessibilità del mercato farmaceutico, consentendo, da un lato, l'erogazione di risorse economiche alle Regioni a sostegno della spesa farmaceutica e, dall'altro, l'opportunità per le aziende farmaceutiche di effettuare le scelte sui prezzi dei loro farmaci, sulla base delle proprie strategie di intervento sul mercato. Introdotto dalla legge Finanziaria 2007, prevede la possibilità per i produttori di avvalersi della sospensione della riduzione di prezzo (disposta a ottobre 2005) a fronte di un versamento in contanti di pari valore economico. Il 46,8% delle aziende ha accettato di aderire al *pay back*, con un versamento complessivo di oltre 250 milioni di Euro. Il meccanismo del *pay back* ha riguardato 426 specialità medicinali per un totale di 296 molecole. Ferma restando la priorità di indirizzare la prescrizione dei farmaci verso una maggiore appropriatezza ed utilizzazione per giungere a un efficiente governo della spesa farmaceutica, la metodologia e i risultati ottenuti dal sistema del *pay back* evidenziano un valido meccanismo di ripiano in caso di mancato raggiungimento degli obiettivi di spesa programmata.

2010

La L. 122/2010 (conversione del comma 6 del D.L. 78/2010) ha previsto una ulteriore quota di sconto del 3,65% trattenuta dal SSN sul prezzo di vendita al pubblico dei di cui l' 1,83% a carico delle aziende farmaceutiche ( Determina AIFA 18 Febbraio 2011 per sconto a carico della aziende farmaceutiche).

2010

La L. 10/2011 al comma 12 septies (conversione art.6 comma 11 del D.L. 78/2010) ha rideterminato le quote di spettanza dei grossisti e dei farmacisti sul prezzo di vendita al pubblico dei farmaci rispettivamente al 3%( precedentemente al 6,65%) e al 30,35 (precedentemente al 26,7%).

2010

Il D.L. 78/2010 tra le varie misure introdotte ha previsto la ri-classificazione dei farmaci da H ad A PHT per un controvalore pari a 600 milioni di euro annui dalla spesa farmaceutica ospedaliera a quella territoriale (determina AIFA del 2 novembre 2010). Inoltre ha introdotto una riduzione del prezzo dei medicinali equivalenti del 12,5%.

2011

La Determina AIFA dell'8 aprile 2011 (Applicazione della disposizione di cui al comma 9 dell'articolo 11 del D.L. 78/2010, convertito, con modificazioni, dalla legge del 30 luglio 2010, n. 122, in materia di prezzi dei farmaci) ridetermina il prezzo dei farmaci a brevetto scaduto presenti nella lista di trasparenza. Tali prezzi sono stati ridotti sulla base di una metodologia di confronto con i prezzi dei farmaci a brevetto scaduto vigenti in altri Paesi europei.

2011

Il D.L. 98/2011 introduce nuove misure di contenimento della spesa farmaceutica fissando gli incrementi del livello del finanziamento del SSN per il 2013 e il 2014; gli interventi a tal fine

necessari saranno stabiliti da un'Intesa Stato-Regioni. Qualora l'Intesa non fosse raggiunta, entro il 30 giugno 2012, un regolamento governativo dovrà definire le procedure per porre a carico delle aziende farmaceutiche una quota non superiore al 35% dell'eventuale sforamento del tetto della spesa farmaceutica ospedaliera del 2,4% del Fondo sanitario nazionale e una ridefinizione del tetto della spesa farmaceutica territoriale al 12,5% (tale misura non è ancora stata attuata).

Nella valutazione dell’efficacia e del prezzo di un farmaco, l’AIFA si avvale del supporto della Commissione Tecnico Scientifica, del Comitato Prezzi e Rimborso e dei dati, relativi ai consumi e alla spesa farmaceutica, forniti dall’Osservatorio Nazionale sull’impiego dei Medicinali (OsMed).

| Spesa farmaceutica territoriale<br>Confronto 2010-2011 |        |        |
|--------------------------------------------------------|--------|--------|
| SPESA FARMACEUTICA (MILIONI €)                         | 2010   | 2011   |
| Classe A-SSN                                           | 12.985 | 12.387 |
| Classe A-PRIVATO                                       | 895    | 1.026  |
| Classe C con ricetta                                   | 3.114  | 3.207  |
| Automedicazione (SOP e OTC)                            | 2.060  | 2.113  |
| TOTALE SPESA FARMACEUTICA                              | 19.053 | 18.733 |
| Volumi di consumi<br>Confronto 2010-2011               |        |        |
| CONFEZIONI (MILIONI)                                   | 2010   | 2011   |
| Classe A-SSN                                           | 1.080  | 1.089  |
| Classe A-PRIVATO                                       | 136    | 146    |
| Classe C con ricetta                                   | 284    | 284    |
| Automedicazione (SOP e OTC)                            | 295    | 300    |
| TOTALE SPESA FARMACEUTICA                              | 1.795  | 1.819  |

# Il governo della spesa farmaceutica

## La negoziazione del prezzo dei farmaci

La negoziazione del prezzo di una nuova specialità medicinale, regolata dalla Delibera CIPE n. 3/2001, avviene secondo i seguenti criteri:

- rapporto efficacia/costo positivo: il medicinale è ritenuto utile per il trattamento di patologie per le quali non esiste alcuna terapia efficace, o fornisce una risposta più adeguata rispetto a farmaci già disponibili per le medesime indicazioni terapeutiche;
- rapporto beneficio/rischio maggiormente favorevole rispetto a farmaci già disponibili per le stesse indicazioni;
- valutazione dell'impatto economico sul Servizio Sanitario Nazionale;
- miglior rapporto costo-terapia/die a confronto con prodotti della stessa efficacia;
- stima delle quote di mercato acquisibili;
- confronto con i prezzi e i consumi degli altri Paesi europei.

L'Agenzia rende accessibile dal proprio sito ([www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)) un Sistema di Trasparenza dedicato alle Aziende che consente loro di fornire la documentazione necessaria alla negoziazione per il prezzo e il rimborso di un farmaco e di monitorare l'avanzamento della procedura negoziale.

## Numero di farmaci autorizzati negli anni 2010/2011 suddiviso secondo le tipologie più importanti

|                            | 2010 | 2011 |
|----------------------------|------|------|
| Farmaci orfani autorizzati | 7    | 4    |
| Nuove entità chimiche      | 22   | 14   |
| Farmaci generici, copie    | 534  | 603  |
| Altre tipologie            | 132  | 108  |
| TOTALE                     | 695  | 729  |

## L'OsMED, il monitoraggio della spesa farmaceutica e le attività di HTA

L'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) assicura il monitoraggio del consumo e della spesa farmaceutica territoriale e ospedaliera a livello nazionale e regionale, al fine di determinare l'eventuale sfondamento del tetto di spesa programmato per l'adozione di conseguenti misure di ripiano.

Tra le principali finalità dell'OsMed:

- descrivere i cambiamenti nell'uso dei farmaci;
- correlare problemi di sanità pubblica e uso di medicinali o categorie terapeutiche;
- confrontare il consumo dei medicinali in Italia con quello di altri Paesi;
- valutare le conseguenze assistenziali, economiche, sociali ed etiche provocate in modo diretto ed indiretto, nel breve e nel lungo periodo, dall'impiego dei farmaci esistenti e di quelli di nuova introduzione.

Sia nel 2010 che nel 2011 l'Ufficio ha raccolto ed elaborato oltre 500 milioni di ricette prescritte dai medici di medicina generale, inoltrate da circa 18.000 farmacie del territorio, nell'ottica di controllare la spesa farmaceutica nazionale e territoriale e di determinare l'eventuale sfondamento del tetto di spesa programmato per l'adozione di conseguenti misure di ripiano.

## OsMed - Risultati anni 2010 e 2011

|                                                                      | 2010 | 2011 |
|----------------------------------------------------------------------|------|------|
| Tempo medio di trasmissione dei rapporti ai ministeri vigilanti (gg) | 7    | 4    |
|                                                                      | 22   | 14   |

Le informazioni gestite ed elaborate dall'OsMed vengono periodicamente pubblicate in rapporti nazionali, che sintetizzano i dati sull'uso dei farmaci in Italia nella popolazione generale, descritti in termini di spesa, volumi e tipologia, quali, ad esempio, il "Rapporto Nazionale sull'uso dei farmaci in Italia".

Poiché l'Ufficio OsMed si avvale per la propria attività di una serie complessa di flussi informativi è stata avviata un'attività di implementazione di un *Datawarehouse* che permetta di gestire l'enorme mole di dati in maniera efficiente ed assicurarne un elevato livello qualitativo, permettendo inoltre di restituirli ai vari utilizzatori in maniera personalizzata sia nel caso di "clienti" interni (altri uffici AIFA) sia "clienti" esterni (Regioni).

L'Ufficio ha inoltre avviato un'attività di collaborazione

con la Ragioneria Generale del Ministero dell'Economia e delle Finanze al fine di avere accesso ai dati dell'art. 50 (Tessera sanitaria).

Periodicamente l'OsMed invia al Consiglio di Amministrazione dell'AIFA i rapporti mensili sul consumo e la spesa farmaceutica e, a seguito dell'esame del C.d.A., li trasmette ai Ministeri vigilanti ed alla Conferenza Stato-Regioni.

Nell'ambito del Progetto "Sfera" è stato realizzato a favore delle Regioni un servizio di informazione mensile sui dati di spesa e consumo. Parallelamente sono state attivate presso gli Assessorati 53 nuove postazioni, per un totale di 74 postazioni attive; presso le ASL 244 nuove postazioni, per un totale di 429 postazioni attive. Al contempo l'Ufficio ha provveduto all'aggiornamento mensile dei dati di spesa e consumo per ognuna delle postazioni.

L'Ufficio OsMED inoltre svolge una valutazione, per quanto riguarda la spesa farmaceutica territoriale ed ospedaliera, dei Piani di Rientro delle Regioni, come previsto dalla normativa.

È stato, inoltre, elaborato un sistema per la pubblicazione sul sito dell'Agenzia della lista di farmaci disponibili in Italia con informazioni circa il loro regime di dispensazione e rimborsabilità ed il prezzo al pubblico, allineando così l'Italia agli altri paesi europei.

# Il governo della spesa farmaceutica

## Le attività internazionali

L'AIFA partecipa regolarmente alle riunioni internazionali promosse dalla Commissione Europea e da altri soggetti istituzionali internazionali:

- È *Project Leader* del *Work Package* "Terminology" all'interno del Progetto Europeo "Public Health Information Service (PHIS)" finanziato dalla Commissione Europea e ha elaborato un "Glossary of Pharmaceutical Terms" che ha ricevuto parere positivo dagli Uffici della Commissione ed è attualmente disponibile sul sito web del progetto europeo. Tale progetto si è concluso nel 2011.
- Partecipa al progetto "European Study on Antibiotic Consumption" finanziato dallo European Center for Disease Control (ECDC) nato allo scopo di monitorare il consumo degli antibiotici nei vari Paesi Europei.
- Transparency Committee
- MEDEV
- Vancouver Group

L'AIFA, su designazione del Ministro della Salute, partecipa in qualità di *associated partner* alla EUnetHTA Joint Action (JA) on HTA 2010-2012; il principale obiettivo della JA è realizzare a livello europeo una collaborazione efficace e sostenibile nell'Health Technology Assessment (HTA). La JA, partendo dai risultati

della precedente collaborazione EUnetHTA (2006-2008) e del Pharmaceutical Forum, è impegnata anche nel campo della valutazione dell'efficacia relativa dei farmaci. L'AIFA collabora in tre importanti Work Packages: WP5, WP7 and WP8.

L'obiettivo generale del WP5 è sviluppare e migliorare la metodologia per la valutazione dell'efficacia relativa dei farmaci. Nello specifico il gruppo di lavoro si prefigge i seguenti obiettivi: effettuare un'analisi delle metodologie adottate, elaborare linee guida metodologiche e sviluppare un modello di valutazione rapida (la valutazione di una tecnologia al momento dell'introduzione nel mercato) e un modello per la valutazione completa (la valutazione completa di tutte le tecnologie disponibili per una determinata condizione), basandosi sull'HTA Core Model. Nel biennio 2010-2011 i membri del WP5, adattando l'HTA Core Model, hanno realizzato la prima versione del modello sulla valutazione rapida e completa dell'efficacia relativa dei farmaci, composto da otto principali sezioni, denominate *domains*. In particolare l'AIFA ha contribuito alla redazione, sia in qualità di autore che di revisore, di quattro *domains*: "Condizione clinica e l'uso attuale della tecnologia", "Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia", "Efficacia Clinica e Sicurezza".

Il WP7, incentrato sulle nuove tecnologie, ha tra gli obiettivi del suo mandato di promuovere la collaborazione sulle nuove tecnologie e di contribuire a ridurre la duplicazione di lavoro, sviluppando strumenti per la condivisione delle informazioni e l'armonizzazione dei

processi. Sono stati sviluppati due database: EVIDENT, contenente le informazioni sulle nuove tecnologie che richiedono ulteriori evidenze e il POP (Planned and Ongoing Projects), che consente di condividere tra i partners EUnetHTA le informazioni riguardanti i progetti programmati, in corso o recentemente pubblicati, al fine di ridurre la duplicazione di lavoro e di promuovere la collaborazione tra i diversi paesi.



**L'attività  
amministrativa**

# L'attività amministrativa

Nel biennio 2010-2011, in linea di continuità con gli anni precedenti, l'attività amministrativa dell'AIFA è stata orientata a integrare la programmazione per obiettivi e azioni con quella economica, implementando e potenziando gli strumenti di pianificazione, programmazione/budget e controllo.

Nella stessa logica di integrazione con la pianificazione strategica e con la gestione delle performance sono stati predisposti il piano di attività triennale 2011-2013, il piano di attività 2011 e il conseguente Budget 2011 attraverso i seguenti passaggi logici:

- costruzione della mappa strategica, a partire dalle fonti di programmazione e dalle linee strategiche dell'Alta Direzione di AIFA;
- definizione del conseguente Piano di azioni e progetti del triennio 2011-2013 e relativi obiettivi e target;
- progettazione e Valorizzazione di specifiche attività e progetti 2011, in collaborazione con i titolari dei Progetti stessi, da realizzare con le risorse vincolate provenienti dal contributo sulle spese promozionali delle aziende farmaceutiche;
- valorizzazione dei risconti di attività e spesa su Programmi relativi agli anni precedenti non ancora conclusi;
- valorizzazione dei Programmi di attività e spesa

per le attività AIFA a remunerazione, in particolare di livello europeo (Contratti EMA), e loro contabilizzazione ricavi-costi (comprensivi dell'attività resa dagli esperti designati);

- valorizzazione dei ricavi e costi relativi alle attività tipiche e di supporto AIFA (esclusi quelli già imputati ai Programmi e Progetti di cui ai punti precedenti), in collaborazione con i gestori dei fattori produttivi ovvero "budget trasversali", e in particolare:
  - determinazione dei costi relativi alle risorse umane, a seguito di: i) Piano di reclutamento 2010; ii) impatto dei rinnovi contrattuali; iii) assegnazioni incarichi e modifiche di qualifica/profilo coerenti con il riassetto organizzativo; iv) componenti variabili di retribuzione (budget fondi produttività, straordinario, missioni, Formazione); v) impatto risorse umane con contratto non dipendente (stage, collaborazioni, ecc.);
  - budget dei servizi, con particolare riguardo alla funzione Information Technology.
- budget degli investimenti, compresi quelli relativi ai Programmi di attività e spesa di cui al punto 4, e ai Progetti di cui al punto 3;
- consolidamento dei punti precedenti nel Bilancio di previsione 2011 e articolato per Progetti e Programmi come sopra descritto.

In sede di revisione si è realizzato un monitoraggio infrannuale, sia dell'andamento economico finanziario dell'esercizio 2011 sia del grado di raggiungimento e dello stato di avanzamento dei principali obiettivi e progetti, fissati nel Documento di programmazione e nel bilancio di previsione, approvato a novembre dal C.d.A.

Conseguentemente, si è effettuata:

- la revisione del bilancio di previsione 2011, tenendo conto sia dell'effettiva dinamica delle risorse disponibili e dei principali costi d'esercizio sia delle richieste degli Uffici, validate e revisionate a seguito della verifica di compatibilità economico-finanziaria;
- la riprogrammazione degli obiettivi, laddove siano intervenute variabili esterne non prevedibili a modificare il quadro di riferimento;
- la stabilizzazione dei progetti e degli obiettivi negoziati e delle risorse assegnate a budget per ciascun Centro di Responsabilità (CdR).

In conclusione sono stati definiti e approvati dal C.d.A. e dai Ministeri Vigilanti:

- Piano Triennale di attività 2011-2013;
- Piano Annuale di attività 2011;
- Bilancio di previsione 2011;

- Bilancio d'esercizio 2010;
- Revisione Bilancio di previsione 2011 e verifica infrannuale.

Al fine di rendere più efficiente la gestione degli acquisti dell'Agenzia, dopo aver predisposto una apposita POS, ormai nota ed utilizzata da tutti i CdR, ed aver istituito e successivamente affinato un apposito Gruppo di Lavoro (GLA), dedicato quasi esclusivamente alla gestione del ciclo degli acquisti, si è proceduto a creare un Data Base condiviso con il GLA per la gestione delle scadenze e per la programmazione degli acquisti. Da settembre 2011 tutti i CdR ricevono con regolarità evidenza delle scadenze dei contratti di competenza e viene loro richiesta la programmazione di nuovi acquisti.

Le pratiche di rimborso delle tariffe del settore farmaceutico sono state gestite con istruttorie specifiche per ciascuna tipologia di casistiche:

1. L'azienda effettua i versamenti delle tariffe e non presenta all'AIFA la pratica relativa;
2. L'azienda effettua i versamenti delle tariffe, presenta la pratica all'AIFA e successivamente ne chiede il ritiro;
3. L'azienda effettua i versamenti delle tariffe, presenta la pratica all'AIFA e successivamente alla lavorazione viene riscontrato dall'ufficio un pagamento eccedente al dovuto.

<sup>1</sup>D.Lgs. 150/2009

# L'attività amministrativa

Per le pratiche precedenti al novembre 2009 il rimborso è interamente a carico del Ministero della Salute. Con l'istituzione del sistema di pagamento delle tariffe POL, avviato nel 2009 in collaborazione con la Direzione Generale dei Farmaci e Dispositivi Medici del Ministero della Salute e Poste Italiane SpA, l'AIFA, avendo acquisito direttamente la quota di propria spettanza (16,67%), effettua i rimborsi di quanto incassato e non dovuto.

A partire da marzo 2011, acquisiti i dati contabili relativi al Ministero della Salute per versamenti provenienti dall'estero, si è potuto effettuare una ricognizione del *pending* dei rimborsi ed inserire tutte le istanze giacenti in un *database* in grado di evidenziare le diverse tipologie di richieste di rimborso, la data di presentazione, l'anno di riferimento e lo stato della pratica.

Nella gestione, poiché è stato rilevato un numero considerevole di pratiche corrispondenti alla casistica individuata del primo tipo (versamento tariffa e mancata presentazione della pratica) si è provveduto prioritariamente a trattare tale tipologia di rimborso che, anche con riferimento ad anni precedenti, è immediatamente liquidabile, essendo presente sia l'attestazione che la ricevuta di versamento del bollettino postale.

A fronte dell'ingente numero di istanze in entrata, circa 1.100 nei soli anni 2010–2011, a partire dal 2011, acquisita la disponibilità di tutti i dati contabili, si è dato un forte impulso all'attività, con chiusura di 642 pratiche e l'avvio della riduzione del *pending*.

Le novità legislative e gli strumenti attivati negli ultimi anni, in particolare in attuazione della legge 4 marzo 2009, n. 15, riguardante la "Ottimizzazione della produttività del lavoro pubblico e di efficienza e trasparenza delle pubbliche amministrazioni", richiedono una accelerazione nel processo di implementazione di sistemi "aziendali" di gestione della performance e di valutazione del personale, che consentano tra l'altro la rendicontazione pubblica e trasparente dei risultati. Viene prevista altresì — e con l'urgenza generata dalla situazione critica della finanza pubblica — la revisione dei processi erogativi dei servizi pubblici, e l'individuazione di costi standard da assumere quale riferimento per la quantificazione dei fabbisogni di finanziamento e per la valutazione di efficienza, in relazione ai costi effettivi rilevati.

Al fine di ridurre il costo dei servizi, favorire l'utilizzo delle tecnologie dell'informazione e della comunicazione e conseguire un risparmio sul costo del lavoro, la normativa richiede alle Amministrazioni Pubbliche di individuare annualmente i servizi erogati agli utenti finali e intermedi, di contabilizzare i costi ed evidenziare i costi effettivi e quelli imputati al personale per ogni servizio erogato, nonché di monitorare il loro andamento nel tempo, pubblicando i relativi dati sui propri siti istituzionali<sup>1</sup>.

L'Agenzia, pertanto, in sede di formazione del budget 2011, ha provveduto a correlare i servizi e le attività svolti con le rispettive fonti di finanziamento e con i costi del personale e dei servizi di diretta imputazione. In tal modo si è evidenziato il margine di contribuzione

che ciascun servizio/attività genera per il finanziamento delle spese generali dell'Agenzia.

Tale metodologia deve tuttavia essere implementata e potenziata al fine di sviluppare le infrastrutture informative e contabili, a base di un sistema di misurazione e valutazione della performance efficace e oggettivo. In questo ambito è stato sviluppato un progetto rivolto a individuare e valorizzare economicamente i servizi erogati dall'AIFA e le attività realizzate a tale scopo dai diversi settori dell'organizzazione. La valorizzazione economica a standard dovrà permettere il monitoraggio periodico degli scostamenti rispetto ai costi effettivi, da rilevare attraverso il perfezionamento e la revisione dei sistemi informativi e contabili. Il *costing* delle attività e dei servizi erogati consentirà tra l'altro di valutare l'adeguatezza delle tariffe vigenti per le prestazioni erogate dall'Agenzia, e in generale i fabbisogni standard di finanziamento per le attività tipiche di AIFA "non remunerate" a tariffa.

Pertanto, il progetto si inserisce nel processo di cambiamento gestionale e organizzativo avviato dall'AIFA negli ultimi anni, viene promosso dall'Ufficio Contabilità e Bilancio e si integra logicamente e sinergicamente con i Progetti ICT e con il Controllo di Gestione (in particolare con l'avvio della *business intelligence*).

<sup>1</sup>D.Lgs. 150/2009



# **Il percorso di pre autorizzazione del farmaco**

# Il percorso di pre autorizzazione del farmaco

L'AIFA interviene in molteplici fasi della ricerca clinica sui farmaci promuovendo lo sviluppo della normativa di settore. Rilascia autorizzazioni alle sperimentazioni eseguite con prodotti di terapia cellulare e terapia genica di fasi successive alla I; effettua analisi sull'uso terapeutico di farmaci sottoposti a sperimentazione clinica nell'ambito del cosiddetto "uso compassionevole" e su studi osservazionali; gestisce e coordina le attività legate ai Registri dei Farmaci sottoposti a Monitoraggio (RFM); valuta analisi e coordina le richieste di inserimento di nuovi prodotti farmaceutici nell'ambito della Legge 648/1996. Infine partecipa a gruppi di lavoro nell'ambito di Commissioni dell'European Medicines Agency (EMA) e dell'Unione Europea (UE).

## L'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica (OsSC)

L'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC) raccoglie le informazioni sugli studi clinici (Fase I-IV) condotti in Italia dal 2000. La sua funzione non è solo quella di fotografare in tempo reale l'andamento della ricerca clinica, ma soprattutto di evidenziarne gli aspetti peculiari e le inevitabili criticità, così da introdurre i necessari correttivi (di controllo e di sistema) per sostenere e sviluppare ulteriormente l'intero settore. Nel 2010 l'Osservatorio è stato integrato con l'istituzione del Registro degli Studi Osservazionali (RSO) per l'analisi della ricerca non interventistica, fondamentale per la valutazione del profilo di sicurezza dei farmaci nelle normali condizioni di uso e su grandi numeri di soggetti, per approfondimenti sull'efficacia nella normale pratica clinica, per la

verifica dell'appropriatezza prescrittiva e per valutazioni di tipo farmaco-economico.



La Home Page del sito dell'OsSC

In ambito nazionale e internazionale l'Osservatorio rappresenta un modello di banca dati sulla sperimentazione clinica dei medicinali con profili di accesso e consultazione dedicati a Regioni, Autorità Competenti, Comitati Etici, Promotori, Organizzazioni di Ricerca a Contratto (CRO); funzione di raccordo con la banca dati europea EudraCT; trasparenza sulla ricerca e libero accesso in consultazione dei dati relativi ai protocolli all'interno del nuovo portale della ricerca clinica.<sup>1</sup>

Una nuova fase, tuttora in corso, si è aperta con la pubblicazione del D.M. 21 dicembre 2007 "Clinical Trial Application", che ha reso giuridicamente vincolante l'applicazione dell'OsSC al processo regolatorio necessario per iniziare, emendare e concludere una sperimentazione clinica.

## Numero di studi clinici negli anni 2010/2011 suddiviso secondo le tipologie più importanti

|                                         | 2010               | 2011            |
|-----------------------------------------|--------------------|-----------------|
| Sperimentazioni Cliniche                | 717                | 752             |
| % SC trasmesse a EudraCT*               | 96%                | 81%             |
| Rapporti Annuali pubblicati             | 1                  | 1               |
| Annual Bulletin (in inglese) pubblicati | 1 (summary report) | 1 (full report) |
| Newsletter pubblicate                   | 1                  | 3               |
| Giornate di formazione svolte           | 1                  | 1               |

\* La trasmissione dei dati è dipendente dai tempi tecnici di aggiornamento dopo ogni sviluppo di EudraCT (giunto alla versione 8.1.3). L'introduzione di un nuovo cambiamento sostanziale giustifica gli scostamenti rispetto al numero di studi, indicati con percentuali maggiori o minori al 100%.

Il numero delle sperimentazioni cliniche è aumentato dal 2004 al 2008. La flessione evidenziata nel 2009 e proseguita nel 2010 è espressione di una tendenza alla diminuzione degli investimenti che interessa tutta l'Europa. L'Italia è, tra i Paesi europei, quello dove la flessione è stata più contenuta. I dati preliminari relativi al 2011 mostrano anzi un trend in ripresa.

Intensa è stata, fin dall'istituzione dell'OsSC, l'attività di pubblicazione dei dati relativi alle sperimentazioni cliniche. Ogni anno vengono, infatti, resi disponibili agli operatori di settore (Regioni, Comitati Etici, Promotori, Direzioni Generali di Ospedali e ASL, Università) specifici Rapporti, prodotti anche in lingua inglese, contenenti i dati relativi alle attività condotte in tale ambito a livello nazionale. Tutte le pubblicazioni sono disponibili sul Portale sulla Ricerca Clinica.<sup>2</sup>

Nel 2008, inoltre, è stato istituito il Tavolo tecnico *e-submission*, con l'obiettivo di introdurre la dematerializzazione documentale e la firma digitale su tutta la documentazione inerente la sperimentazione clinica al

fine di arrivare ad una gestione esclusivamente telematica dei processi di autorizzazione e monitoraggio. Con questa nuova procedura in fase di sviluppo, l'OsSC si pone ancora una volta come riferimento internazionale tra i sistemi gestionali al servizio della ricerca clinica sui farmaci.

Cospicua è stata anche l'attività formativa svolta sui temi della sperimentazione clinica. Questa attività, peraltro strettamente correlata con la pubblicazione di nuovi provvedimenti normativi, dimostra la volontà dell'AIFA di voler condividere con i diretti responsabili regole e procedure per una corretta applicazione locale.

## La Legge 648/96

Una delle modalità che consentono di poter utilizzare un medicinale per un'indicazione non autorizzata è rappresentata dalla Legge n. 648 del 23 dicembre 1996, di conversione del D.L. n. 536 del 21 ottobre 1996. Applicabile "qualora non esista valida alternativa

<sup>1</sup><http://ricerca-clinica.agenziafarmaco.it/it/node/1>

<sup>2</sup><http://ricerca-clinica.agenziafarmaco.it/it/node/482>

# Il percorso di pre autorizzazione del farmaco

terapeutica”, la norma consente l’erogazione a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale di medicinali inseriti in un’apposita lista costituita da tre diverse tipologie:

- farmaci innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale;
- medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica;
- medicinali da impiegare per un’indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

La Legge 648/96 è stata quindi emanata per garantire un’opportunità di cura su base scientifica a malati con patologie gravi e/o invalidanti che non disponessero di valide alternative terapeutiche.

Mutando il quadro politico, legislativo e sanitario vigente al momento, già da tempo la Sottocommissione Sperimentazione Clinica e Usi speciali di farmaci si è posta l’obiettivo di revisionare l’elenco della L. 648 al fine di valutare l’effettiva necessità, nonché l’opportunità, alla luce anche dei progressi della ricerca farmacologica di quest’ultimo decennio, della permanenza o meno al suo interno di alcuni medicinali.

Di conseguenza, la linea seguita sino ad ora dalla Sottocommissione prevede che sia il medico a confrontarsi direttamente con la propria struttura per scelte terapeutiche individualizzate e comunque rimborsate “a prestazione”.

La L. 648/96 costituisce tuttora un canale privilegiato per quei medicinali innovativi che si trovano ancora all’esame degli organi regolatori competenti (ad es. in sede europea), laddove si ritenga appropriato anticiparne la rimborsabilità in considerazione dell’impossibilità di poterli impiegare in tempi brevi a carico del SSN seguendo le ordinarie procedure autorizzative.

## Legge 648/96

|                                          | 2010 | 2011 |
|------------------------------------------|------|------|
| Richieste singole ricevute               | 30   | 38   |
| Medicinali nella lista “classica”        | 46   | 51   |
| Medicinali nelle liste “usi consolidati” | 144  | 141  |

A partire dal 2007, al fine di continuare ad assicurare agli assistiti trattamenti indispensabili e appropriati alle loro specifiche condizioni patologiche ed evitare una generalizzata sospensione di impieghi *off label* di medicinali regolarmente autorizzati (comma 796, lettera Z, art. 1 della Legge Finanziaria 2007), nell’elenco della L. 648/96 è stata introdotta una nuova sezione per i farmaci impiegati *off label*. Al suo interno sono presenti le liste di quei medicinali di uso consolidato, sulla base dei dati di letteratura, nel trattamento dei tumori solidi nell’adulto, dei tumori pediatrici, delle neoplasie e patologie ematologiche, delle patologie neurologiche, nel trattamento correlato ai trapianti, per indicazioni differenti da quelle previste dal provvedimento di AIC. Con l’ultimo aggiornamento del maggio 2011, è stata istituita anche una lista per radiofarmaci con uso *off label* consolidato.

## Le terapie avanzate

L’AIFA ha attivato nel gennaio 2010 un’unità dedicata alle Terapie Avanzate, una categoria di medicinali biotecnologici in cui la ricerca sembrerebbe in grado di sviluppare prodotti promettenti per la cura di malattie gravi e patologie croniche e degenerative. Il carattere innovativo di questi farmaci – che comprendono medicinali di terapia genica, di terapia cellulare somatica e prodotti di ingegneria tissutale – è dato dal processo di “ingegnerizzazione” o “manipolazione” di cellule autologhe (provenienti dal paziente stesso) o eterologhe (provenienti da donatori). I prodotti finiti sono medicinali personalizzati, quindi specifici per il singolo paziente.

Trattandosi di prodotti complessi e ad alto potenziale di rischio, le tradizionali prove di tossicologia e farmacologia e i modelli animali non sono sempre applicabili in quanto le cellule hanno l’abilità di proliferare, di trasformarsi e di migrare nell’organismo, sono modificate nel loro DNA o sono combinate con biomateriali o dispositivi medici. Il nuovo Regolamento (CE) 1394/2007, le recenti direttive europee e le specifiche linee guida dell’EMA hanno quindi stabilito requisiti molto più rigorosi rispetto a quelli previsti per altri trattamenti a base di cellule già consolidati come le trasfusioni, i trapianti di cellule e tessuti e le immunoterapie oncologiche.

Per quanto riguarda la preparazione di medicinali per terapie avanzate, l’AIFA ha condotto ispezioni presso gli enti pubblici e le industrie private che intendevano ottenere la certificazione di *cell factory*. L’autorizzazione per la produzione è stata rilasciata solo a laboratori in cui la struttura, i processi di lavorazione e gli operatori sono stati

giudicati idonei rispetto agli standard europei di “Good Manufacturing Practice”. Al 2011 l’AIFA ha autorizzato undici *cell factory* sul territorio nazionale<sup>3</sup> e 32 sperimentazioni cliniche di fase II, III e IV con prodotti per terapie avanzate. Nella valutazione della documentazione necessaria per l’ottenimento dell’autorizzazione, gli esperti AIFA hanno posto particolare attenzione agli aspetti peculiari di questi medicinali: la provenienza certa delle cellule, l’assenza di agenti patogeni trasmissibili e il grado della manipolazione a cui le cellule sono state sottoposte durante il processo produttivo.

L’Agenzia ha inoltre partecipato alle riunioni mensili del Comitato europeo per le Terapie Avanzate dell’EMA, contribuendo alle attività di valutazione dei prodotti, alla stesura di linee guida e alle riunioni dei due gruppi di lavoro per i prodotti di terapia cellulare e per i prodotti di terapia genica.

## La ricerca indipendente promossa dall’AIFA

Dare sostegno a programmi di ricerca e studi clinici indipendenti è uno degli obiettivi discendenti dalla norma istitutiva dell’AIFA. Il fine è promuovere la produzione di conoscenze in grado di fornire risposte significative per la salute dei cittadini e per il Servizio Sanitario Nazionale in aree che, nell’attuale scenario della ricerca clinica, appaiono destinate a rimanere marginali o semplicemente non indagate dall’industria, poiché di scarso interesse commerciale.

È il caso, ad esempio, delle malattie rare, nelle quali la prevalenza della condizione nella popolazione è estremamente ridotta; degli studi sulla sicurezza a lungo termine nel corso di terapie croniche; delle ricerche su popolazioni

<sup>3</sup>[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/elenco\\_officine\\_medicinali\\_di\\_terapie\\_avanzate.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/elenco_officine_medicinali_di_terapie_avanzate.pdf)

# Il percorso di pre autorizzazione del farmaco

di pazienti di norma escluse dalle sperimentazioni cliniche, come i bambini o gli anziani.

La ricerca sperimentale e osservazionale si definisce indipendente perché i protocolli di studio non sono elaborati dalle aziende farmaceutiche, bensì dai singoli ricercatori o gruppi proponenti, appartenenti a strutture pubbliche e non profit, che detengono la proprietà dei dati e che pertanto hanno facoltà di analizzarli e di pubblicarli senza acquisire preliminarmente il consenso del promotore. A tali condizioni, che garantiscono l'autonomia del ricercatore, si aggiunge una decisione di finanziamento guidata unicamente dalla valutazione dell'effettivo merito scientifico della proposta.

Gli studi sono finanziati con parte del contributo, pari al 5% delle loro spese promozionali, versato dalle aziende farmaceutiche. Complessivamente, dal 2005 a oggi, in 5 distinti bandi di ricerca, sono stati finanziati 207 progetti per un ammontare di 98 milioni di euro.

Le tematiche oggetto di ricerca inserite nei bandi sono state ricondotte a tre principali aree:

- studi su farmaci orfani e malattie rare, fino al 2007;
- confronto tra strategie terapeutiche per problemi ad elevato impatto per la salute pubblica e per il Servizio Sanitario Nazionale;
- studi sulla sicurezza dei farmaci e strategie di miglioramento dell'appropriatezza delle cure.

Nel bando 2009 (processato nel biennio 2010-2011) sono stati ammessi a finanziamento 18 progetti con la

seguente distribuzione per aree tematiche:

| Aree tematiche      | N. Progetti |
|---------------------|-------------|
| Oncologia           | 5           |
| Pediatria           | 4           |
| Geriatría           | 4           |
| Farmaci equivalenti | 3           |
| <b>Totale</b>       | <b>18</b>   |

Dal 2008 è stata anche implementata una parallela attività di verifica dell'avanzamento dei progetti finanziati che si è esplicata secondo le seguenti modalità:

- finanziamento progressivo sulla base dello stato di avanzamento degli studi;
- invio di relazioni periodiche sullo stato di avanzamento dei progetti;
- ricognizioni semestrali sul numero di pazienti arruolati in ogni centro coinvolto nello studio e incontri periodici.

Per ciascun bando è stato inoltre offerto ai responsabili dei progetti finanziati un percorso formativo incentrato sulle tematiche GCP al fine di innalzare il livello qualitativo delle ricerche effettuate.

Ad oggi, 60 progetti sono effettivamente conclusi ed hanno presentato un *Final Study Report*. Complessivamente sono state presentate su riviste nazionali e/o internazionali 309 pubblicazioni scientifiche elaborate con i risultati dei progetti finanziati, con un *Impact Factor* che complessivamente somma a 574,66 punti.

# Il processo registrativo

# Il processo registrativo

Gli anni 2010 e 2011 si sono caratterizzati, nell'ambito dei processi registrativi, per il forte impegno profuso nel rispetto delle tempistiche delle procedure autorizzative e per la trasparenza, l'efficacia e la linearità dell'azione amministrativa, in tutte le fasi dell'iter procedimentale. Inoltre, al fine di garantire qualità al lavoro di valutazione delle domande di registrazione per particolari categorie di medicinali, sono stati creati specifici settori dedicati all'approfondimento di alcuni aspetti dei dossier registrativi per quel che concerne particolari tipologie di medicinali quali: Biologici, Allergeni, Radiofarmaci, Medicinali a base di Erbe di uso tradizionale e Medical Device. Tali ambiti, che si avvalgono della consulenza di personale esperto che collabora costantemente con l'AIFA ed afferente alle principali Università Italiane ed Enti di Ricerca, oltre a favorire gli opportuni scambi, anche a livello europeo, su problematiche tipiche di tali categorie di farmaci, hanno favorito una adeguata e peculiare qualificazione del personale coinvolto, ampliando le prospettive di crescita dell'AIFA dal punto di vista scientifico e regolatorio, in ambito nazionale ed estero.

### Le procedure nazionali, decentrate e di mutuo riconoscimento

Sulla scia dell'anno precedente si è consolidata l'opera di erosione e azzeramento dell'arretrato e si è proceduto nell'opera di fusione e armonizzazione degli uffici autorizzativi nell'Ufficio Valutazione e Autorizzazione (UVA), competente per le domande di autorizzazione delle pratiche con procedura nazionale, di mutuo riconoscimento e decentrata. Il processo di integrazione

del personale nonché l'uniformizzazione delle prassi, sempre in linea con la normativa europea di settore, ha conferito all'azione amministrativa la necessaria omogeneità, ottimizzando il lavoro svolto da tutti i settori coinvolti nell'ambito del procedimento autorizzativo. Rilevano peraltro i numeri esponenziali relativi alle domande pervenute nel settore delle autorizzazioni all'immissione in commercio (nuove AIC) e delle Variazioni di tipo I (variazione minore all'AIC) e di tipo II (variazione maggiore all'AIC).

Nella tabella successiva è visibile l'incremento di richieste presentate dalle Aziende a seguito dell'adozione da parte dell'Italia del nuovo Regolamento (CE) 1234/2008, con decorrenza 1° gennaio 2010, sulle variazioni ai termini dell'AIC delle domande presentate con procedura nazionale e comunitaria. L'Italia infatti figura tra i pochi Paesi europei ad aver applicato il nuovo regolamento europeo anche alle variazioni cosiddette "puramente nazionali". È stato inoltre esteso, con successivi atti, il regime di silenzio assenso decretato con la Determina AIFA del 4 novembre 2008, in attuazione del comma 1bis dell'art. 35 del decreto legislativo 274/07, relativo all'autorizzazione delle domande di variazione di tipo I e II. In tale ambito, nel corso del 2010, l'AIFA ha proseguito nell'ampliamento del Sistema *Front End*, sezione *Check Point*, per la sottomissione e gestione elettronica delle domande di variazione all'AIC, implementando nel novembre 2011 l'ambito relativo alle Variazioni di tipo II e giungendo all'ultima fase per l'ampliamento del Sistema *Check Point* alle domande di nuova autorizzazione. Il *Front End*, oltre a garantire fluidità e trasparenza al procedi-

mento autorizzativo, consente la progressiva riduzione della documentazione cartacea di pertinenza delle Aziende e favorisce la migliore tutela e conservazione dei dossier allegati alle richieste, anche per quanto riguarda le norme sulla riservatezza e dematerializzazione della Pubblica Amministrazione, in linea con la normativa nazionale in materia.

### Domande di Variazione di tipo I e II, nazionali, di mutuo riconoscimento e decentrate, presentate nel biennio 2010-2011

|         | 2010  | 2011   |
|---------|-------|--------|
| Tipo I  | 9.853 | 13.077 |
| Tipo II | 1.424 | 1.561  |

Il progetto, continuo e in costante aggiornamento, pone l'Italia a fianco degli altri Stati Membri dell'Unione Europea nella gestione dei processi registrativi, consentendo di guardare al futuro con rinnovato vigore. Nell'ambito delle procedure comunitarie, la fiducia attribuita all'AIFA dai Paesi membri emerge con particolare forza nelle procedure nelle quali l'Italia svolge il ruolo di guida nel corso del processo autorizzativo → IT RMS (Reference Member State).

Osservando infatti i dati della tabella seguente, sia nelle domande di nuova registrazione e, soprattutto, nelle domande di variazione, sempre più spesso l'Italia è stata indicata come Paese di riferimento, anche da Aziende presenti in Stati storicamente molto accreditati in materia di autorizzazione di farmaci.

### Domande di autorizzazione – Nuove AIC e Variazioni di Tipo I e II - con Italia RMS (Reference Member State), presentate nel biennio 2010-2011

| PROCEDURE IT RMS   | 2010 | 2011 |
|--------------------|------|------|
| Nuove AIC/L.EXT    | 22   | 37   |
| Variazioni Tipo I  | 228  | 779  |
| Variazioni Tipo II | 40   | 68   |

Di particolare rilevanza è stato altresì, nel corso del 2010, il provvedimento col quale si è dato corso all'autorizzazione degli standard del Riassunto delle caratteristiche del prodotto e del Foglio Illustrativo dei medicinali autorizzati ai sensi del Decreto Ministeriale 8 novembre 1993 (cosiddetti ex galenici da Formulário Nazionale). Nell'ambito di questa attività, si è proceduto in particolare all'aggiornamento, secondo *standard terms* di Pharmeuropa, delle denominazioni delle confezioni dei medicinali ex-galenici ed alla verifica e all'armonizzazione dei regimi di fornitura di tali medicinali. Analogamente, sono state rispettate tutte le tempistiche imposte dal Decreto Ministeriale del 29 febbraio 2008 in materia di autorizzazione di Gas Med-icinali.

A fronte di molte richieste presentate dalle Aziende è scaturita la necessità di provvedere all'organizzazione di una procedura relativa alle attività di Scientific Advice nazionale, volte alla valutazione dei principali aspetti di qualità, sicurezza ed efficacia dei prodotti medicinali, sia con riguardo a successive presentazioni di AIC di medicinali sia per eventuali variazioni post autorizzazione. Tale attività di supporto tecnico, for-

# Il processo registrativo

nito dall'AIFA a favore di soggetti esterni, è tesa alla elaborazione di pareri qualificati, attraverso i quali le aziende acquisiscono elementi dirimenti ai fini delle proprie determinazioni; in alcuni casi si tratta di una richiesta di interpretazione di linee guida europee o dello sviluppo stesso di un medicinale in vista della potenziale sottomissione a procedure autorizzative di tipo nazionale e/o comunitario. È quindi stato individuato un Gruppo di Lavoro trasversale cui compete la gestione e la responsabilità di tale attività, composto da personale esperto e qualificato, con pluriennale esperienza nel campo delle autorizzazioni dei medicinali. Infine è stato dato un forte impulso alle attività relative ai prodotti omeopatici, attraverso la definizione di un progetto a supporto delle procedure di gestione e regolarizzazione di tali medicinali, al fine di approfondire le tematiche relative alla medicina omeopatica contestualmente alla registrazione di tali medicinali attualmente in commercio, ai sensi delle disposizioni transitorie per il rilascio dell'autorizzazione formale all'immissione in commercio, entro il termine del 31 dicembre 2015.

L'obiettivo del progetto è quello di acquisire, per l'AIFA, una specifica e peculiare competenza in merito agli aspetti più delicati della medicina omeopatica e di svolgere opportuni approfondimenti per la valutazione della loro appropriatezza nell'uso, ai fini della sicurezza, della qualità e dell'efficacia (se presente).

### Il contributo all'attività dell'EMA: procedure centralizzate e Scientific Advice

Il ruolo dell'AIFA nella valutazione scientifica dei medicinali sottoposti all'EMA attraverso la procedura

centralizzata di AIC, negli anni 2010-2011 è cresciuto in modo considerevole. In questi anni l'AIFA, attraverso i membri italiani del Comitato per i Medicinali ad Uso Umano dell'EMA (CHMP), ha infatti acquisito un ruolo sempre più autorevole e di prestigio, riconosciuto dall'incremento del numero di procedure assegnate in Rapporteurship, offrendo di conseguenza un crescente contributo scientifico nella valutazione di medicinali altamente innovativi e ad alto valore tecnologico.

Com'è noto, la procedura centralizzata è obbligatoria per medicinali derivati da procedimenti biotecnologici e per i farmaci per il trattamento della sindrome da immunodeficienza acquisita, di neoplasie, dei disordini neurodegenerativi, del diabete, per malattie autoimmuni e altre disfunzioni immunitarie e malattie virali e per i farmaci orfani. Facoltativo è invece l'accesso alla procedura centralizzata per medicinali giudicati innovativi sul piano terapeutico, scientifico o tecnologico o la cui autorizzazione comunitaria sia ritenuta utile per i pazienti.

Per assicurare al paziente europeo che la valutazione di un medicinale sia caratterizzata dal più elevato valore scientifico, così come richiesto dalla normativa comunitaria, l'AIFA si avvale di una rete di esperti esterni qualificati con i quali nel corso degli anni ha costruito una rete interattiva stabilmente operativa. Inoltre, per assicurare che l'elevato valore scientifico delle valutazioni si accompagni anche alla garanzia dell'indipendenza di ciascun esperto esterno, l'AIFA ha dedicato particolare attenzione all'implementazione tempestiva della nuova Policy EMA sulla verifica

dei potenziali conflitti di interesse degli esperti esterni nominati per la valutazione di un medicinale.

Nel corso del 2010 e del 2011, l'AIFA ha intrapreso anche una serie di azioni organizzative per incrementare il numero di procedure centralizzate assegnate in (Co)Rapporteurship all'Italia e per consolidare il proprio ruolo internazionale, finalizzate a predisporre Assessment Reports di qualità scientifica elevata, predisposti secondo i *templates* e le *timetable* definite da EMA, conseguendo quell'incremento progressivo di affidabilità nella funzione di Rapporteur, necessario ad ottenere l'affidamento di un numero crescente di Rapporteurship da parte del CHMP.

Le procedure operative e le *policy* introdotte insieme all'incremento del personale interno dotato di elevate e specifiche competenze scientifiche hanno supportato adeguatamente l'attività dei membri italiani del CHMP, consentendo loro di acquisire, nel corso dell'anno 2011, otto nuove procedure centralizzate assegnate in (Co)Rapporteurship, che portano a 57, il numero delle procedure centralizzate seguite dall'AIFA.

Analogo risultato è stato raggiunto in relazione all'affidamento di Coordinatorship nella valutazione di Scientific Advice sottoposti allo Scientific Advice Working Party dell'EMA. La nuova *membership* italiana di questo Working Party, avviata alla fine del 2010, ha consentito all'AIFA di essere immediatamente presente in un'attività di rilevanza strategica dal punto di vista scientifico, acquisendo nel corso del solo anno

2011 ben 32 procedure, di cui 24 gestite come Coordinator.

Le tabelle successive riassumono l'attività di valutazione svolta dall'AIFA sulle procedure centralizzate e sugli Scientific Advice assegnati rispettivamente in Rapporteurship ed in Coordinatorship.

| Procedure Centralizzate valutate – Nuove AIC e Variazioni di Tipo II - con (Co)Rapporteurship italiana (biennio 2010-2011) |      |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|
|                                                                                                                            | 2010 | 2011 |
| Nuove AIC/Line.Ext.                                                                                                        | 10   | 10   |
| Variazioni Tipo II                                                                                                         | 227  | 285  |

| Scientific Advices valutati – -Coordinatorship e Peer Review italiana (anno 2011) |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------|
|                                                                                   | 2011 |
| Coordinatorship                                                                   | 24   |
| Peer Review                                                                       | 8    |



**La sicurezza**

A garanzia della sicurezza d'uso dei medicinali immessi in commercio opera la Farmacovigilanza, che effettua il monitoraggio continuo delle segnalazioni di reazioni avverse al fine di identificare tempestivamente eventuali segnali di rischio e di assicurare un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione.

L'AIFA, attraverso l'Ufficio di Farmacovigilanza, raccoglie e valuta informazioni utili per la sorveglianza dei medicinali con particolare riguardo alle reazioni avverse e all'uso non appropriato; promuove progetti regionali di farmacovigilanza attiva; provvede alla valutazione dei rinnovi delle Autorizzazioni alle Immissioni in Commercio (AIC) e dei Rapporti Periodici di aggiornamento sulla Sicurezza dei farmaci (PSURs); elabora Assessment Report a supporto delle attività degli Uffici dell'Agenzia stessa, del Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), e del Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) dell'EMA; partecipa attivamente a gruppi di lavoro a livello nazionale ed europeo.

I dati oggetto dell'analisi della Farmacovigilanza provengono da differenti fonti: segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse, studi, letteratura scientifica, rapporti inviati dalle industrie farmaceutiche, ecc. In particolare, le segnalazioni spontanee di reazioni avverse (ADRs) vengono raccolte mediante la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

Inoltre, allo scopo di tutelare la salute pubblica e in adempimento alle norme nazionali e comunitarie, nel-

l'ambito dell'Area di Vigilanza Post Marketing è attentamente monitorata la qualità dei medicinali in commercio (Ufficio Qualità Prodotti).

## La Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)

La Rete Nazionale di Farmacovigilanza è un network che collega in tempo reale più di 1200 utenti a livello nazionale ed è a sua volta collegata al network Eudra-vigilance che raccoglie dati UE ed extra UE relativi ai medicinali autorizzati o in sperimentazione clinica nell'Unione Europea.

L'attuale sistema, attraverso la presenza dei Responsabili di farmacovigilanza in ogni struttura sanitaria pubblica, garantisce da un lato la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci e dall'altro la pronta e capillare diffusione delle informazioni diramate dall'AIFA in merito alla sicurezza dei farmaci.

All'atto dell'acquisizione di una nuova scheda, o del suo *follow-up*, il sistema invia automaticamente un messaggio di avviso alla Regione di competenza e alle Aziende farmaceutiche titolari dei farmaci indicati come sospetti, informandoli che nella Rete è stata inserita una nuova segnalazione.

La condivisione simultanea di tutte le informazioni è assicurata da un servizio ad hoc di posta elettronica finalizzato proprio alla gestione e allo scambio di informazioni riservate tra tutti gli utenti registrati nella Rete (ASL, AO, IRCCS, Regioni e Province Autonome,

Aziende farmaceutiche, AIFA). La Rete, infatti, comunica attraverso un sistema chiuso e riservato che consente di raggiungere direttamente e in tempo reale tutti gli operatori nazionali potenzialmente interessati alle informazioni di sicurezza.

## Le Segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci (ADRs)

Nel biennio 2010-2011, nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza sono state registrate 41.651 segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci, 20.187 nel 2010 e 21.464 nel 2011, corrispondente ad un aumento del 6% nel 2011 rispetto al 2010. I dati del biennio confermano un andamento temporale del tasso di segnalazione in costante aumento.

Il tasso di segnalazione raggiunto (356) rappresenta un buon risultato poiché corrisponde a quanto definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come Gold Standard (300 segnalazioni per milione di abitanti) per un efficiente sistema di Farmacovigilanza. A ciò va aggiunto un miglioramento della qualità delle segnalazioni: infatti le schede sono più accurate e complete di informazioni.

Nel 2010 e nel 2011 è stato particolarmente rilevante il contributo fornito dai Centri Regionali di Farmacovigilanza per l'analisi dei segnali, che è condotta semestralmente.

L'analisi condotta dai Centri Regionali di farmacovigilanza consente di identificare potenziali segnali, tra

tutte le associazioni farmaco-reazione che presentano una disproporzionalità (cioè un maggior numero di casi nel periodo considerato rispetto alle altre associazioni farmaco-reazione del database) e che sono inattese rispetto a quanto riportato negli stampati autorizzati del prodotto.

Una volta identificati, i segnali sono verificati (tramite esame delle singole segnalazioni) e approfonditi anche dal punto di vista clinico per intraprendere le eventuali necessarie azioni regolatorie. I risultati dell'analisi condotta sono diffusi attraverso il portale AIFA, in cui è stata creata una sezione ad hoc. Nel 2010 sono stati complessivamente individuati 17 segnali, mentre nel corso del 2011 ne sono emersi 9.

## I progetti di Farmacovigilanza attiva in Italia

La legge 27 dicembre 2006 n. 296 (Finanziaria 2007) prevede che con accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, su proposta del Ministero della Salute, vengano definiti gli indirizzi per la realizzazione di un programma di farmacovigilanza attiva, attraverso la stipula di convenzioni tra l'AIFA e le singole Regioni per l'utilizzazione delle risorse di cui all'articolo 36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n. 449.

Nel 2010 è stata effettuata un'attività di monitoraggio sui progetti di farmacovigilanza attiva già finanziati attraverso i fondi 2007.

Inoltre è stata condotta una intensa attività relativa ai progetti sui Fondi 2008 e 2009. In particolare, nel

2010 è stato sancito l’Accordo Stato-Regioni-Province autonome per l’utilizzo dei fondi stanziati per gli anni 2008 e 2009, pari a circa 20 milioni di euro per anno. Sono state definite le linee di indirizzo per la realizzazione dei programmi di farmacovigilanza attiva ed individuate cinque principali aree tematiche:

- 1. istituzione e manutenzione dei Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV);
- 2. studio delle reazioni avverse ai farmaci (ADR);
- 3. valutazione dell’uso dei farmaci;
- 4. informazione e formazione;
- 5. potenziamento dell’attività di Farmacovigilanza dei Comitati Etici nelle sperimentazioni cliniche.

Attraverso i fondi stanziati sono stati valutati e approvati 138 progetti regionali e 8 multiregionali, ritenuti dall’AIFA di interesse e meritevoli di finanziamento, attraverso la stipula di apposite convenzioni con le Regioni e con i Centri responsabili del coordinamento dei progetti nazionali.

Un altro contributo importante alla conoscenza dell’utilizzo dei nuovi farmaci nelle fasi immediatamente successive alla commercializzazione è rappresentato dal progetto dell’AIFA che vede l’istituzione dei Registri di Monitoraggio Post marketing.

**I Registri dei Farmaci sottoposti a Monitoraggio**  
L’immissione in commercio di nuovi farmaci rappresenta una sfida e un’opportunità per i sistemi sanitari, in termini di accesso per i pazienti, di rimborsabilità e di sostenibilità economica.

L’introduzione di nuove terapie ha come obiettivo prioritario il miglioramento della salute dei pazienti; tuttavia non sempre i sistemi regolatori sono in grado di conoscere, al momento della registrazione, se e quanto questo obiettivo possa essere soddisfatto pienamente. Infatti, per alcuni farmaci potenzialmente innovativi, le evidenze provenienti dai trial clinici disponibili al momento della registrazione non sono sempre sufficienti a permetterne una immediata introduzione a carico del Servizio Sanitario Nazionale, oppure richiedono una rimborsabilità condizionata alla raccolta di ulteriori evidenze.

Per questa ragione, dal 2005 l’AIFA ha accompagnato l’introduzione di alcuni farmaci ritenuti potenzialmente innovativi con progetti di monitoraggio che cercano di definire prospetticamente il ruolo del nuovo medicinale nella pratica clinica.

L’obiettivo principale di questi progetti è assicurare il rispetto delle condizioni registrative iniziali, descrivere la popolazione che utilizza il farmaco e raccogliere più approfonditamente dati sulla sicurezza a medio e lungo termine. I progetti sono frutto del lavoro di Gruppi multidisciplinari che vedono coinvolti, oltre all’AIFA, anche le Regioni, le Associazioni di pazienti e le Società medico-scientifiche.

| Registri di Monitoraggio (dati cumulati) |          |          |
|------------------------------------------|----------|----------|
|                                          | 2010     | 2011     |
| Registri attivati                        | 9        | 10       |
| Molecole monitorate                      | 49       | 61       |
| Specialità monitorate (per AIC)          | 56       | 72       |
| Indicazioni terapeutiche monitorate      | 62       | 82       |
| Casi (pazienti registrati)               | >270.000 | >370.000 |
| E-queries (assistenza clinica e tecnica) | >70.000  | >90.000  |
| Interventi help desk                     | >8.800   | >12.000  |
| Dimensione banca dati (8.180 megabytes)  |          |          |

L’attività dei Registri di Monitoraggio descritta dai macro-indicatori individuati in tabella testimonia il costante incremento dell’impegno dell’AIFA nelle varie aree coinvolte dai progetti di monitoraggio: oncologica, diabetologica, cardiovascolare, dermatologica, oftalmologica, neurologica, farmaci orfani (per un totale di oltre 80 indicazioni terapeutiche differenti) e soprattutto l’incremento esponenziale del rapporto intessuto con gli utilizzatori finali dei farmaci, medici e farmacisti tramite lo strumento di assistenza diretta (*e-query*).

La gestione telematica dei rimborsi previsti dagli accordi negoziali di tipo *cost sharing*, *risk sharing* e *payment by result*, meccanismi di rimborso condizionato all’efficacia dei trattamenti monitorati, ha ulteriormente qualificato l’attività dei Registri, così come la costante comunicazione dei risultati dell’applicazione di tali progetti in eventi formativi nazionali e internazionali, la produzione, a partire dal 2008, di Rapporti in formato cartaceo sull’attività specifica dei vari Registri nonché la pubblicazione nel corso del 2011 del

Cruscotto Informativo Regionale Registri (CIRR).



La Home Page del CIRR

Uno degli scopi primari del nuovo Cruscotto Informativo Regionale Registri è di fornire alle Istituzioni, in primis agli Assessorati regionali alla salute, uno strumento innovativo di accesso ai dati dei Registri di Monitoraggio per i propri compiti istituzionali di indirizzo e verifica territoriale dell’andamento della pratica clinica.

Il CIRR è progettato per fornire, attraverso un unico punto di accesso web, un insieme di report statici e dinamici sui Registri, in modo da evidenziare in maniera rapida ed efficace una serie di informazioni di interesse regionale. Dal punto di vista tecnico il CIRR consente di avere una visione complessiva dei dati di tutti i Registri dei Farmaci Sottoposti a Monitoraggio (dal 2005 ad oggi più di 370.000 casi) e di evidenziare in modo sintetico ed efficace informazioni sia di carattere clinico che economico-amministrativo.

# La sicurezza

## Le segnalazioni dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo

All'interno della Rete Nazionale di Farmacovigilanza vi sono dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo per i quali, periodicamente, si effettua una verifica dei dati relativi alle reazioni avverse inserite.

Lo scopo di questo monitoraggio è di raccogliere in maniera esaustiva tutte le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci di nuova introduzione in commercio, per almeno due anni dopo la loro immissione sul mercato e di quelli per cui sussistono delle particolari problematiche di Farmacovigilanza o per i quali sia stata approvata una modifica sostanziale delle condizioni di impiego (estensione delle indicazioni terapeutiche, cambio di dosaggio o di forma farmaceutica).

Il monitoraggio intensivo si applica, ininterrottamente, anche a tutti i vaccini e ai farmaci orfani.

## I Rapporti periodici di sicurezza – PSURs

La valutazione dei Rapporti Periodici di Sicurezza (PSURs) è parte integrante dell'attività di monitoraggio della sicurezza dei farmaci. In essi sono raccolte le informazioni relative alla sicurezza globale del farmaco dal momento della sua autorizzazione, consentendo quindi una valutazione aggiornata del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Nel biennio preso in considerazione risultano valutati circa 2.300 Rapporti Periodici di Sicurezza. Cospicua è stata anche, negli anni 2010 - 2011, l'attività di predisposizione di Assessment Report (AR) per i membri italiani del CHMP, per i membri italiani del

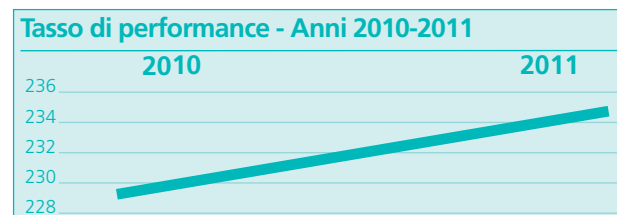
Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) e per gli altri Uffici Regolatori.

## I rinnovi delle AIC dei medicinali

Tramite l'attività di valutazione delle domande di rinnovo delle AIC è rivalutato il rapporto beneficio/rischio dei medicinali con l'AIC in scadenza quinquennale. La versione aggiornata del dossier di autorizzazione è riesaminata, quindi, in tutta la sua interezza, sia per la parte amministrativa sia per la parte di qualità e di sicurezza.

L'attività è stata particolarmente intensa con un totale di 2.232 domande di rinnovo evase tra il 2010 e il 2011.

Il dato è particolarmente rilevante, soprattutto se confrontato con quello degli anni precedenti in cui l'attività era ridotta e/o non tracciata. Il tasso di performance mostra un aumento nel biennio da 230 a 234.



## Le informazioni di sicurezza

Oltre che a un beneficio atteso, ogni farmaco è legato anche a una quota di rischio. Per questo è utile mantenere gli operatori sanitari costantemente informati mediante la diffusione delle informazioni di sicurezza utilizzando le Note Informative Importanti, i comunicati stampa, gli avvisi e le raccomandazioni. Si tratta di strumenti regolatori che hanno come principale obiettivo quello di aggiornare gli operatori sanitari in merito a questioni di sicurezza, riassumendo percorso di valutazione condotto in ambito nazionale o europeo e fornendo le conclusioni di tale valutazione.

Le informazioni di sicurezza sono regolarmente pubblicate sul portale dell'AIFA e diffuse anche con l'ausilio del sistema di posta elettronica della Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Nel biennio sono state realizzate rispettivamente 146 comunicazioni di sicurezza nel 2010 e più di 150 nel 2011.

## Le attività italiane di prevenzione e contrasto alla contraffazione dei farmaci

Da tempo l'AIFA dedica particolare attenzione al fenomeno della contraffazione farmaceutica, problematica che ha registrato in tempi recenti un trend in crescita e che coinvolge, sebbene con diversa incidenza, paesi in via di sviluppo e paesi industrializzati.

Le attività realizzate nel biennio 2010-2011 (sebbene di matrice diversa) sono state portate avanti con un duplice obiettivo:

- favorire una maggior conoscenza dei pericoli le-

gati all'acquisto di farmaci falsi, in gran parte provenienti da canali illegali non autorizzati e dunque non controllati;

- rafforzare la collaborazione tra le diverse istituzioni, anche internazionali, coinvolte nel contrasto a quello che si configura come un rischio emergente.

In questo quadro, l'AIFA ha rafforzato e formalizzato la collaborazione con forze di polizia e strutture di controllo del Ministero della Salute (come gli USMAF), sviluppando progetti per il controllo delle tipologie emergenti di contraffazione (come quella dei medicinali venduti come falsi integratori alimentari nei canali distributivi nazionali).

Le principali iniziative sono riconducibili a quattro filoni:

- monitoraggio del web;
- normativa;
- comunicazione e informazione;
- formazione degli operatori coinvolti, a diverso titolo, nelle attività di controllo.

L'intensificazione del monitoraggio sul web, anche grazie all'accordo siglato con l'ente statunitense LegitScript, ha consentito in pochi mesi di intervenire su 50 farmacie online illegali (in lingua italiana), i cui domini sono stati bloccati e resi dunque inaccessibili per i potenziali utenti/acquirenti.

L'Unità ha preso parte alla stesura di due nuovi strumenti normativi internazionali:

- la Direttiva UE 62/2011, attualmente in fase di recepimento, che modifica in chiave anticontraffattiva il Codice Farmaceutico europeo rappresentato dalla Direttiva 2011/83.
- la Convenzione MediCrime del Consiglio d’Europa, aperta alla firma il 28 ottobre scorso e siglata già da quindici paesi tra cui l’Italia, che introduce norme di diritto penale attraverso le quali sarà possibile perseguire attività come la falsificazione dei farmaci e dei dispositivi medici e altri reati affini.

L’attività di comunicazione è stata intensificata, con particolare riguardo alla parte editoriale, come testimoniato dalla pubblicazione di 4 volumi a cura dell’AIFA, realizzati in collaborazione e col supporto economico di altre amministrazioni, anche a livello internazionale (WHO, EDQM, Min. Salute tedesco, Ministero dello Sviluppo Economico).<sup>1</sup>

Il training degli operatori, appartenenti in particolare a dogane e forze di polizia come i carabinieri NAS, rappresenta un ulteriore ambito cui si è dedicata particolare attenzione, nella convinzione che la formazione e il costante aggiornamento di tutti coloro che si confrontano quotidianamente con casi sospetti, rappresentano il presupposto indispensabile per ottimizzare i controlli sul territorio. In particolare, al fine di consentire la più ampia partecipazione, l’Unità ha realizzato un

corso online (webinar) “Farmaci contraffatti e importazione illegale”, strutturato in quattro appuntamenti ciascuno dei quali focalizzato sull’approfondimento di uno specifico aspetto. Al corso, conclusosi con una prova di profitto finale, hanno preso parte complessivamente 200 funzionari.

La qualità dei farmaci

Allo scopo di tutelare la salute pubblica e in adempimento alle norme nazionali e comunitarie, viene attentamente monitorata la qualità dei medicinali in commercio.

Particolare attenzione è posta alla gestione delle segnalazioni e, ogniqualvolta si riscontrano difetti di qualità su medicinali in commercio, vengono applicati provvedimenti cautelativi nazionali e/o internazionali di ritiro dei lotti, divieto di utilizzo, sequestro cautelativo e, nei casi dubbi, di campionamento prima o contemporaneamente al provvedimento restrittivo.

In tutti i casi in cui il difetto di qualità riscontrato può comportare un serio rischio per la salute, anche riguardo ai medicinali commercializzati all’estero, l’AIFA è responsabile dell’attivazione di un’Allerta Internazionale sulla Rete di scambio di informazioni nel settore della produzione e qualità (Rapid Alert System - RAS). In caso di problematiche concernenti la qualità, la sicurezza e/o l’efficacia, quando si realizzano le condizioni previste dall’art. 141 del Decreto Legislativo 219/2006, si ricorre ai provvedimenti di revoca e so-

spensione d’ufficio delle AIC. L’attività di vigilanza post-marketing nel settore della qualità dei medicinali viene svolta, quindi, tramite duplice via: sia a seguito di segnalazioni di potenziali difetti, di cui sopra, sia con programma di controllo annuale a livello nazionale ed europeo (CAP Programme).

Il Programma Annuale di Controllo dei medicinali è uno strumento fondamentale per garantire che i farmaci commercializzati corrispondano esattamente alle specifiche di qualità delle procedure autorizzative ed è, dunque, un’ottima garanzia della qualità dei medicinali.

Tra le attività svolte per garantire la disponibilità di medicinali, vi è anche la gestione delle carenze legata alla temporanea mancanza degli stessi sul mercato. In questi casi tra le azioni correttive che possono essere messe in atto per fronteggiare la carenza vi è l’auto-

rizzazione all’importazione dei medicinali da altri Paesi in cui sono registrati. La richiesta di importazione può essere effettuata direttamente dalle aziende ospedaliere per i propri pazienti o dagli stessi titolari dell’AIC. L’impegno legato a tale attività è aumentato considerevolmente nel corso degli ultimi anni. L’Agenzia verifica e autorizza anche l’importazione di plasma necessario per la produzione farmaceutica e l’esportazione dei prodotti emoderivati. L’AIFA si occupa, inoltre, della gestione amministrativa dei Certificati di Controllo di Stato rilasciati dall’Istituto Superiore di Sanità (ISS) e da Laboratori europei Ufficiali di Controllo dei Medicinali (OMCL) di altri Paesi comunitari, in accordo alle linee guida europee. Sulla base dei risultati delle analisi eseguite presso OMCL comunitari o presso l’ISS, in qualità di OMCL italiano, viene effettuato il rilascio dei lotti degli emoderivati e dei vaccini sul territorio nazionale.

| Tasso di performance - Anni 2010-2011             |                                      |                                 |                   |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|-------------------|
| ATTIVITÀ                                          | PRODOTTI                             | PRATICHE NEL 2010               | PRATICHE NEL 2011 |
| GESTIONE DELLE SEGNALAZIONI DI DIFETTI DI QUALITÀ | CAMPIONAMENTI                        | 37                              | 39                |
|                                                   | RITIRO LOTTI                         | 54                              | 78                |
| CAP PROGRAMME - EDQM MEDICINALI                   | CAMPIONAMENTI                        | 3                               | 9                 |
| AUT. ALLE IMPORTAZIONI DI FARMACI CARENTI         | AUTORIZZAZIONE ALL’IMPORTAZIONE      | 2.344                           | 3.011             |
| REVOCHE SU RINUNCIA DELLA DITTA                   | DETERMINAZIONE DI REVOCA             | 124 (+141 Decretone) - Tot. 265 | 153               |
| CONTROLLI DI STATO - BATCH RELEASE                | AUTORIZZAZIONE AL RILASCIO DEL LOTTO | 1.770                           | 1.804             |
| VARIAZ. TIPO I - B.II.e.5 - VARIAZ. TIPO I C.1.7  |                                      | 38                              | 103               |

<sup>1</sup>Di Giorgio, D. (2011). IMPACT (International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce) – The Handbook, book + CD ROM. Ed. Tecniche Nuove/AIFA)  
Di Giorgio, D. (2011). Counterfeit medicines: facts and practical advice, revised ed.. Ed. Tecniche Nuove, AIFA/EDQM;  
Di Giorgio, D. (2011). Counterfeit medicines: risk communication, book + CD ROM. Ed. Tecniche Nuove, AIFA/EDQM;  
Di Giorgio, D. (2011). Counterfeit medical products and similar crimes: case studies, volume II. Ed. Council of Europe/EDQM.



**L'attività ispettiva e  
di autorizzazione alla  
produzione**

# L'attività ispettiva e di autorizzazione alla produzione

L'AIFA sottopone l'intero ciclo di vita del farmaco – dalla sperimentazione clinica all'importazione di materie prime, dalla produzione alla commercializzazione – a un accurato sistema di controlli a tutela della qualità, della sicurezza e dell'efficacia dei medicinali. L'Agenzia vigila sulle Officine di produzione di medicinali e materie prime farmacologicamente attive, verificando la conformità alle norme di Buona Fabbricazione dei Medicinali (Good Manufacturing Practice – GMP), controlla l'applicazione delle norme di Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice – GCP) nella conduzione delle sperimentazioni cliniche e valuta la conformità delle aziende farmaceutiche alla normativa italiana e alla legislazione comunitaria in materia di monitoraggio della sicurezza dei medicinali somministrati ai pazienti, attraverso ispezioni ai sistemi di farmacovigilanza aziendali.

## Attività di controllo sulla produzione dei farmaci

Senza la preventiva autorizzazione da parte dell'AIFA, nessuna azienda può produrre farmaci in Italia, neppure ai fini dell'esportazione. Le Officine farmaceutiche produttrici di medicinali, gas medicinali e materie prime farmacologicamente attive (API) sono quindi sottoposte dall'Agenzia a ispezioni di attivazione, controllo periodico e revisione dell'autorizzazione al fine di verificare il rispetto e la conformità alle norme di Buona Fabbricazione. L'attività di controllo e autorizzazione dei farmaci prodotti e commercializzati in Italia è regolamentata dal Decreto Legislativo 219/2006, che recepisce una serie di direttive europee, a partire dalla 2001/83/CE e sue modifiche. Il rispetto dei criteri di qualità della produzione è verificato anche attraverso

specifiche ispezioni condotte con frequenza compresa fra due e tre anni per gli stabilimenti di produzione di medicinali e di principi attivi farmaceutici (API). Nell'ambito di accordi istituzionali fra Pubbliche Amministrazioni, una parte delle ispezioni, oltre che dal personale specializzato dell'AIFA, è svolta dal personale specializzato appartenente all'Istituto Superiore di Sanità (ISS), allo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare (SCFM) e al Comando Carabinieri per la Tutela della Salute (NAS). Le ispezioni possono essere effettuate sulla base di una programmazione periodica, su richiesta dell'azienda interessata o a seguito di segnalazioni di presunti difetti di qualità da parte di personale sanitario, farmacie o privati cittadini.

Le ispezioni vengono effettuate per tutte le tipologie di prodotti, con particolare riguardo a:

- forme farmaceutiche non sterili (orali e topiche, solidi, liquidi, transdermiche, ecc.);
- forme farmaceutiche sterili (iniettabili, colliri, preparati oftalmici in generale, ecc.);
- emoderivati, vaccini, medicinali prodotti per terapia cellulare e destinati a cure tramite terapie avanzate, medicinali prodotti per terapia genica, radiofarmaci;
- principi farmacologicamente attivi, sostanze prodotte per sintesi chimica, fermentazione, estrazione da piante e organi animali, e produzioni biotech;
- gas medicinali (produzione primaria e secondaria).

Le ispezioni si concludono con l'emissione di un verbale ispettivo ufficiale, che contiene la descrizione delle attività svolte dall'azienda ed evidenzia le eventuali deviazioni rispetto alle Norme di Buona Fabbricazione (GMP) rilevate dai team ispettivi.

In caso di esito positivo dell'ispezione e del successivo follow-up, l'Agenzia autorizza alla produzione il sito interessato e rilascia il certificato di conformità alle GMP.

Nel caso in cui l'ispezione abbia avuto esito negativo, a seguito dell'individuazione di deviazioni classificate come maggiori o critiche, e le azioni correttive proposte dall'azienda non siano considerate adeguate, l'AIFA, valutati i potenziali impatti sulla salute pubblica, emette provvedimenti restrittivi, che possono prevedere anche la sospensione dell'autorizzazione alla produzione. L'Agenzia si occupa, inoltre, del rilascio dell'idoneità di "Persona Qualificata" al soggetto responsabile all'interno di ciascun sito produttivo, secondo quanto previsto dalla normativa in vigore.

Tutte le autorizzazioni e i relativi certificati GMP delle officine farmaceutiche vengono, infine, trasmessi alla banca dati comunitaria (EudraGMP), gestita dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). Sono in via di risoluzione le problematiche tecnico-informatiche relative all'immissione in EudraGMP dei certificati GMP per gli stabilimenti di produzione di API.

Nel 2011 l'AIFA ha istituito un apposito gruppo di lavoro per dare applicazione alla modifica normativa che ha classificato i gas tra i principi attivi medicinali e i contenitori di gas a disposizione dei pazienti tra i medicinali.

Attualmente, in Italia sono attivi 252 stabilimenti per

la produzione di medicinali, 199 stabilimenti di produzione di gas medicinali e 152 stabilimenti per la produzione di principi attivi farmaceutici. Le singole materie prime autorizzate alla produzione in Italia sono 1709.

Il controllo degli stabilimenti di produzione permette di assicurare elevati standard qualitativi per offrire al paziente le maggiori tutele possibili e nel contempo valorizzare la qualità delle sostanze prodotte in Italia.

## I risultati dell'attività di autorizzazione alla produzione

Il trend delle autorizzazioni risulta in costante crescita. Nel biennio 2010-2011 il numero delle autorizzazioni rilasciate si è più che raddoppiato rispetto al precedente, come emerge dai grafici seguenti.

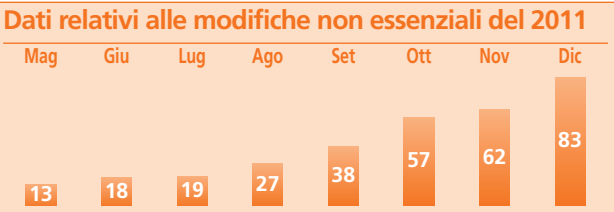


# L'attività ispettiva e di autorizzazione alla produzione



**“Modifiche non essenziali” degli stabilimenti di produzione**

Nell’ottica dello snellimento burocratico e della semplificazione delle procedure, nel 2011 l’AIFA ha individuato una serie di modifiche “non essenziali” che gli stabilimenti di produzione possono apportare alle “condizioni di base per le quali è stata rilasciata l’autorizzazione alla produzione” con una comunicazione preventiva all’Ufficio Autorizzazioni Officine dell’Agenzia e senza la necessità del sopralluogo ispettivo da parte dell’AIFA.



**Le attività ispettive nazionali ed internazionali delle officine di produzione di medicinali**

L’attività di ispezione è finalizzata alla verifica periodica dell’osservanza delle Norme di Buona Fabbricazione

(EU GMP Parte I) lungo tutto il processo produttivo. L’AIFA, inoltre, svolge attività ispettiva nei Paesi che non appartengono all’UE e con i quali non è in vigore un accordo di Mutuo Riconoscimento, nel caso di prodotti o sostanze di diretto interesse nazionale, oppure nell’ambito di accordi di collaborazione con EMA, WHO, EDQM, PIC/S. Anche tali ispezioni sono finalizzate alla verifica della rispondenza alle Norme di GMP. Nel 2011 sono state effettuate 10 ispezioni internazionali di stabilimenti produttivi di medicinali e di principi attivi farmaceutici.



**Le attività ispettive nazionali ed internazionali delle officine di produzione di principi attivi farmaceutici (API)**

Anche la produzione dei principi attivi farmaceutici è soggetta in Italia a ispezioni obbligatorie di attivazione e di vigilanza per la verifica della conformità alle norme di buona fabbricazione (EU GMP Parte II). La normativa, più restrittiva rispetto a gran parte dei Paesi europei, e l’attività ispettiva periodica stimolano i produttori italiani a sviluppare impianti, procedure e metodi produttivi all’avanguardia. L’Italia si colloca infatti in una

posizione di leadership in ambito internazionale nella produzione di API di elevata qualità.

Nel 2010 e nel 2011 sono state effettuate rispettivamente 50 e 58 ispezioni nazionali. È in crescita anche il trend delle ispezioni internazionali, che l’Agenzia conduce nell’ambito dei rapporti di collaborazione con l’EMA e con l’EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines). Nel biennio 2010-2011 sono state effettuate 7 ispezioni in paesi extra-UE, quali Cina, Giappone e India.

Significativa è stata anche la presenza dell’AIFA in network internazionali aventi la finalità di scambi di informazioni su siti di comune interesse. L’Agenzia partecipa all’API Pilot Project, coordinato dall’EMA, che coinvolge alcune Agenzie regolatorie europee, il TGA (Australia), l’EDQM e l’FDA (USA). Il progetto ha come scopo lo scambio di informazioni sulle ispezioni in ambito internazionale, la messa a punto di strategie comuni, l’ottimizzazione delle risorse ispettive e il futuro mutuo riconoscimento delle ispezioni tra Europa, Australia e USA. L’AIFA contribuisce anche al programma ispettivo dell’EDQM avente come finalità la verifica della conformità alle GMP di officine di produzione di materie prime farmacologicamente attive per le quali sia stato rilasciato un Certificato di conformità alla Farmacopea Europea (CEP). Infine, la partecipazione dell’AIFA al network del PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention Scheme), in particolare al PIC/S Expert circle on API, garantisce la presenza in meeting internazionali dove l’obiettivo principale è l’armonizzazione dell’approccio ispettivo.



**L’importazione di materie prime farmacologicamente attive (API)**

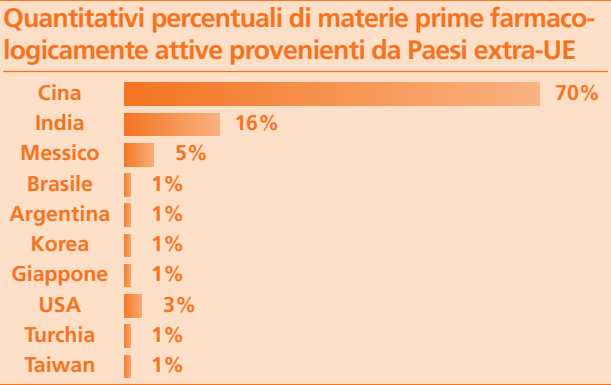
La normativa attuale ha equiparato l’importazione delle materie prime farmacologicamente attive alle altre fasi di produzione. Per ottenere un’autorizzazione all’importazione da Paesi extra-UE le società devono presentare un’apposita documentazione comprendente le certificazioni rilasciate da altre Autorità estere e gli studi di tipo regolatorio, tecnico-produttivo e analitico.

Questa procedura consente di rilasciare l’autorizzazione all’importazione soltanto ad aziende italiane (produttori di medicinali, di materie prime farmacologicamente attive ed importatori) che siano in grado

# L'attività ispettiva e di autorizzazione alla produzione

di dimostrare di aver istituito adeguate procedure finalizzate a garantire la qualità delle sostanze da importare.

A partire dal 2009 sono state concesse 216 autorizzazioni all'importazione di materie prime farmacologicamente attive provenienti prevalentemente da Cina e India e, in misura minore, da altri Paesi extra-UE.



## L'attività ispettiva sulla Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice - GCP)

La sicurezza e l'etica del mercato dei farmaci sono garantiti dall'AIFA anche attraverso le rilevanti attività svolte al fine di verificare il rispetto delle norme di Buona Pratica Clinica, relativamente alle sperimentazioni di farmaci in ambito umano. La sperimentazione clinica dei medicinali ha la finalità di individuare conoscenze sull'efficacia e la sicurezza dei farmaci non ancora in commercio e nuove informazioni su quelli già commercializzati.

A tal fine, obiettivo dell'AIFA è quello di accertarsi, tramite una metodologia ispettiva armonizzata in ambito UE, che la sperimentazione sia condotta nel rispetto dei diritti, della sicurezza e del benessere dei pazienti, che si basi su validi criteri scientifici e che si avvalga di un adeguato approccio metodologico e procedurale in grado di garantire che i dati ottenuti siano corretti e credibili.

**Good Clinical Practice (GCP)**

La sperimentazione deve essere condotta:

- conformemente ai principi etici sulle sperimentazioni. Non deve ledere i diritti, il benessere, la sicurezza, la salute dei soggetti partecipanti; gli interessi dei singoli devono comunque prevalere su quelli della scienza e della società, e i rischi e gli inconvenienti derivanti dalla sperimentazione devono essere oggetto di una valutazione preliminare e giustificati rispetto ai benefici attesi per i pazienti;
- seguendo i necessari criteri scientifici. Deve applicare un protocollo scientificamente valido e favorevolmente valutato dal Comitato etico responsabile;
- con un valido approccio metodologico. Va svolta con accuratezza, secondo criteri che garantiscano la qualità dei risultati e che consentano la tracciabilità, la riproducibilità e la verifica ispettiva di quanto effettivamente avvenuto.

Le ispezioni possono essere condotte nei Centri clinici, nei laboratori, presso i Comitati Etici, presso la sede del Promotore delle sperimentazioni e anche su documentazione richiesta dall'AIFA alle varie strutture. Negli biennio 2010-2011, le verifiche ispettive hanno riguardato sperimentazioni relative ad alcune aree di

maggior rischio per la salute (oncologia, AIDS, cardiologia). Una quota importante delle ispezioni è stata indirizzata verso i laboratori di farmacocinetica che hanno eseguito studi di bioequivalenza per alcuni medicinali generici. Infine sono state eseguite cinque ispezioni in collaborazione con l'FDA, una per conto del WHO e tre su richiesta dell'EMA.

In sintesi, nel 2010-2011 sono state eseguite 51 ispezioni; in particolare sono stati ispezionati:<sup>1</sup>

|                |    |
|----------------|----|
| Centri Clinici | 16 |
| Sponsor/CRO    | 5  |
| Laboratori     | 10 |
| Farmacie       | 9  |
| Comitati Etici | 11 |

**Attività di formazione/informazione**  
L'Ispettorato ha sempre considerato l'attività di verifica sul campo non come un rigido sistema finalizzato all'individuazione della *non compliance* alla GCP nel singolo trial clinico, ma come un utile strumento per arricchire e promuovere lo sviluppo della qualità del sistema italiano. A tal fine, anche nel biennio di riferimento, ispettori GCP dell'AIFA hanno partecipato come docenti a corsi e convegni.

**Riorganizzazione dell'ispettorato GCP**  
È in atto una riorganizzazione dell'Ispettorato GCP, con incremento e formazione specifica del perso-

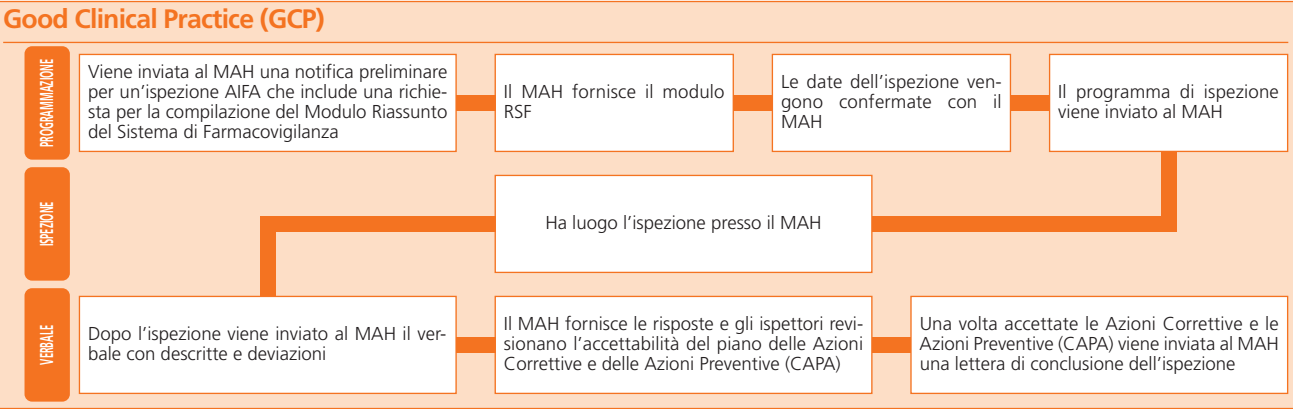
nale, allo scopo di condurre una revisione di tutte le procedure inerenti la metodologia ispettiva, la programmazione annuale delle attività e le modalità di collaborazione con gli altri uffici dell'AIFA e dell'EMA.

**La Buona Pratica di Farmacovigilanza (GPvP)**  
La sicurezza del mercato dei farmaci è garantita anche attraverso l'attività ispettiva di Farmacovigilanza. Per assicurare l'osservanza da parte dei titolari di AIC delle disposizioni in materia, nel 2010 è stato istituito l'Ispettorato di Buona Pratica di Farmacovigilanza (Good Pharmacovigilance Practice - GPvP). La funzione principale dell'Ispettorato è valutare la conformità delle aziende farmaceutiche alla normativa italiana e alla legislazione comunitaria in materia di monitoraggio della sicurezza dei medicinali somministrati ai pazienti, attraverso l'effettuazione di ispezioni ai sistemi di farmacovigilanza aziendali.

Le ispezioni GPvP, condotte secondo una metodologia armonizzata in ambito comunitario, prevedono visite in loco durante le quali vengono eseguiti colloqui, esaminati documenti e verificate le modalità di gestione e archiviazione di tutte le informazioni inerenti la sicurezza dei prodotti medicinali delle aziende farmaceutiche. Un altro compito dell'Ispettorato GPvP è quello di condurre ispezioni su studi osservazionali PASS (*post authorization safety studies*) clinici con problematiche correlate alla Farmacovigilanza.

<sup>1</sup>I dati riportati non sono confrontabili con quelli degli anni precedenti perché si tratta di dati relativi alle sole ispezioni *in situ*, non comprensive delle verifiche documentali su specifici problemi.

# L'attività ispettiva e di autorizzazione alla produzione



## Tipologie di ispezioni GPvP

Le ispezioni GPvP alle aziende farmaceutiche sono di tre tipologie:

- Ispezioni di routine nazionali: sono ispezioni eseguite presso i titolari dell'AIC in Italia e incluse nel programma annuale dell'Unità Ispezioni di Farmacovigilanza. Rientrano tra queste ispezioni anche quelle incluse nei programmi quadriennali dell'EMA per le aziende titolari di AIC la cui EU-QPPV (*Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance*) risiede in Italia.
- Ispezioni straordinarie (*triggered*) nazionali: sono ispezioni che vengono eseguite dopo segnalazioni su problemi di sicurezza, per sospette violazioni della normativa in materia di monitoraggio della sicurezza dei medicinali, o su richiesta da parte di altri uffici dell'AIFA.

- Ispezioni richieste dal Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) dell'EMA: la Commissione può richiedere all'ispettorato GPvP ispezioni dei titolari dell'AIC relativamente a medicinali autorizzati con procedura centralizzata.

## Attività ispettiva periodo 2010-2011

Negli anni 2010-2011 sono state condotte 16 ispezioni:

- 13 di routine (di cui 5 incluse nel programma EMA 2010-2013);
- 2 richieste dal CHMP;
- 1 richiesta dall'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA.

Per le 14 ispezioni nazionali sono state effettuate 15 attività di verifica delle implementazioni delle Azioni Correttive e delle Azioni Preventive (CAPA) predisposte dalle Aziende farmaceutiche ispezionate.

Le 14 ispezioni hanno verificato il sistema di farmacovigilanza di 24 titolari di AIC.

## Formazione degli ispettori GPvP

Gli ispettori hanno svolto 10 giorni di formazione e aggiornamento professionale per anno, partecipando anche a specifici corsi organizzati dall'EMA. Nel 2010 gli ispettori hanno partecipato a scopo di training a 2 ispezioni effettuate dall'Agenzia dei medicinali inglese (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency -MHRA).

## Gruppi di lavoro

Il dirigente dell'Unità ispezioni di Farmacovigilanza è membro del Pharmacovigilance Inspectors Working Group e partecipa alle riunioni del gruppo ispettori di farmacovigilanza dei Paesi appartenenti all'Unione Europea che si tengono nella sede dell'EMA a Londra con cadenza trimestrale.

Inoltre il dirigente dell'Unità, da marzo 2011 partecipa ai lavori del gruppo EMA/Project Team n.1 for the Implementation of the New Pharmacovigilance legislation che si riunisce ogni mese presso l'EMA.



**Le valutazioni  
sulla qualità e  
le performance**

# Le valutazioni sulla qualità e le performance

L'AIFA nel corso del biennio 2010-2011 ha proseguito la strada intrapresa negli anni precedenti perseguendo gli obiettivi di integrazione dei processi attraverso sinergie di gruppo, di qualità e di trasparenza delle procedure e in generale di tutti i documenti propri del Sistema di Gestione della Qualità (linee guida, istruzioni, modulistica, ecc.) per assicurare sempre più l'ottimizzazione dei processi lavorativi e l'armonizzazione delle attività. L'AIFA ha il compito di gestire e migliorare in modo continuativo il Sistema di Gestione della Qualità, in linea con quanto previsto dalla norma UNI EN ISO 9001:2008 e in base alle specifiche norme attinenti le attività svolte dagli Uffici e Unità coinvolte nei processi dell'Agenzia.

Il processo di miglioramento si è reso possibile anche tramite lo svolgimento dell'attività di audit interni, in linea con la norma UNI EN ISO 19011:2003, che fornisce le linee guida sull'attività di audit e sulla gestione dei programmi e conduzione degli audit dei Sistemi di Gestione della Qualità.

## La qualità delle procedure

Nel corso del 2011 è stato aggiornato il Manuale della Qualità AIFA, principale documento di riferimento del Sistema Qualità dell'AIFA che descrive la politica, gli obiettivi, l'organizzazione, le responsabilità e i processi attuati dall'Agenzia nell'ambito delle proprie competenze e responsabilità.

Unitamente all'aggiornamento del Manuale della Qualità, è stato svolto un lavoro di re-ingegnerizzazione delle Procedure Operative Standard (POS) vigenti in collaborazione con gli *owner* di processo delle diverse fun-

zioni aziendali, orientato allo sviluppo, alla gestione e all'aggiornamento della documentazione, nonché la revisione delle procedure operative standard gestionali proprie del Sistema di Gestione della Qualità dell'Agenzia. Attività più specifiche sono state svolte nei confronti degli Uffici coinvolti in accordi di Mutuo Riconoscimento con il Canada ed altri paesi tramite la conduzione di audit interni sulle attività relative alla produzione, alla qualità dei prodotti e al controllo post marketing dei farmaci. Complessivamente sono stati eseguiti n.9 audit interni nel 2010 e n.11 audit interni nell'esercizio 2011.

Nel corso dei due anni, anche alla luce del nuovo Regolamento di organizzazione AIFA (G.U. n.254 del 31/10/09), che ha modificato la struttura dell'Agenzia ridefinendo i relativi ruoli e responsabilità, è stata intensa l'attività di revisione generale della documentazione del Sistema di gestione della Qualità con particolare riferimento alle Procedure Operative Standard e Gestionali.

A seguito di un'accurata analisi di tutti i processi di lavoro, in condivisione con gli uffici *owner*, è stata svolta un'attività finalizzata all'eliminazione di procedure ritenute superate o non più adeguate ai reali processi operativi. Nel 2010 sono state redatte ed emanate complessivamente 39 procedure di cui 18 nuove procedure e 21 revisioni di procedure precedentemente emesse, mentre nel 2011 l'attività di aggiornamento dei processi di lavoro è stata ulteriormente incrementata tramite la redazione ed emanazione di 63 procedure complessive distribuite tra 25 nuove procedure e 38 revisioni. Ad ogni variazione, di volta in volta eseguita, ha fatto puntualmente seguito il contestuale aggiorna-

mento dell'elenco delle procedure stesse pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia.

L'AIFA, nell'ambito dell'attività di partecipazione alle attività internazionali relative alle iniziative del *network* delle Agenzie Regolatorie europee in materia di Gestione della Qualità, ha contribuito – attraverso la partecipazione a seminari tenuti presso l'European Medicines Agency (EMA) – all'iniziativa di Benchmarking of European Medicines Agencies (BEMA). Quest'ultima individua nell'esistenza di un robusto Sistema di Gestione della Qualità la garanzia dell'impegno, da parte del management delle Agenzie Regolatorie Europee, alla protezione della salute pubblica grazie alla misurazione dei risultati, alla documentazione dei processi, alla standardizzazione dei comportamenti e all'attività di verifica interna.

In tal senso l'Agenzia ha partecipato attivamente a seminari sul BEMA, tenuti prevalentemente presso l'EMA, con l'obiettivo di migliorare e definire una nuova metodologia che ha portato come conseguenza alla *release* della seconda versione del questionario BEMA e all'avvio della predisposizione della documentazione propedeutica alla terza fase del BEMA (ciclo BEMA III).

Nell'ambito dell'iniziativa BEMA, l'AIFA ha ricevuto nel mese di maggio 2011 la visita pianificata dall'EMA per ogni Autorità Nazionale Competente con intervalli di circa tre anni.

Il progetto per la preparazione alla visita, programmato con un anno di anticipo rispetto all'evento, è stato definito in uno specifico *Action Plan* che ha comportato

la partecipazione e il coinvolgimento di tutte le Aree dell'Agenzia. L'AIFA ha ottenuto in generale un ottimo risultato nel contesto di *benchmark* con le altre agenzie europee. Il risultato finale della visita è stato un rapporto nel quale gli *Assessor* hanno evidenziato i punti di forza e le opportunità di miglioramento dell'Agenzia, suggerimenti che mirano a proporre i risultati emersi come spunti per la pianificazione dell'Agenzia negli anni successivi, rappresentando, in sintesi, delle indicazioni su come migliorare ulteriormente le attività.

Nel corso del 2011 l'AIFA ha messo a disposizione dell'iniziativa BEMA proprio personale in qualità di *Assessor* con il compito di partecipare alle prossime visite di *assessment* presso altrettante Agenzie Regolatorie Europee, prevedendo la formazione di proprie risorse per divenire *Assessor* BEMA.

Per l'ottenimento di un'efficace attività di gestione della qualità, fondamentale è stato il coinvolgimento in tutte le attività di analisi, creazione e modifica di flussi di lavoro, la stretta collaborazione con l'Information Technology e il Controllo di Gestione.

## Il controllo di gestione

Il Controllo di Gestione è una attività finalizzata a verificare lo stato di attuazione degli obiettivi programmati, la funzionalità dell'organizzazione dell'Agenzia e l'efficacia, l'efficienza e il livello di economicità nell'attività di realizzazione dei predetti obiettivi di cui favorisce il conseguimento, attraverso attività di negoziazione con ciascun ufficio/unità dell'Agenzia. È strettamente interrelato con il sistema di valutazione

# Le valutazioni sulla qualità e le performance

del personale e, quindi, con il sistema incentivante. Dal 2009 il Controllo di Gestione dell'Agenzia si sta muovendo per garantire il percorso descritto, in modo particolare nella sempre maggiore attenzione alla valutazione della performance dell'Organizzazione e del Personale, in sintonia con il decreto legislativo 27 ottobre 2009 n. 150 recante norme in materia di ottimizzazione della produttività del lavoro pubblico e di efficienza e trasparenza delle pubbliche amministrazioni.

Il processo di negoziazione del budget è il caposaldo dell'attività ed è stato introdotto in modo organico nell'anno 2010, nel corso del quale sono state coinvolte 32 Strutture Organizzative attraverso 75 incontri di budget. Nel 2011 sono stati aggiunti ulteriori 6 uffici e gli incontri di budget sono aumentati arrivando a quota 86. Il percorso di budget permette la valutazione degli Uffici e dei loro Responsabili, con l'attribuzione del fondo di risultato coerente con il dispositivo di legge. Attraverso il budget diviene possibile assegnare gli obiettivi ai Collaboratori. Il Controllo di Gestione contribuisce a redigere le schede individuali (per la Dirigenza Sanitaria e per il Comparto). Nel 2010, per la prima volta, l'AIFA ha predisposto schede individuali per la performance quali-quantitativa, sulla base delle quali viene effettuata la valutazione del Personale (251 schede redatte). Nel 2011 il processo è stato ulteriormente rinforzato, e la predisposizione delle schede è entrata negli obiettivi e in conseguenza di ciò i Responsabili hanno trasmesso 272 schede.

L'attività di *reporting* e l'analisi dei dati è strettamente

connessa all'attività negoziale e per questo è stato sviluppato un sistema di rilevazione dati di attività. Il primo passo vede la creazione del sistema con appositi modelli, personalizzati per ogni realtà, atti a individuare le prestazioni fondamentali con costruzione di *panel* di indicatori. Questo permette la rilevazione periodica dei dati essenziali e la loro elaborazione e trasformazione in report per i vari interlocutori: Direzione Generale, Capi Area, Responsabili Uffici. Nel 2010 sono stati redatti i primi report trimestrali con tabelle contenenti dati delle attività più rilevanti, indicatori di performance disaggregate per tipologia di prestazione, per ufficio e per periodo. Alla pubblicazione dei dati sono seguite relazioni con valutazioni e commenti di merito, in particolare evidenziando possibili scostamenti rispetto agli obiettivi quantitativi negoziati.

Nel 2010 è stata inoltre predisposta la gara per la gestione del sistema tramite strumenti di *Business Intelligence* (B.I.), gara che si è conclusa con l'aggiudicazione a inizio 2011. Il sistema di *reporting* attivato permette, nel secondo anno di applicazione, di effettuare confronti fra periodi omogenei, sia relativi alla produzione di prestazioni che alla valutazione delle performance, intesa come rapporto tra prestazioni e risorse in dotazione.

## La funzione di Struttura Tecnica Permanente per l'Organismo Indipendente di Valutazione (O.I.V.)

Nel 2010, in coerenza con il citato DL 150, articolo 14, il Controllo di Gestione ha assunto le funzioni di Struttura Tecnica Permanente per la valutazione della

performance. In questo ambito, su mandato della Presidenza, l'O.I.V. ha redatto, nel settembre 2010, il Sistema Misurazione e Valutazione Performance. Nel 2011, sulla base del pregresso documento, è stato redatto il Piano della Performance, coerente con gli indirizzi indicati, tramite numerose delibere, dalla Commissione indipendente per la Valutazione, la Trasparenza e l'Integrità delle amministrazioni pubbliche (CIVIT). Durante la "Giornata della trasparenza" (novembre 2011) sono stati presentati i lineamenti del Piano e sottolineato che la sua qualità risulta collocarsi tra la fascia dei valori superiori alla media, rispetto alle altre amministrazioni del comparto di riferimento. Inoltre il Controllo di Gestione supporta l'O.I.V. nelle decisioni relative alla valutazione della dirigenza e della performance dell'organizzazione attraverso la reportistica periodica e le relazioni specifiche.

## L'attività di consulenza e formazione

Il Controllo di Gestione, in sintonia con il suo mandato di indirizzo e guida nel perseguire gli obiettivi dell'organizzazione, ha sviluppato un servizio di consulenza, in particolare su tematiche di management e di organizzazione. Su richiesta, risponde ai quesiti posti dagli utenti interni (dall'Alta Direzione ai responsabili degli uffici delle unità). Parallelamente a questo compito, ha impostato un percorso formativo interno per la crescita culturale su temi propri all'ambito gestionale. Nel 2010 sono state effettuate 151 consulenze di vario tipo, 72 nel 2011; nel 2010 sono stati formati, tramite corsi interni organizzati dall'Unità, e nella maggior parte dei casi anche direttamente gestiti, 85 persone, 93 nel 2011.

## Attività Unità ICT

Il biennio 2010-2011 è stato caratterizzato da una forte spinta propulsiva e al potenziamento delle attività ICT all'interno dell'AIFA, al fine di supportare in modo adeguato l'evoluzione dell'Agenzia.

Nel 2010 l'AIFA ha avviato un importante programma di cambiamento nell'area dei Sistemi Informativi che ha avuto gli obiettivi di porre le basi per razionalizzare il parco applicativo esistente e di realizzare un nuovo Sistema Informativo.

Il programma ha definito l'introduzione di nuove tecnologie informatiche al fine di migliorare il livello di automazione e di tracciabilità (abilitante la trasparenza e la qualità) dei processi di controllo e di aumentare in modo significativo il livello di sicurezza al fine di minimizzare i rischi dell'Agenzia nello svolgere il proprio compito istituzionale. L'adeguamento agli standard europei un corretto costo di gestione in rapporto alle prestazioni attese sono stati i principi ispiratori dello sviluppo del programma.

La progettazione del nuovo sistema informativo è stata preceduta dall'*assessment* del sistema informativo esistente in termini delle sue caratteristiche architetture, di sicurezza e funzionali.

Per quanto riguarda la sicurezza, è stata effettuata una valutazione di sicurezza che ha avuto lo scopo di classificare le informazioni gestite dall'Agenzia in funzione della loro sensibilità. Per ciascuna classe di informazione sono state quindi analizzate le vulnerabilità e le contromisure in essere. A fronte di contromisure non

# Le valutazioni sulla qualità e le performance

idonee, sono state definite azioni correttive per renderle adeguate.

L'analisi del sistema informativo esistente si è conclusa con la quantificazione del software in esercizio (conteggio dei *function point*) e delle architetture hardware e software in essere identificando le priorità dei cambiamenti.

La progettazione del nuovo sistema informativo si è concretizzata attraverso un IT *master plan* che in 3 anni prevede la realizzazione dello stesso anche attraverso il riutilizzo di best practice europee ai fini di ottimizzare costi e tempi di realizzazione. Nel corso del 2010 sono stati esaminati diversi sistemi di Agenzie europee al fine di scegliere il più idoneo dal punto di vista dell'adeguatezza funzionale alle esigenze dell'AIFA ed economicamente efficace.

Nel 2010 l'AIFA ha inoltre cambiato sede e questo ha fornito l'opportunità di dotare l'Agenzia di una nuova infrastruttura di rete e postazioni di lavoro idonea per la gestione il più possibile elettronica dei documenti. E' stata infine introdotta la tecnologia VoIP (*Voice over IP*) per ottimizzare i costi delle comunicazioni arricchendo i servizi telematici.

A fronte delle attività di studio e programmazione effettuate nel 2010 circa le evoluzioni del sistema informativo previste nel *Master Plan*, nel 2011 si è giunti alla chiara definizione del paradigma sul quale costruire il nuovo sistema.

Il fondamento è quello della creazione di una "Kno-

wledge Base del Farmaco" che si pone l'obiettivo di realizzare un'unica base dati omogenea e strutturata relativa al farmaco, il cui costante aggiornamento e validazione sia risultante dall'esito di tutti i processi autorizzativi dell'Agenzia. La Knowledge Base conterrà la proprietà intellettuale di AIFA consentendone un costante aggiornamento e la sua valorizzazione e sarà costituita sia da informazioni strutturate (nome commerciale, AIC, principio attivo, ATC, composizione qualitativa e quantitativa, officine di produzione, ecc) che da documenti (dossier elettronico, determine, stampati, ecc).

Questo nuovo strumento prevederà anche la possibilità di strutturare informazioni che attualmente vengono gestite solo in forma di documenti (in particolar modo le informazioni contenute nei foglietti illustrativi) in modo da garantire una maggiore capacità di ricerca e fruibilità delle informazioni, un miglior controllo e una maggiore efficienza ed efficacia nei processi di revisione e autorizzazione delle modifiche.

La progettazione e la creazione della Knowledge Base del Farmaco dovrà partire dall'assunto che ogni processo dell'Agenzia, e di conseguenza ogni servizio applicativo a supporto del processo stesso, riceverà in input informazioni dalla Knowledge Base e restituirà in output informazioni aggiuntive o aggiornamenti alle informazioni presenti nella stessa Knowledge Base del Farmaco.

In questo modo la Knowledge Base del Farmaco costituirà l'unico "dizionario" di riferimento che verrà uti-

lizzato in modo trasversale su tutti i servizi a supporto della compilazione delle domande di autorizzazione (ad esempio per variazioni AIC, officine di produzione), per la segnalazione di reazioni avverse/difetti di qualità/carenze per l'integrazione con dati di consumo per il monitoraggio della spesa farmaceutica.

La Knowledge Base del Farmaco conterrà una base dati e documenti trasversale ai diversi servizi che verrà aggiornata e validata automaticamente dagli *outcome* dei diversi processi dell'Agenzia, l'unica fonte di informazione sul farmaco che potrà essere resa accessibile, tramite la creazione di opportune "viste", a diversi livelli di confidenzialità a tutti gli stakeholder interni o esterni all'Agenzia (ad esempio il cittadino, operatori sanitari, aziende farmaceutiche, Regioni, ASL, Istituto Superiore di Sanità, Ministeri, Polizia di Stato, Istituto Poligrafico).

Le informazioni raccolte nella Knowledge Base del Farmaco saranno organizzate per consentirne una lettura e un aggiornamento a diversi livelli di aggregazione, in particolare per: confezione (AIC), specialità medicinale principio attivo, forma farmaceutica e dosaggio.

Sarà di conseguenza possibile integrare le diverse informazioni e i documenti provenienti dall'esito dei processi dell'Agenzia a diversi livelli: ad esempio un'officina di produzione può essere collegata a una determinata specialità medicinale o a una singola sostanza attiva; il dossier eCTD (dossier elettronico del farmaco) può essere collegato alla specialità medicinale, mentre un foglietto illustrativo potrebbe riferirsi

a una singola confezione o a una determinata formulazione in termini di forma farmaceutica e dosaggio.

A seguito dell'indagine svolta nel 2010 riguardo la selezione di un'Agenzia europea con caratteristiche idonee per sinergie reciprocamente fruttuose nell'ambito dello sviluppo dei sistemi informativi, l'AIFA ha firmato, nel maggio 2011, una Lettera di Intenti con l'Agenzia olandese.

Infine, il lavoro si è concluso con la pubblicazione, da parte dell'Agenzia, del bando di gara europeo per l'appalto dei beni e servizi necessari al rifacimento dei sistemi informativi.

Realizzato a cura dell'Ufficio Stampa e della Comunicazione.  
*Arianna Gasparini (Direttore), Andrea Damiani (Dirigente Portale AIFA), Alessandro Faia, Saverio Vasta, Ivano Comessatti*

Si ringraziano tutti i Capi Area e i Dirigenti dell'Agenzia  
per il prezioso contributo alla realizzazione del volume.

È autorizzata la riproduzione e la divulgazione dei contenuti del presente volume  
fatti salvi la citazione della fonte e il rispetto dell'integrità dei dati utilizzati.