

# Rapporto sui risultati dell'esercizio 2014



Ai fini degli adempimenti di cui all'art. 5 del Decreto del Ministero dell'economia e finanze del 27 marzo 2013, di seguito si illustra il rapporto sui risultati redatto in conformità alle linee guida generali definite con decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 18 settembre 2012:

MISSIONE	A Tutela della salute (20)	
Programma	A.1 Regolamentazione e vigilanza in materia di prodotti farmaceutici ed altri prodotti sanitari ad uso umano e di sicurezza delle cure (20,4) (COFOG II liv. 07,4)	
Centro di responsabilità	Direzione Generale dell'AIFA	
Obiettivo	<i>L'obiettivo coincide con il programma di attività dell'AIFA: garantire l'unitarietà delle attività in materia di farmaceutica e di favorire in Italia gli investimenti in ricerca e sviluppo; funzioni di alta consulenza tecnica al Governo e dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome, in materia di politiche per il farmaco con riferimento alla ricerca, agli investimenti delle aziende in ricerca e sviluppo, alla produzione, alla distribuzione, alla informazione scientifica, alla regolazione della promozione, alla prescrizione, al monitoraggio del consumo, alla sorveglianza sugli effetti avversi, alla rimborsabilità e ai prezzi.</i>	
Indicatore	Tipo indicatore:	realizzazione fisica
	Fonte del dato:	misurazione interna
	unità di misura:	valore percentuale
	Metodo di calcolo:	media delle percentuali di realizzazione delle attività
	Risultato:	> 85%

MISSIONE	B Servizi istituzionali e generali delle amministrazioni pubbliche (32)	
Programma	B.1 Servizi e affari generali umano e di sicurezza delle cure	
Centro di responsabilità	Direzione Generale dell'AIFA	
Obiettivo	<i>Espletare l'attività istituzionale garantendo il conseguimento degli obiettivi fissati dalla legge e dalle direttive del Ministro della salute</i>	
Indicatore	Tipo indicatore:	realizzazione fisica
	Fonte del dato:	misurazione interna
	unità di misura:	valore percentuale
	Metodo di calcolo:	media delle percentuali di realizzazione delle attività
	Risultato:	> 85%

MISSIONE	C Servizi per conto terzi e partite di giro (33)	
Programma	C.1 Servizi per conto terzi e partite di giro umano e di sicurezza delle cure	
Centro di responsabilità	Direzione Generale dell'AIFA	
Obiettivo	<i>Gestione servizi c/terzi e partite di giro</i>	
Indicatore	Tipo indicatore:	realizzazione finanziaria
	Fonte del dato:	misurazione interna
	unità di misura:	valore percentuale
	Metodo di calcolo:	media delle percentuali di realizzazione delle attività
	Risultato:	> 85%

L'attuale Piano della Performance 2014-2016 dell'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) pubblicato sul sito istituzionale dell'ente e predisposto secondo le indicazioni fornite dalla CIVIT con le delibere n.112/10, n.1/12 e n.6/13 e sulla base dei documenti programmatici quali il Programma Triennale delle attività 2014-2016 (approvato dal Consiglio di Amministrazione con la delibera n. 27 del 19 novembre 2013) ed il Piano annuale delle attività 2014 (approvato dal Consiglio di Amministrazione con la delibera n. 32 del 18 dicembre 2013, come modificato con delibera n. 1 del 30 gennaio 2015), riporta una suddivisione della missione A "Tutela della salute attraverso la regolamentazione e la vigilanza in materia di prodotti farmaceutici ed altri prodotti sanitari ad uso umano e di sicurezza delle cure" in 6 obiettivi di mission:



Di seguito è illustrato il rapporto sintetico sui risultati conseguiti nell'anno per gli obiettivi di cui sopra:

Obiettivo	1) Contribuire alla tutela della salute attraverso i farmaci	
Indicatore	Tipo indicatore:	indicatore di risultato
	Fonte del dato:	misurazione interna
	unità di misura:	valore percentuale
	Metodo di calcolo:	media delle percentuali di realizzazione delle attività
	Risultato:	> 85%

Obiettivo	2) Garantire l'equilibrio economico di sistema attraverso il rispetto dei tetti di spesa farmaceutica programmati	
Indicatore	Tipo indicatore:	indicatore di risultato
	Fonte del dato:	misurazione interna
	unità di misura:	valore percentuale
	Metodo di calcolo:	media delle percentuali di realizzazione delle attività
	Risultato:	> 85%

Obiettivo	<i>3) Garantire l'unitarietà sul territorio del sistema farmaceutico</i>	
Indicatore	Tipo indicatore:	indicatore di risultato
	Fonte del dato:	misurazione interna
	unità di misura:	valore percentuale
	Metodo di calcolo:	media delle percentuali di realizzazione delle attività
	Risultato:	> 85%

Obiettivo	<i>4) Promuovere la ricerca indipendente sui farmaci e gli investimenti in R&amp;S nel settore farmaceutico in Italia</i>	
Indicatore	Tipo indicatore:	indicatore di risultato
	Fonte del dato:	misurazione interna
	unità di misura:	valore percentuale
	Metodo di calcolo:	media delle percentuali di realizzazione delle attività
	Risultato:	> 85%

Obiettivo	<i>5) Rafforzare l'autorevolezza dell'AIFA in ambito nazionale e internazionale</i>	
Indicatore	Tipo indicatore:	indicatore di risultato
	Fonte del dato:	misurazione interna
	unità di misura:	valore percentuale
	Metodo di calcolo:	media delle percentuali di realizzazione delle attività
	Risultato:	> 85%

Obiettivo	<i>6) Sviluppare e implementare l'autonomia organizzativa - gestionale</i>	
Indicatore	Tipo indicatore:	indicatore di risultato
	Fonte del dato:	misurazione interna
	unità di misura:	valore percentuale
	Metodo di calcolo:	media delle percentuali di realizzazione delle attività
	Risultato:	> 85%

### Risultati gestionali 2014 delle Aree di intervento

Nella sezione che segue, ai fini di una maggior comprensibilità dei dati relativi ai risultati esposti in forma sintetica in tabella, viene fornita una descrizione più dettagliata dell'attività svolta nel corso dell'esercizio 2014 dalle 5 Aree tecnico-scientifiche che rappresentano il core business dell'Agenzia.

#### Area 1 - Pre Autorizzazione

L'Ufficio Ricerca e Sperimentazione Clinica ha ricevuto nel corso del 2014 circa 2500 notifiche di richieste di medicinali ai sensi del DM 8/5/2003 "uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica" e s.m.; le notifiche sono state valutate al fine di verificarne la conformità al

DM 8/5/2003.

Con riferimento alle richieste pervenute all'Agenzia ai fini dell'inserimento dei medicinali nell'elenco istituito ai sensi della Legge n. 648/96, l'Ufficio Ricerca e Sperimentazione Clinica ha effettuato il processo di analisi e valutazione di tutte le richieste pervenute (n. 62) in merito agli usi speciali "Analisi e valutazione delle richieste di uso ai sensi della Legge 648".

L'Ufficio ha effettuato l'analisi e valutazione delle richieste di utilizzo ai sensi del fondo del 5%. Tutte le richieste pervenute all'Agenzia (n. 23) in merito all'accesso al fondo AIFA 5% (Legge 326/2003, art. 48, comma 19 lettera a) sono state processate.

Sono state inoltre processate le comunicazioni ricevute inerenti SUSARs e DSUR. In particolare, alla data del 31/12/2014 le SUSARs pervenute (tramite Eudravigilance) sono state 71, mentre i DSURs pervenuti (ricevuti dall'Agenzia) sono stati 936.

Come noto, la Legge 189/2012 ha attribuito ad AIFA il ruolo di AUTORITA' COMPETENTE (AC) per la valutazione di tutte le sperimentazioni cliniche (SC) di Fase I, II, III e IV e degli emendamenti sostanziali (ES). Per la Fase I, AIFA continua ad avvalersi del supporto tecnico-scientifico dell'ISS dove è istituita la Commissione di Fase I (nelle more della conferma con DM attuativo), che fornisce un parere tecnico scientifico, preliminare all'autorizzazione formale di AIFA.

Nel corso del 2014 l'Ufficio RSC ha processato:

- n. 670 Sperimentazioni Cliniche,
- n. 1734 Emendamenti Sostanziali.

In tabella è riportata la suddivisione per fasi nonché le sperimentazioni relative alle cd. Terapie Avanzate (ATIMP):

<b>TOTALE ANNO 2014</b>	<b>SC</b>	<b>670</b>
	<b>E</b>	<b>1734</b>
<b>SC suddivise per FASE</b>	<b>BIOEQUIVALENZA</b>	<b>2</b>
	<b>II</b>	<b>246</b>
	<b>II/a</b>	<b>5</b>
	<b>II/b</b>	<b>12</b>
	<b>III</b>	<b>300</b>
	<b>III/a</b>	<b>1</b>
	<b>III/b</b>	<b>9</b>
	<b>II-III</b>	<b>6</b>
	<b>III-IV</b>	<b>2</b>
	<b>IV</b>	<b>81</b>
	<b>N.C.</b>	<b>6</b>
<b>ATIMP</b>	<b>SC</b>	<b>4</b>
	<b>ES</b>	<b>3</b>

Nell'arco del 2014 sono state effettuate, nell'ambito della sperimentazione clinica, 59 ispezioni GCP (di cui 26 ai siti sperimentali, 15 ai Comitati Etici, 12 alle Farmacie Ospedaliere e 6 ai Laboratori). Delle suddette 59 ispezioni, 9 sono relative a studi di terapia avanzata.

E' stato elaborato dall'Ufficio Attività Ispettive GCP e di Farmacovigilanza un documento che stabilisce i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni di fase I (D. Lgd. 200/2007 art. 31 comma 3). Il documento e relative appendici sono stati redatti tenendo conto delle linee guida internazionali in materia, con particolare riferimento a quelle dell'EMA, del WHO, dell'ABPI , tenendo conto dei risultati delle verifiche dell'Ufficio Attività Ispettive GCP e di Farmacovigilanza dell'AIFA. Il documento definisce i requisiti minimi per le Unità (sia strutture private, sia strutture pubbliche o ad esse equiparate) che conducono sperimentazioni con farmaci di nuova istituzione. I requisiti si applicano alle attività e responsabilità delle Unità di fase I.

Nell'ambito della programmazione delle ispezioni di farmacovigilanza, l'Ufficio attività ispettive GCP e di Farmacovigilanza ha realizzato una matrice, attraverso la quale le Aziende potrebbero inviare all'AIFA alcune informazioni inerenti il proprio sistema di farmacovigilanza, da cui ricavare un

punteggio indicativo del rischio e, quindi, generare una lista delle aziende da ispezionare.

La metodologia del lavoro prevede l'individuazione delle informazioni che devono essere richieste ai responsabili aziendali dei sistemi di FV, la definizione dei giusti valori di pesi da attribuire ai dati, la creazione dell'algoritmo per calcolare il livello del rischio del sistema di FV, e la realizzazione di un applicativo di Proof of Concept (PoC) che ha lo scopo primario di validare tale algoritmo.

Nel 2014 l'Agenzia si è dedicata anche all'attività di potenziamento ed ampliamento dei Registri di monitoraggio su piattaforma dell'AIFA, che rappresentano strumenti all'avanguardia per la verifica dell'appropriatezza prescrittiva, per il controllo della spesa farmaceutica, nonché per la descrizione e l'analisi dell'utilizzo di farmaci, in relazione ai quali è previsto, in fase di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, un periodo di monitoraggio della reale pratica clinica nel contesto del Servizio Sanitario Nazionale. L'intento è quello di garantirne una migliore fruibilità da parte delle Regioni e degli operatori sanitari e di valorizzare il loro ruolo di importante strumento di governo della spesa farmaceutica a carico del SSN, consentendo di verificare il reale utilizzo dei farmaci sottoposti a monitoraggio e di restituire dati relativi all'efficacia dei farmaci stessi. In particolare, nel 2014, l'Agenzia ha realizzato un totale di n. 41 collaudi di registri.

Si segnala, inoltre, l'adozione di un Protocollo d'Intesa con Farmindustria, valido per il triennio 2014-2016, relativo al funzionamento ed al finanziamento da parte delle Aziende farmaceutiche dei Registri di Monitoraggio sotto il profilo dello sviluppo del software dei Registri e delle risorse umane impiegate per la loro gestione. Al fine di addivenire a un testo condiviso, tra AIFA e Farmindustria sono stati svolti incontri e riunioni ed il testo condiviso è stato infine firmato dalle parti in data 29 maggio 2014.

Con tale Protocollo AIFA e Farmindustria hanno quindi instaurato un partenariato diretto a consentire lo sviluppo dei Registri di monitoraggio e la loro massima diffusione presso le aziende operanti nel settore dei farmaci, mediante la definizione di parametri sulla base dei quali saranno poi sottoscritti singoli accordi tra l'Agenzia e le aziende aderenti a Farmindustria ed interessate all'attivazione di un Registro di monitoraggio. Per un verso, l'AIFA si impegna a conseguire il continuo miglioramento dell'efficienza delle proprie strutture amministrative e tecnico-operative al fine della riduzione delle tempistiche di produzione degli atti istruttori e della documentazione necessaria alla definizione delle schede tecniche di implementazione di ogni nuovo Registro previsto dalle Commissioni AIFA competenti. Per altro verso, AIFA e Farmindustria convengono che i costi di progettazione informatica, manutenzione ordinaria e straordinaria, analisi di base ed assistenza agli utenti saranno sostenuti dalle aziende aderenti a Farmindustria che avranno pattuito, nell'ambito degli accordi negoziali stipulati con l'Agenzia, il Registro di monitoraggio.

## Area 2 - Registrazione

Relativamente alle principali attività svolte dall'Ufficio Valutazione ed Autorizzazione, appare confermato il trend di presentazione delle richieste di autorizzazione da parte delle Ditte, con particolare riguardo alle domande di nuove AIC ed alle richieste di variazione all'autorizzazione, di tipo I (modifiche minori) e di tipo II (modifiche maggiori). Per quanto riguarda il dato delle nuove AIC con procedura nazionale e di mutuo riconoscimento/decentrate, risultano pervenute complessivamente 491 domande, a fronte delle 442 del 2013. In merito alle variazioni, sono state presentate 10.464 domande di "modifiche minori" all'AIC, a fronte delle 10.171 del 2013, e 1.325 domande di "modifiche maggiori", a fronte delle 1.387 del 2013.

Si rappresenta che i dati riportati sulle domande di variazioni di tipo I e di tipo II sono un dato aggregato, ricavato dalla somma delle istanze presentate con procedura nazionale, di mutuo riconoscimento e decentrate, che tiene conto dei codici pratica delle richieste, fermo restando che molte di esse risultano essere *grouping o work sharing*, ovvero presentazioni molteplici in termini di modifiche e/o di AIC coinvolte. Molte domande di variazione all'AIC derivano da segnalazioni della Farmacovigilanza o del PRAC, a seguito di *referral*, e una cospicua parte di esse è relativa a modifiche stampati, a cui consegue l'aggiornamento, in tempo reale, della Banca Dati Farmaci di AIFA.

La Banca Dati Farmaci (BDF), attiva sul portale AIFA da novembre 2013, è la banca dati ufficiale predisposta da AIFA per la consultazione online, anche da parte di utenti esterni, dei dati relativi ai medicinali autorizzati/sospesi o revocati a livello nazionale. All'interno della BDF è possibile consultare i Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e i Fogli illustrativi (FI) dei medicinali autorizzati a livello nazionale. La BDF è collegata ad un workflow interno (Banca Dati Stampati – BDS) nel quale gli uffici preposti inseriscono gli stampati di nuovi medicinali autorizzati all'immissione in commercio e/o aggiornano quelli dei medicinali già autorizzati, a seguito delle modifiche all'AIC con impatto sull'RCP e sui FI. Ad oggi i medicinali presenti in BDF sono circa 8.900. Gli stampati autorizzati in BDS e consultabili online nella BDF sono 17.800.

Nel 2014, tutti gli stampati (RCP + FI) di nuova AIC e di variazione approvati, il cui provvedimento è stato pubblicato in G.U., sono stati inseriti e pubblicati dal personale, in tempo reale, nella BDF. Tali aggiornamenti risultano essere stati 2.907.

Con particolare riferimento ai procedimenti autorizzativi con IT RMS, ovvero quei procedimenti nei quali l'Italia svolge il ruolo di Stato Membro di Riferimento (RMS), nell'ambito delle procedure di Mutuo Riconoscimento (MR) e Decentrate (DC), all'AIFA può essere richiesta anche una procedura di Scientific Advice di Presubmission (SA IT-RMS), ai fini dell'avvio di una domanda di registrazione di



nuova AIC o Variazione presso tutti i paesi coinvolti (Concerned Member State- CMS) in Europa. A seguito dell'adozione dell'Italia come paese reference in fase di autorizzazione di una nuova AIC, anche tutte le successive variazioni (di tipo I e tipo II) al dossier devono essere gestite mediante la medesima procedura, con un'attività che decorre dalla fase di pre-verifica della documentazione che l'Azienda presenta a supporto della domanda, fino all'eventuale autorizzazione finale.

Nell'anno 2014 sono stati acquisiti 49 nuovi prodotti RMS, per un totale di 352 medicinali, con un aumento percentuale del 12% rispetto all'anno 2013. Relativamente alle variazioni, risultano essere state presentate 49 modifiche di tipo II e 402 modifiche di tipo I, con un incremento del 42% rispetto al 2013.

Per quanto concerne i medicinali omeopatici attualmente in commercio in Italia, questi godono di un'autorizzazione *ope legis* risalente all'entrata in vigore del D.L.gs. n. 185/1995. Il predetto decreto stabilì infatti, all'art. 7, che quei prodotti già in commercio in Italia alla data del 6 giugno 1995, e per i quali i responsabili dell'immissione in commercio avessero documentato al Ministero della Salute la presenza sul mercato, fossero per legge autorizzati ai fini della commercializzazione, per un periodo transitorio. Tale periodo ha poi subito numerose proroghe legislative in vista della regolarizzazione mediante procedure di registrazione semplificata, fino a quello indicato dalla L. n. 17/2007, fissato al 31 dicembre 2015. Il D.L.gs. n. 219/06, confermando i concetti già espressi con il D.L.gs. n. 185/95, ha individuato la documentazione tecnica e i requisiti richiesti per l'accesso a tali procedure di registrazione.

Tanto premesso, nel 2014 il lavoro svolto nel settore omeopatico ha riguardato le attività istruttorie relative alle domande di rinnovo della autorizzazione al commercio di tali prodotti, alla registrazione di nuovi medicinali omeopatici e contestualmente alle domande di variazione dei medicinali omeopatici, presentate ai sensi dell'art. 52, comma 15 della Legge 289/2002.

Tale lavoro è stato reso possibile grazie alle risorse arruolate con il 'Progetto medicinali omeopatici' del 2013, prosieguo del primo progetto del 2011. A latere del lavoro istruttorio, sono stati approfonditi aspetti tecnici relativi alla produzione di tali medicinali, ai fini della loro sicurezza e qualità. Nel corso dell'anno sono state presentate ed hanno cominciato la fase istruttoria 549 domande di rinnovo, 601 variazioni e 27 domande di registrazione di nuovi prodotti omeopatici. Sono stati, inoltre, effettuati approfondimenti legali in merito alla normativa vigente, con particolare riguardo alle tariffe. Sono stati inoltre avviati i lavori relativi alla predisposizione di un portale informatico per la presentazione on-line delle domande di rinnovo.

Per quanto riguarda i medicinali radio-farmaci, nel 2014 sono stati autorizzati 9 dossier di medicinali radiofarmaci 'pre 92', altre 14 procedure sono state istruite e sono tuttora in corso.

Un Gruppo di lavoro dedicato segue tutte le procedure di nuove AIC, variazioni tipo I e variazioni tipo II, relative a medicinali radiofarmaci e ai mezzi di contrasto regolarmente autorizzati, con procedure nazionali, di mutuo riconoscimento e decentrate.

L'Unità Medicinali Biologici, si occupa delle attività relative a tutti quei prodotti la cui materia prima è di natura biologica, ovvero derivante da sostanze umane, animali o da coltura cellulare.

Complessivamente le domande di nuova autorizzazione, variazioni di tipo I e variazioni di tipo II entrate nell'anno 2014 sono risultate 912 (Tipo I: 647; Tipo II: 239; nuove AIC/line extension: 26). Di esse la maggior parte è stata conclusa nell'anno, le altre sono tuttora in valutazione o nella fase di finalizzazione dell'atto autorizzativo.

All'Unità Medicinali Biologici competono anche le attività relative al plasma e agli emoderivati. E' bene tener presente che il sistema plasma-derivati del Servizio Sanitario Nazionale e la produzione nazionale di medicinali emoderivati si trovano attualmente in una fase di grande evoluzione che deriva fondamentalmente da tre fattori:

- a) l'apertura del mercato della lavorazione del plasma raccolto in Italia alle aziende europee;
- b) la necessità di adeguare alla normativa europea le Autorizzazioni all'Immissione in Commercio (AIC) dei medicinali emoderivati attualmente prodotti a partire da donazioni raccolte in Italia;
- c) la possibilità per i produttori con stabilimenti in Italia di lavorare, in conto terzi, plasma umano proveniente da Paesi extra EU per la produzione di medicinali non autorizzati in Europa e destinati al mercato extra-europeo.

Risulta utile sottolineare che le attività inerenti i medicinali emoderivati svolte in Italia sono attualmente in piena espansione da un punto di vista produttivo, registrativo e di ricerca e sviluppo e l'AIFA svolge un ruolo fondamentale nella regolamentazione del sistema e nella verifica dell'applicazione di adeguati standard di qualità, sicurezza ed efficacia.

Con riferimento alle attività di autorizzazione e registrazione dei medicinali emoderivati ottenuti da plasma umano raccolto in Italia, nell'anno 2014 sono state evase n. 9 variazioni maggiori (tipo II). La conclusione di tali variazioni ha consentito all'AIFA di rispettare la scadenza prevista dal DM del 12 aprile 2012 per l'adeguamento dei dossier di AIC dei medicinali emoderivati ottenuti da plasma umano raccolto in Italia. Nel corso del 2014 sono state inoltre presentate dalle aziende 178 istanze di importazione/esportazione per prodotti derivati del sangue (plasma e intermedi di produzione), di cui 8 dossier (DTS) per l'importazione di prodotti del sangue registrati in Paesi extra UE (USA e Iran), 164 istanze per l'importazione di prodotti del sangue destinati alla fabbricazione di medicinali autorizzati in UE, 6 procedure di notifica. Di tutte queste istanze ben 162 sono state evase nell'anno e le rimanenti all'inizio del 2015.

Al fine di proseguire nell'attività di promozione dell'Italia come Paese di riferimento nelle procedure autorizzative e di Scientific Advice EMA, nonché nello sviluppo del ruolo internazionale di AIFA, l'Ufficio Assessment Europeo ha positivamente incrementato il numero di procedure EMA complessivamente gestite (nuovi farmaci, procedure post registrative di cui AIFA è (Co)-Rapporteur, commenti su procedure di cui AIFA non è (Co)-Rapporteur, Scientific Advice EMA, Peer Review, Pediatric Investigation Plans), anche attraverso una migliore distribuzione dei ruoli e delle competenze all'interno dell'Ufficio, un utilizzo mirato di sistemi di lavoro e condivisione informatici, una più efficiente gestione dei carichi di lavoro ed un costante monitoraggio delle scadenze. Nell'insieme, l'attività di assessment ha registrato un incremento del 20% rispetto all'anno 2013. Si rivela particolarmente significativo l'incremento dei commenti inviati dall'Italia su procedure non a (Co)Rapporteurship AIFA, espressione del ruolo che l'Agenzia vuole svolgere anche in procedure in cui non è direttamente coinvolta, quale Paese di riferimento nelle procedure europee (n. 493). Trattasi, infatti, di un'attività che rappresenta un importante investimento scientifico e di credibilità nei confronti di EMA e che è destinata a produrre un aumento delle procedure assegnate all'Italia, mediante un meccanismo di "competition" tra le Agenzie nazionali. Per quanto riguarda invece le procedure a (Co)Rapporteurship AIFA, l'Ufficio Assessment Europeo ha in particolare lavorato nel corso del 2014 n. 161 nuove procedure centralizzate e n. 121 procedure post-approval.

Nel corso del 2014 sono state, inoltre, gestite 61 procedure così suddivise: 45 Scientific Advice, 13 Protocol Assistance per farmaci orfani, di cui 2 valutati solo relativamente al Clinical Benefit, e 3 parallel HTA/EMA Scientific Advice), prevalentemente nell'area oncologica e delle neuroscienze. Sono stati inoltre gestiti, in qualità di coordinator, 4 Qualification Advice su nuovi biomarcatori e nuove misure di efficacia nell'area delle neuroscienze. Nel corso del 2014 si è registrato un crescente interesse verso le procedure di "parallel HTA/EMA", un tipo di procedura che consente di ottenere contestualmente advice dall'autorità regolatoria europea e dagli organismi HTA dei diversi paesi europei. La partecipazione attiva alla promozione ed all'effettuazione di questo tipo di procedure rientra nella politica dell'Agenzia di rafforzare l'interazione tra scienza regolatoria ed attività di HTA.

### **Area 3 - Vigilanza Post Marketing**

L'Ufficio di Farmacovigilanza (FV) ha partecipato al progetto comunitario SCOPE al fine di realizzare report e training condivisi con tutti gli altri Stati membri, nell'ambito delle principali procedure di farmacovigilanza (RMP, PASS e valutazione del profilo beneficio/rischio), nonché al fine di esplorare nuove fonti di dati di sicurezza. In particolare sono stati programmati ed effettuati a Roma due incontri del gruppo organizzati dall'Italia e si sono svolte per tutto il 2014 - a cadenza mensile -

Teleconferenze con gli altri Stati Membri coinvolti nel progetto.

Sono stati inviati ai 26 Stati Membri 3 questionari relativi ai topic principali del progetto al fine di raccogliere informazioni utili per la stesura di un report che descriva le metodologie in essere nei vari stati europei nell'ambito delle procedure di farmacovigilanza. Il tasso di risposta completa al questionario è stato molto alto (25/26 Stati Membri). A novembre 2014 è iniziata la fase di raccolta dei dati con condivisione dei risultati preliminari. Successivamente, ha avuto inizio la fase di stesura del report finale che conterrà le raccomandazioni per i training da eseguire.

L'AIFA, per il tramite dell'Ufficio di farmacovigilanza, ha partecipato attivamente a tutte le riunioni del PRAC, del CMDh, del Comitato farmaceutico e dello Standing Committee. Tutte le attività di valutazione assegnate all'Italia sono state svolte nel rispetto delle tempistiche previste a livello europeo. Nel periodo di tempo considerato sono state effettuate 67 valutazioni con l'Italia come Rapporteur (4 Segnali, 37 RMP, 4 Referral, 10 PSUR, 11 PASS, 1 richiesta di PRAC *advice*) che comprendevano anche prodotti per terapia avanzata. Inoltre, l'Italia ha anche ricevuto l'appointment di 3 rapporteurship e 1 co-rapporteurship per new applications.

Sono state definite le modalità operative ed i criteri per la verifica dei progetti di farmacovigilanza attiva presentati dalle singole Regioni all'AIFA per l'utilizzazione dei fondi per gli anni 2010-2011. Sono stati acquisiti gli allegati tecnici provenienti dalle Regioni e si è proceduto con l'esame di tutti i progetti multi regionali presentati conformemente alle suddette procedure. Inoltre, sono stati predisposti dei criteri per il finanziamento delle attività di coordinamento svolte dalle Regioni capofila dei progetti multi regionali, da sottoporre all'approvazione del CdA dell'AIFA.

L'Ufficio FV ha assegnato la priorità di valutazione alle procedure di cui l'Italia è responsabile, in quanto la valutazione degli PSUR (Periodic Safety Update Report) rientra in un quadro di condivisione del lavoro a livello comunitario. La stessa priorità è stata attribuita alle procedure di rinnovo di mutuo riconoscimento di cui l'Italia è lo stato di riferimento. Anche per quanto riguarda il rinnovo dei medicinali per i quali l'Italia è Concerned member State (CMS) è stato compiuto un lavoro di riallineamento per ridurre il tempo di adozione delle modifiche stabilite dal RMS. E' stata assegnata priorità elevata anche alla valutazione di RMP e materiali educazionali. Per quanto riguarda i rinnovi nazionali pregressi, sono state valutate le procedure per le quali sono emerse problematiche di sicurezza. Tutte le valutazioni di procedure in cui l'Italia è state member di riferimento o leader a livello europeo sono state regolarmente espletate.

I dati della Rete nazionale di Farmacovigilanza sono elaborati tramite VigiSegn ed analizzati dai centri Regionali di Farmacovigilanza per identificare eventuali segnali. A tal proposito l'AIFA ha pianificato quattro riunioni nel corso del 2014 con i Centri regionali di farmacovigilanza per l'analisi dei segnali di

farmaci e vaccini ed ha agito da stato di riferimento europeo (Lead Member State) per l'analisi dei segnali di alcune molecole su incarico dell'Agenzia europea dei medicinali.

In tal senso, l'attività di signal detection sui dati di Eudravigilance per le molecole per le quali l'Italia è Lead Member State è stata regolarmente condotta in collaborazione con i Centri Regionali di FV nel pieno rispetto della tempistica europea.

Sono state pubblicate nel portale dell'AIFA tutte le comunicazioni provenienti dal PRAC e dal CMDh, o richieste dal CHMP e le note per gli operatori sanitari (DHPC). Inoltre, sono state fornite indicazioni alle Aziende farmaceutiche ed al pubblico sotto forma di comunicazioni e FAQ. In particolare sono state pubblicate più di 100 comunicazioni, comprendendo note informative importanti, raccomandazioni del PRAC e del CMDh, comunicati stampa e documenti di domande e risposte (per tutte le comunicazioni provenienti dall'EMA la traduzione e pubblicazione è avvenuta entro le 24 ore dal ricevimento del testo in inglese).

Nel corso del 2014 si è proceduto con lo studio delle modifiche da apportare al sistema per consentire l'inserimento elettronico nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) da parte dei titolari AIC delle schede di segnalazione di sospetta reazione avversa per le quali non è nota la struttura sanitaria locale di appartenenza del segnalatore e che pervenivano all'AIFA in cartaceo.

Inoltre, è stato testato un prototipo di sistema per notificare una segnalazione di sospetta reazione avversa direttamente tramite il web. Gli interventi operativi sulla RNF sono stati apportati dall'Unità Information Technology e sono stati ogni volta condivisi e testati insieme all'Ufficio FV. Quest'ultimo ha collaborato con l'Università di Verona nella definizione delle funzionalità di un sistema di web reporting. Sono state apportate e rese disponibili agli utenti della RNF le modifiche necessarie ad allineare i requisiti della RNF con quelli di EudraVigilance.

Sono stati inoltre eseguiti i test funzionali per inserire nuovi campi richiesti dalla normativa comunitaria al fine di risolvere la non acquisibilità delle schede di segnalazione per le quali non è nota la struttura sanitaria locale di appartenenza del segnalatore.

Nel 2014 l'Ufficio Qualità dei Prodotti si è concentrato in particolare sul miglioramento costante dell'accessibilità dei farmaci, proseguendo nell'attività di raccolta trimestrale delle informazioni relativi ai medicinali antiblastici e di analisi dei dati al fine di poter individuare eventuali criticità con un certo anticipo, nonché rilasciando circa 3.000 autorizzazioni alle importazioni di farmaci carenti, tutte evase entro i tempi stabiliti.

Quanto al miglioramento degli strumenti di controllo post-marketing sui medicinali, sono stati effettuati tutti i campionamenti (n. 155) stabiliti nella determinazione AIFA n. 483 del 2014, recante il programma di controllo dei medicinali per l'anno 2014, nonché tutti i campionamenti (n. 9) richiesti

dall'EDQM nell'ambito del CAP Programme ed i relativi verbali e voucher sono stati inviati entro i tempi indicati dall'Autorità richiedente. L'Ufficio ha efficacemente gestito, inoltre, ben 818 segnalazioni di difetti di qualità, tutte tempestivamente valutate. Di tali segnalazioni, 144 sono state valutate di classe I ed alcune hanno dato luogo anche a provvedimenti di ritiro lotti e/o sequestro o di ritiro e divieto di utilizzo. Sono, infine, pervenute all'Agenzia anche quasi 2.000 richieste di batch release, evase dall'Ufficio Qualità dei Prodotti nei tempi previsti, ivi incluse circa 400 richieste presentate con procedura di urgenza, gestite entro i successivi 3 giorni lavorativi.

Giova segnalare, inoltre, che l'Agenzia, per il tramite dell'Ufficio Qualità dei Prodotti, ha sollecitato in collaborazione con il Ministero della Salute l'adozione di un'importante modifica normativa per gestire gli effetti distorsivi sul mercato, con impatto sulla disponibilità dei medicinali sul territorio nazionale, causati dall'attività di esportazione parallela. Il fenomeno dell'esportazione parallela, infatti, non potendo ascriversi quale causa determinante di uno stato di carenza di medicinali, non era oggetto di alcuna legislazione o metodica codificata poiché, in linea di principio, un medicinale irreperibile sul mercato a seguito di esportazione parallela non può definirsi tecnicamente "carente" e, come tale, essere gestito dall'Ufficio Qualità dei Prodotti, trattandosi di un medicinale che, regolarmente distribuito ed immesso sul mercato nazionale, è stato poi esportato verso mercati esteri più remunerativi. Inoltre, riguardando in modo diretto le dinamiche della distribuzione e l'attività di distributore/grossista – come noto di competenza del Ministero della Salute e, per la parte autorizzativa, delle Regioni - il fenomeno avrebbe dovuto necessariamente essere gestito in modo condiviso con tali autorità.

Dopo una prima fase di studio delle normative comunitarie che regolano la libera circolazione delle merci in Europa, e preso atto della piena legittimità, allo stato attuale, delle attività di esportazione parallela di medicinali, l'Agenzia, a fronte del crescente stato di allarme sociale determinato dai casi di irreperibilità di alcuni medicinali sul territorio italiano, ha avviato un processo di scambio di informazioni sia tra i suoi Uffici che con il Ministero della Salute, intraprendendo al contempo una serie di colloqui ed incontri con singole aziende farmaceutiche ed associazioni di categoria degli operatori del settore. E' stata quindi presentata, sempre in collaborazione con il Ministero della Salute, una proposta di modifica normativa del D.Lgs. n. 219/2006, finalizzata appunto ad arginare l'irreperibilità dei medicinali causata da esportazione parallela (non qualificabile come stato di carenza), nel rispetto del cd. "obbligo di servizio pubblico" previsto dal medesimo decreto.

La proposta è stata approvata nel D.Lgs. 19 febbraio 2014, n. 17, recante "*Attuazione della direttiva 2011/62/UE, che modifica la direttiva 2001/83/CE*", pubblicato sulla G.U. Serie Generale n. 55 del 7 marzo 2014, e consiste in alcune disposizioni specifiche che rinforzano il concetto di "obbligo di

servizio pubblico” al fine di prevenire indisponibilità e carenze dei medicinali. In particolare, tali disposizioni prevedono maggiori controlli sulla distribuzione intermedia a carico degli enti regionali/provinciali competenti e sanzioni per chi viene meno all’obbligo di servizio pubblico, sottraendo alla distribuzione ed alla vendita per il territorio nazionale i medicinali per i quali sono stati adottati specifici provvedimenti al fine di prevenire o limitare stati di carenza o indisponibilità, anche temporanee, sul mercato in assenza di valide alternative terapeutiche.

Peraltro, la descritta modifica legislativa è stata presentata in diversi consessi regolatori europei ed in sede di BEMA, ove ha riscosso particolare apprezzamento, tanto che il testo del provvedimento legislativo, tradotto in inglese, è stato inviato a diversi rappresentanti di Autorità regolatorie europee che ne hanno fatto richiesta proprio per utilizzarlo come possibile modello per provvedimenti analoghi da proporre nei Paesi di provenienza.

Vanno menzionati i risultati ottenuti nelle attività di lotta alla contraffazione farmaceutica, nel cui ambito l’AIFA svolge un ruolo di coordinamento e di vigilanza, anche grazie alla collaborazione tra Istituzioni, quali i N.A.S. e l'Agenzia delle Dogane, e alla costante attività di autorizzazione e vigilanza che l'Agenzia ha svolto e svolge per garantire la conformità delle officine produttive, la buona pratica di fabbricazione dei medicinali e quindi la qualità, la sicurezza e l'efficacia, dei prodotti che vengono autorizzati e commercializzati nel nostro Paese.

L’elevato numero dei controlli (tra indagini su richiesta, supporto alle indagini e operazioni) realizzati nel corso del 2014 è riconducibile al filone di attività sviluppato nel 2013 ed esteso al 2104 riguardante i furti di medicinali. In particolare, il lavoro d’indagine svolto sul caso del medicinale “Herceptin”, ha portato all’effettuazione di numerose indagini relative ad operatori italiani che hanno acquistato direttamente farmaci da operatori esteri privi delle necessarie autorizzazioni e all’effettuazione di ulteriori controlli e verifiche presso altri operatori autorizzati. L’Unità Prevenzione e Contraffazione (PC) ha, inoltre, sostenuto un’intensa attività di analisi della documentazione acquisita nel corso delle indagini e costituita in larga parte dalle fatture relative ai traffici illeciti identificati.

L’AIFA indice periodicamente la conferenza dei servizi istruttoria finalizzata ad esaminare i casi segnalati o riscontrati nella sorveglianza, effettuata d’intesa con il Comando dei Carabinieri per la tutela della salute (N.A.S.), finalizzata all’identificazione delle violazioni alla disciplina sulla vendita a distanza al pubblico. Nel corso del 2014 la Conferenza dei Servizi si è riunita 3 volte e 30 sono stati i siti oggetto di valutazione e/o istruttoria da parte della Conferenza dei Servizi. L’intensificazione dei controlli su Internet è inoltre oggetto di 3 progetti europei ai quali AIFA partecipa rispettivamente in veste di amministrazione co-beneficiaria (Fakecare) e di amministrazione capofila (Fakeshare I e

Fakeshare II).

Il progetto Fakecare ha come obiettivo principale la costruzione di un prototipo ICT per l'identificazione automatica delle farmacie online illegali.

Il progetto Fakeshare I (FS I) ha l'obiettivo di coordinare ed ottimizzare le iniziative di contrasto portate avanti dai singoli Paesi europei, garantendo la gestione condivisa delle attività di monitoraggio sulle e-pharmacies attraverso sistemi di Information Technology gestiti dall'AIFA. Tra gli obiettivi finali, in particolare, la predisposizione di una piattaforma web attraverso la quale le amministrazioni dei diversi Stati membri, possano condividere informazioni e dati sulle farmacie web illegali. L'infrastruttura IT è stata sviluppata anche allo scopo di supportare le forze di polizia nelle attività mirate al blocco/oscuramento dei siti non autorizzati.

Fakeshare II, avviato a Settembre 2014, è la naturale evoluzione di FS I e ha l'obiettivo di potenziare ed ampliare la piattaforma di scambio di dati e informazioni creata nell'ambito di FS I.

I risultati finali dei progetti europei saranno resi pubblici tra il 2015 e il 2016 dopo la loro conclusione. Il totale delle iniziative di informazione realizzate nel 2014 è stato di n. 175 (tra articoli, dossier e relazioni a conferenze). Il totale delle iniziative di formazione realizzate nel 2014 è stato di n. 35 (tra corsi, lezioni, conferenze). Con riferimento alla partecipazione ai meeting e alle riunioni internazionali di competenza (EDQM/CoE: CD-P-PH, PHO, PC, CMED e altre istituzioni come HMA – WGEO, EMA, progetti europei etc.), l'AIFA, per il tramite dell'Unità PC, ha garantito continuità a 43 eventi, sia attraverso la presenza alle riunioni e/o teleconferenze che attraverso l'elaborazione dei documenti/approfondimenti richiesti. Costante è stata, altresì, la partecipazione con riferimento ad iniziative, attività e gruppi di lavoro nazionali.

Nel giugno 2014, l'AIFA ha sottoscritto un Accordo di Collaborazione della durata di un anno con l'Agenzia Serba dei medicinali e dei dispositivi medici (ALIMS) con l'obiettivo di instaurare una collaborazione nel campo della contraffazione dei farmaci per la realizzazione di attività congiunte su Comunicazione, Enforcement, Indagini e Formazione.

Nel 2014 è stata efficacemente condotta anche l'attività di monitoraggio dell'informazione medico scientifica privata sui farmaci rivolta agli operatori sanitari, espletata conformemente ai compiti di controllo e vigilanza sulla pubblicità dei medicinali previsti per l'Agenzia dal Titolo VIII del d.lgs. 219/2006. In particolare, la Vigilanza IMS sul materiale promozionale destinato agli operatori sanitari, si articolata nelle seguenti fasi:

a) registrazione degli elementi identificativi e verifica formale-amministrativa (VFA) per la totalità dei mezzi promozionali depositati, onde accertare il possesso dell'indispensabile requisito dell'AIC e la pertinenza della documentazione presentata rispetto ai criteri e alle finalità stabiliti per la pubblicità



dei medicinali dalle norme vigenti;

b) selezione di un campione mirato di mezzi promozionali (MP) per i quali si è evidenziata la necessità, in fase di VFA, di un approfondimento degli aspetti scientifico-regolatori (verifica regolatoria e scientifica, VRS) ed eventuale contestazione alle aziende delle irregolarità riscontrate;

c) verifica di tutte le presunte deviazioni segnalate all'Ufficio dell'Agenzia appositamente dedicato da parte di soggetti esterni, come pure da altri uffici dell'AIFA, associazioni di categoria, imprese concorrenti, operatori sanitari, cittadini, etc. (verifica post-segnalazione, VPS).

L'Agenzia si avvale, in tutte le suddette fasi, di una applicazione informatica dedicata (Sistema Informatizzato per il Monitoraggio del materiale Promozionale, cd. SIMPLE) completamente sviluppata in modo autonomo ed originale al proprio interno, che fornisce informazioni sulle pratiche entrate/lavorate ed i cui dati sono, inoltre, incrociati con quelli del protocollo AIFA e della Banca Dati Tecnica del Farmaco (BDTF). Nel corso dell'anno è stata sottoposta a verifica formale-amministrativa la totalità delle pratiche relative a materiale promozionale pervenute all'Agenzia (circa 11.020).

#### **Area 4 - Strategie e politiche del farmaco**

L'Agenzia, nella sua peculiarità che la distingue a livello europeo di temperare nell'ambito dell'attività regolatoria la valutazione tecnico-scientifica e quella economica sui farmaci, e cioè il rapporto rischio/beneficio e quello costo/efficacia, ha perfezionato il suo sistema di HTA e proseguito il percorso per rendere operativo l'algoritmo per la valutazione dell'innovatività di un farmaco. Tale algoritmo, combinando una pluralità di fattori per una valutazione comparativa, consente di definire e premiare i farmaci davvero innovativi.

Le attività di lavoro legate a tale obiettivo, nel proseguimento dell'impegno della "task force Algoritmo", hanno coinvolto gran parte dell'Ufficio Centro Studi nell'individuazione degli elementi istruttori e dei criteri scientifici relativi alla strutturazione dell'algoritmo.

L'impegno profuso ha portato alla revisione e alla razionalizzazione dei 5 domini per la valutazione dell'innovatività già predisposti nel passato anno.

In tal senso, l'AIFA si sta avviando ad avere un nuovo strumento per la valutazione dell'innovatività da mettere a disposizione di Commissione Tecnico Scientifica, Comitato Prezzi e Rimborso e costituenda Commissione Unica.

L'AIFA ha ideato, realizzato e sviluppato, attraverso algoritmi matematici ed in collaborazione con esperti italiani del settore, una serie di percorsi decisionali relativi alla più appropriata terapia farmacologica per diverse patologie. Questi percorsi predefiniti sono in grado di indicare il miglior approccio clinico utilizzabile da parte degli operatori sanitari alla luce delle più recenti evidenze

scientifiche. Lo scopo di questi nuovi strumenti informatici è quello di permettere ai pazienti di beneficiare della più idonea terapia al momento disponibile e rendere trasparente, oggettivo, tracciabile in qualsiasi momento il percorso che porta all'identificazione del farmaco da utilizzare. L'accesso a tali strumenti è reso pubblico tramite una sezione dedicata del portale istituzionale e si arricchirà progressivamente con la pubblicazione di altri algoritmi terapeutici.

Nell'ambito delle attività volte a creare una sinergia tra le informazioni disponibili nella fase di registrazione di un farmaco e quelle che si andranno a sviluppare nel post-marketing, sono stati pubblicati focus specifici per prodotto (in special modo per quanto riguarda l'introduzione del farmaco per il trattamento dell'epatite C a base di Sofosbuvir), nonché per tipologia di schema adottato.

Al fine di creare tale sinergia è stato adottato un attento monitoraggio degli strumenti di rimborso condizionato in uso all'Agenzia con la pubblicazione di analisi di dettaglio sui dati raccolti e la verifica del raggiungimento degli obiettivi previsti dall'attivazione di tali strumenti.

Nello specifico, essendo AIFA un'Agenzia Regolatoria responsabile del processo di rimborsabilità e prezzo dei farmaci, inserita in una rete internazionale di discussione e confronto sulle prospettive future sulla valorizzazione e accesso al mercato delle terapie innovative, si è partecipato attivamente all'attività di Joint Scientific Advice in ambito Europeo. Tale attività si è sostanziata nella partecipazione a diverse valutazioni congiunte, condotte anche presso EMA, alla presenza di altre Agenzie, sia regolatorie che di HTA.

Uno specifico gruppo di lavoro è stato coinvolto nello svolgimento dell'attività riguardante i biosimilari, mentre la promozione dell'utilizzo dei farmaci equivalenti ha caratterizzato l'attività dell'Ufficio Centro Studi per tutto il 2014.

L'Ufficio OsMed, con la collaborazione di altri uffici dell'Agenzia ha predisposto i 2 seguenti rapporti OsMed:

- Rapporto OsMed gennaio-settembre 2013 pubblicato il 6 febbraio 2014;
- Rapporto OsMed annuale 2013 pubblicato il 14 luglio 2014.

L'Ufficio OsMed ha elaborato mensilmente relazioni di "Monitoraggio della spesa farmaceutica regionale", successivamente trasmesse ai Ministeri Vigilanti e alla Conferenza Stato-Regioni. In particolare sono state elaborate n. 12 relazioni.

Nella sezione 4 del Rapporto OsMed 2013 sono stati inseriti nuovi indicatori sull'utilizzo di farmaci per alcune categorie terapeutiche (diabete, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, BPCO, osteoporosi, depressione, anemia trattamento ulcera ed esofagiti e antibiotici ad ampio spettro). Rispetto a questi indicatori è stato calcolato l'impatto della spesa farmaceutica che può essere in

avanzo o in disavanzo a fronte dell'appropriatezza prescrittiva.

L'Ufficio OsMed ha pubblicato attraverso il sito dell'AIFA i budget attribuiti alle aziende farmaceutiche entro i tempi previsti dalla norma. Le aziende farmaceutiche hanno avuto accesso alla visualizzazione dei budget aziendali loro attribuiti per i singoli periodi di competenza, accedendo con le rispettive credenziali all'AIFA Front-End.

Sono infine stati elaborati dati di monitoraggio su consumi e spesa farmaceutica dietro richiesta sia di Uffici dell'Agenzia sia di enti terzi (ISTAT, Ministero Salute, Ministero Economia, ecc.). Le richieste pervenute sono state n. 61 e sono state totalmente evase.

Nell'ambito delle attività svolte dall'Ufficio Prezzi e Rimborso si evidenzia un notevole incremento della produzione dei decreti rispetto all'anno 2013, sia sotto il profilo numerico che funzionale, nonché un aumento delle procedure di autorizzazione inerenti l'attività dell'Ufficio. Il totale dei decreti è risultato di n. 847, di cui:

- procedure di mutuo riconoscimento: 298;
- procedure centralizzate: 117;
- procedure nazionali: 120;
- importazioni parallele: 157;
- classificazione in C(nn): 127 (di cui 121 C(nn) mutuo e 6 C(nn) nazionali);
- modifica (variazioni di carattere generale: regime di fornitura, ecc.): 15;
- tetti di spesa: 13.

Attraverso il sistema di Negoziazione e Prezzi on line, sono state rilevate 951 richieste di rimborsabilità e prezzo (classe A,H,C) presentate dalle aziende nel corso del 2014. La quantificazione del totale di pratiche lavorate corrisponde al numero delle richieste presentate dalle aziende nel 2014. Inoltre, sempre attraverso il sistema di Negoziazione e Prezzi on line, sono stati rilevate 424 richieste totali di rimborsabilità e prezzo (classe A,H,C) presentate dalle aziende, che rientrano nella tipologia di farmaci equivalenti.

Sono state attivate tutte le richieste di contrattazione automatica pervenute nel rispetto delle disposizione del decreto e della procedura di autorizzazione. In particolare, nel corso del 2014 sono stati oggetto di negoziazione automatica 11 principi attivi il cui tempo medio di negoziazione è stato di 67 giorni, ben al di sotto dei 180 giorni concessi dalla normativa vigente.

## **Area 5 - Ispezioni e certificazioni**

L'Ufficio Autorizzazione Officine, nell'obiettivo di creare un gruppo di esperti ed ispettori dell'AIFA con competenze sulla produzione degli anticorpi monoclonali, ha avviato il percorso di formazione

organizzando un corso specifico sull'argomento "Gli Anticorpi Monoclonali: Quadro Normativo, Produzione e Caratterizzazione" tenutosi il 30 giugno 2014 a Roma. Ha, inoltre, eseguito 2 ispezioni negli Stati Uniti, rispettivamente presso un'officina che si occupa dello stoccaggio MCB/WCB di anticorpi monoclonali ed un'officina che si occupa del controllo di qualità degli anticorpi monoclonali. L'Ufficio ha contestualmente avviato anche un percorso di formazione di un gruppo di esperti ed ispettori dell'AIFA sui medicinali per terapie avanzate, organizzando un seminario *ad hoc* dal titolo "Cellule staminali e nuova industria", svoltosi il 15 maggio 2014 a Roma e promuovendo la partecipazione degli esperti in formazione ad ulteriori convegni e seminari sui medicinali per terapie avanzate.

L'Ufficio Autorizzazione Officine, inoltre, ha proseguito l'attività di collaborazione ai programmi internazionali di ispezioni in Paesi extra-UE, conducendo 5 ispezioni internazionali (in particolare, 3 ispezioni EDQM API, di cui una a Taiwan e due in Cina, nonché 2 ispezioni EMA negli USA). Per quanto concerne l'attività di rilascio delle autorizzazioni o modifiche richieste per le officine di produzione di specialità medicinali, a dicembre 2014 l'Ufficio ha evaso circa l'85% delle pratiche di autorizzazione alla produzione medicinali pervenute nel corso del 2014, circa l'80% delle pratiche di autorizzazione alla produzione di materie prime, circa il 90% delle pratiche di autorizzazione alla produzione di gas medicinali e la quasi totalità delle pratiche amministrative di autorizzazione al cambio di ragione sociale o di titolarità.

L'Ufficio Autorizzazione Officine, sempre nell'intenzione di assicurare l'equivalenza del Sistema Ispettivo italiano rispetto ai Paesi UE ed extra-UE e di incrementare i tassi di copertura dell'attività di controllo, ha anche avviato la creazione di un workflow dedicato al rilascio delle Determinazioni autorizzative per le materie prime al fine di conseguire l'adeguamento di tali determinazioni e dei relativi certificati GMP al format europeo e di trasmettere contemporaneamente le relative informazioni alla Banca dati EUDRA-GMP. Nel 2014 è stato inserito nel sistema già il 40% delle Officine di API (officine di materie prime) autorizzate e le relative autorizzazioni sono state così rilasciate nel nuovo format europeo. L'Ufficio ha istituito, inoltre, una banca dati relativa alle modifiche non essenziali delle officine farmaceutiche (rif. Determinazione AIFA del 13 aprile 2011 recante individuazione delle modifiche "non essenziali" delle officine chimiche e farmaceutiche, ai sensi dell'art. 50, comma 5-bis, del d.lgs.219/2006) ove inserire tutte le modifiche non essenziali che annualmente pervengono. Infine, nell'esigenza di tracciare e controllare i produttori di materie prime esteri da cui le officine italiane produttrici di materie prime importano i vari API destinati alla purificazione, all'ulteriore sintesi, alla ripartizione, al riconfezionamento o alla mera rivendita, è stato costituito un apposito archivio in cui riportare il nome dell'officina italiana ed il nome del produttore

estero con il relativo indirizzo e Paese, da indicare nelle determinazioni autorizzative delle singole officine. Allorquando si verifichi una variazione del Produttore estero, l'officina italiana è tenuta a comunicarlo all'Agenzia e vengono di conseguenza aggiornati sia i suddetto archivio che la relativa determinazione di autorizzazione, il che consente di tenere costantemente sotto controllo il flusso di tali materie prime, intervenendo tempestivamente laddove sia stata segnalata una difformità alle GMP da parte dei produttori esteri.

L'Unità Ispezioni Materie Prime (API) ha condotto un programma ispettivo in linea con gli anni precedenti, nonché con le attese e la capacità dell'Unità. Giova osservare che quasi la metà delle ispezioni effettuate di officine di produzione/importazione (a fini di successiva trasformazione) di materie prime farmacologicamente attive (29 ispezioni su un totale di 64 condotte) sono state richieste dall'Ufficio Autorizzazioni Officine, poiché nel marzo 2014 è entrato in vigore il D.lgs. 17/2014 che ha introdotto un nuovo sistema normativo per le officine di produzione di sostanze attive che ha previsto, per le sostanze attive a regime di registrazione, tempistiche stringenti nella possibilità di effettuare ispezioni prima che l'attività di produzione e rilascio lotti venga iniziata. Da qui l'esigenza di dare immediatamente seguito alle richieste di ispezione provenienti dall'Ufficio Autorizzazione Officine, ai fini della registrazione di nuove sostanze attive e dell'attivazione di nuove linee di produzione. L'Unità in questione ha anche condotto con successo il programma delle ispezioni di revisione generale delle officine di produzione primaria di gas medicinali (9 ispezioni effettuate). Si consideri che la programmazione di tali ispezioni è stata portata fino ad un massimo di 5 anni, al fine di recuperare risorse ispettive da convogliare al programma ispettivo delle officine extra-EU. L'Unità, infatti, ha anche effettuato 8 ispezioni in Paesi extra-EU (in particolare India, Cina, Taiwan, di cui 4 effettuate nell'ambito del programma ispettivo dell'EDQM, 3 nell'ambito del programma ispettivo AIFA ed una richiesta dall'EMA).

L'Unità Ispezioni Materie Prime, inoltre, ha curato l'organizzazione del PIC/S *expert circle on API*, un evento di formazione avanzata per ispettori svolto nell'ambito del PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention Scheme). L'evento si è svolto a Roma nelle giornate del 19- 20 e 21 maggio 2014 ed ha visto la partecipazione di 120 rappresentanti provenienti da 45 Paesi del PIC/S. Il successo è stato notevole, sia in termini di numero di partecipanti che in termini di qualità del programma, così come attestato dalla lettera di apprezzamento ricevuta dal Segretariato del PIC/S, nonché dai questionari di valutazione somministrati ai partecipanti.

L'Unità Ispezioni Materie Prime, infine, ha ulteriormente aggiornato ed implementato il suo sistema di qualità, soprattutto grazie all'elaborazione di una nuova Procedura Operativa Standards dedicata al "Modello di valutazione del rischio nella programmazione delle ispezioni a produttori ed importatori

di sostanze attive". A seguito dell'entrata in vigore del D.Lgs, 17/2014, infatti, le ispezioni ai siti produttivi di sostanze attive non debbono più essere effettuate con cadenza periodica, bensì calcolando la frequenza di ispezione sulla base sul rischio intrinseco del sito. Da qui la necessità di mappare in base al rischio le officine e di definire le modalità di mappatura per stabilire per ciascun stabilimento la relativa frequenza di ispezione.

Anche l'Ufficio Attività Ispettive GMP (Good Manufacturing Practises) sta provvedendo allo sviluppo di un sistema di pianificazione che consenta di programmare la frequenza delle ispezioni di revisione generale sulla base della valutazione del rischio connesso ai risultati storici ed all'affidabilità delle officine di produzione (ispezioni più ravvicinate per officine con numerose deviazioni/difetti di qualità, più distanziate per officine con risultati positivi). L'Ufficio ha perciò raccolto le informazioni relative alle deviazioni riscontrate in tutte le officine ispezionate nel corso dell'anno, secondo le categorie del Risk Based Inspection System (al momento n. 204 officine su un totale di 262 officine autorizzate). La fase di raccolta si concluderà una volta completato il monitoraggio dell'intera popolazione di officine autorizzate, alla conclusione della fase di raccolta seguirà l'analisi dei dati finalizzata all'elaborazione dei relativi indici di rischio.

Nell'obiettivo di rafforzare l'autorevolezza dell'AIFA in ambito nazionale e internazionale, l'Ufficio Attività Ispettive GMP ha garantito la partecipazione attiva ai gruppi internazionali ed alle riunioni organizzate dal PIC/s Committee e, tra l'altro, tramite il suo rappresentante nell'ambito del GMP/GDP Inspectors Working Group (EMA), ha svolto nel 2014 ruolo di *rapporteur* per la revisione dell'Annex 17 alle EU GMP. Inoltre, si sta partecipando alla revisione del mandato del PIC/s expert Circle on Blood, Tissue and Cells per l'inclusione dei medicinali per terapie avanzate, in vista del prossimo Expert circle che verrà organizzato a Roma dal 26 al 30 ottobre 2015. Infine, nel corso del 2014, l'Ufficio ha effettuato tutte le ispezioni internazionali richieste dall'EMA (16/16).

L'Ufficio GMP, inoltre, ha garantito anche nel corso del 2014 la formazione continua degli ispettori, assicurando loro sia la formazione ed aggiornamento degli ispettori per il mantenimento dei requisiti di "Ispettori", sia la formazione ed aggiornamento per la conduzione ispezioni su specifici argomenti. Nel corso del 2014, infatti, sono stati effettuati numerosi corsi GMP che, unitamente al PIC/s expert circle on APIs organizzato da AIFA, hanno raggiunto un numero di 14 giornate di formazione, di cui la metà costituita da formazione *ad hoc* per gli ispettori (su tematiche particolari quali API, anticorpi monoclonali e blood establishments). In particolare, per il corso sui *blood establishments*, svolto nel mese di ottobre 2014, sono state eseguite 3 giornate formative in collaborazione con il CNS per le ispezioni ai centri di raccolta, lavorazione e distribuzione del sangue e del plasma. Peraltro, nel 2014, nell'ottica di un miglioramento del sistema di qualità, hanno formato oggetto di revisione anche 3

procedure operative dedicate alla stesura ed aggiornamento dell'organigramma nominativo del sistema ispettivo GMP ed alla formazione teorica e pratica di base per divenire e mantenere la qualifica, rispettivamente, di ispettore junior e di ispettore senior.

Infine, l'Ufficio GMP è riuscito nel 2014 ad effettuare tutte le ispezioni di revisione generale programmate (n. 93), eseguite entro i 3 anni dalla scadenza dell'ultima revisione generale. L'Ufficio ha effettuato inoltre, avvalendosi della collaborazione di membri dei N.A.S. appositamente formati, n. 35 ispezioni ad officine di produzione di gas medicinali, nonché oltre il 97% delle ispezioni richieste da altri Uffici/Unità dell'Agenzia (di cui ben 111 richieste dall'Ufficio Autorizzazioni Officine).

Per maggiori informazioni riferibili all'illustrazione dello scenario istituzionale e socio-economico entro il quale l'AIFA ha effettivamente operato nell'anno di riferimento, dei vincoli finanziari e normativi intervenuti, degli interventi organizzativi effettuati e per ciò che concerne le motivazioni delle principali variazioni dell'anno in termini di risorse, strategie e azioni, si rimanda alla Relazione sulla gestione allegata al presente bilancio.

Roma, 30 aprile 2015

Il Direttore Generale

Luca Pani