



SELINUS UNIVERSITY
OF SCIENCES AND LITERATURE

**Produzione Gas Medicinali F.E.
Enti Regolatori
e Normative vigenti**

By
Santino Lombardi

A DISSERTATION

Presented to the Department of Business & Media
program at Selinus University

**Faculty of Business & Media
in fulfillment of the requirements
for the degree of Master of Sciences
in Health Care Management**

2019

“Con la presente dichiaro di essere l’unico autore di questo progetto / tesi e che il suo contenuto è solo il risultato delle letture fatte e delle ricerche svolte”.

ABSTRACT

Questa tesi è volta a dare al lettore una visione chiara sulla produzione dei gas medicinali (GMP) e delle normative vigenti dettate dagli Enti Regolatori nazionali ed internazionali. Riporta un elenco di tutti i gas medicinali che sono stati riconosciuti farmaci con il D.Lgs 219/2006 Farmacopea Europea.

Dal 1° gennaio 2010 l'Ossigeno è divenuto farmaco con un identificativo numero A.I.C. (autorizzazione in commercio) ai sensi del D.Lgs 219/2006 inoltre viene utilizzato anche come principio attivo (molecola) nella produzione di Aria Sintetica.

Dal 1° gennaio 2011 l'Aria è divenuta farmaco con numero identificativo A.I.C. ai sensi del D.Lgs 219/2006;

Dal 1° gennaio 2012 alcune miscele di gas contenente Monossido di Azoto sono divenute farmaco con identificativo A.I.C. ai sensi del D.Lgs. 219/2006.

Verrà descritto il processo di produzione della materia prima (definita produzione primaria). Seguirà successivamente una descrizione dell'intero processo produttivo dei gas medicinali (definita produzione secondaria) i controlli durante la filiera d'imbottigliamento, controlli pre-riempimento e post-riempimento, con analisi di laboratorio dei gas medicinali con rispetto delle monografie ufficiali. Rispetto delle GMP (Good Manufacturing Practice). Introduzione A.I.C. , Farmacovigilanza.

Una classificazione di tutti gli Enti Regolatori, su scala mondiale, della produzione dei farmaci al fine di avere una visione globale dei controlli che

vengono adottati sinergicamente fra le varie nazioni con una breve descrizione delle caratteristiche di ognuna di esse.

Negli Stati Uniti l'Agencia per gli alimenti e medicinali è chiamata F.D.A. (Food and Drug Administration). In Europa abbiamo l'EMA (European Medicines Agency). In Russia vengono rispettate le normative dell'EMA ed anche la Cina, l'Africa e l'India hanno dovuto, per motivi anche economici, attraverso accordi con l'Europa adottare la regolamentazione occidentale, OMS (Organizzazione Mondiale Sanità)

La legislazione in materia prevede uno strumento elettronico su tutti i produttori farmaceutici al fine di avere monitorato lo status di ognuno di essi, in effetti si tratta di una banca dati sul controllo dei farmaci e delle officine di produzione, Farmacovigilanza.

INDICE

CAPITOLO PRIMO

1.1 Classificazione dei gas medicinali secondo la Farmacopea Europea	pag. 8
1.2 Gas Medicinali e Gas Dispositivi Medici	pag. 8
1.3 Ossigeno Medicinale (O ₂) F.E. – Numero Atomico 8	pag. 9
1.4 Aria Medicinale F.E.	pag. 10
1.5 Monossido di Azoto F.E.	pag. 10
1.6 Miscele di Gas Medicinale	pag. 10
1.7 I Dispositivi Medici – Gas D.M.	pag. 11

CAPITOLO SECONDO

2.1 Produzione della materia prima (Produzione Primaria)	pag. 12
2.2 Produzione secondaria e confezionamento	pag. 14
2.3 Componenti (Principio Attivo)	pag. 15
2.4 Processo di Produzione	pag. 16
2.5 Controlli sul processo produttivo secondario	pag. 16
2.6 Rintracciabilità del prodotto finito	pag. 18

CAPITOLO TERZO

3.1 A.I.C. Autorizzazione all'Immissione in Commercio	pag. 20
3.2 Gas MD (Dispositivi Medici)	pag. 21
3.3 Confezione di Gas Farmaco con A.I.C.	pag. 21
3.4 Art.50 D.Lvo 219/2006 Autorizzazione alla Produzione di gas Medicinali	pag. 22
3.5 Art.52 D.Lvo 219/2006 Personale Qualificato di cui deve dotarsi il titolare A.I.C.	pag. 22
3.6 Persona Qualificata	pag. 23
3.7 Sospensione e Revoca dell'Autorizzazione alla Produzione	pag. 24
3.8 Sanzioni penali	pag. 25
3.9 Procedura di muto riconoscimento	pag. 25

3.10 Responsabilità per prodotto difettoso pag. 26

CAPITOLO QUARTO

4.1 Farmacovigilanza pag. 29

4.2 Obblighi della struttura sanitaria pag. 30

4.3 Obblighi del titolare A.I.C. pag. 32

CAPITOLO QUINTO

5.1 Enti regolatori su scala mondiale pag. 40

5.2 Istituto Superiore di Sanità pag. 43

CAPITOLO SESTO

6.1 EMA (European Medicines Agency) pag. 45

CAPITOLO SETTIMO

7.1 FDA (Food and Drug Administration) pag. 54

7.2 Domanda di nuovo farmaco pag. 57

7.3 Monitoraggio post-marketing pag. 57

7.4 Tempi di approvazione del farmaco pag. 58

CAPITOLO OTTAVO

8.1 Richiamo del prodotto (farmaco) pag. 59

CAPITOLO NONO

9.1 Accordo bilaterale FDA/UE (EMA) pag. 64

CAPITOLO DECIMO

10.1 Russia (EMA/FDA) – gmp pag. 66

10.2 CFDA (Cina Food And Drug Administration) pag. 69

10.3 African Medicines Agency (Agenzia Africana per i Medicinali) pag. 71

CAPITOLO UNDICESIMO

11.1 World Health Organization (organizzazione Mondiale Sanità)	pag. 74
11.2 Segretariato	pag. 75
11.3 Consiglio Esecutivo	pag. 78

BIBLIOGRAFIA E RIFERIMENTI NORMATIVI	pag. 79
---	---------

CAPITOLO PRIMO

1.1 Classificazione dei gas medicinali secondo la Farmacopea Ufficiale Europea:

- Ossigeno;
- Ossigeno 93%;
- Protossido di Azoto;
- Aria;
- Aria Sintetica;
- Azoto;
- Diossido di Carbonio (Anidride Carbonica);
- Ossido Nitrico;
- Elio;
- Argon;
- Monossido di carbonio;
- Metano;
- Azoto a Basso tenore di Ossigeno.
- Annex 4 – Eudralex 6

1.2 Gas Medicinali e gas Dispositivi Medici

In ambito ospedaliero i gas hanno un largo impiego ed a secondo della destinazione d'uso cambia la normativa:

- Gas Medicinali (farmaci) nel caso in cui il meccanismo d'azione è farmacologico, l'applicazione dell'ossigenoterapia per pazienti affetti

da insufficienza respiratoria. Terapia a breve termine Ossigeno F.E. compresso. Per terapie a lungo termine Ossigeno F.E. liquido.

- Gas Dispositivi medici (MD) nel caso in cui il meccanismo d'azione è fisico meccanico, prendiamo ad esempio l'applicazione di Spiromix, miscela di Argon, per la coagulazione del sangue con elettrobisturi.

1.3 Ossigeno medicinale (O₂) F.E. – Numero atomico 8

L'Ossigeno Medicinale viene utilizzato anche nelle camere iperbariche per terapie di genere vari, la più diffusa fra queste è il diabete mellito per la cura dei tessuti in necrosi. Inoltre viene utilizzato per l'aerosolterapia per la nebulizzazione dei farmaci.

Per pazienti affetti da gravi insufficienza respiratoria sottoposti a ventilazione meccanica l'Ossigenoterapia viene collegato per arricchire l'aria da respirare, sovente i pazienti terminali e/o tracheostomizzati vengono alimentati sia da una protesi polmonare (volumetrico) sia da un alto flusso di Ossigenoterapia 8/10 litri min.

La farmacopea Ufficiale Europea ha creato per ogni tipo di gas medicinale una Monografia.

I dati di sintesi della Monografia dell'Ossigeno (O₂) sono:

Titolo di purezza 99,5%;

Gli inquinanti ammessi non devono superare i seguenti valori:

- Contenuto CO ≤ 5ppm;
- Contenuto CO₂ ≤ 300ppm;
- Vapor d'acqua ≤ 67 ppm.

1.4 Aria Medicinale F.E.

L'Aria e Aria Sintetica vengono impiegate anch'esse nell'assistenza respiratoria, in aerosolterapia ospedaliera; ortopedia, cardiocirurgia, ginecologia, esami in laparoscopia.

L'impiego dell'Aria viene utilizzato in quantità notevoli in sala operatoria, infatti con assenza di Aria Medica non è possibile effettuare nessun intervento chirurgico.

1.5 Monossido di Azoto F.E.

Il Monossido di Azoto Medicinale viene utilizzato, essendo un vasodilatatore, per la terapia dell'ipertensione polmonare, in particolare nei neonati affetti da insufficienza respiratoria ipossemica.

1.6 Miscele di Gas Medicinale

Le miscele di gas che contengono principi attivi sono considerati miscele di gas medicinali.

Esempio di miscela:

- Ossigeno + Biossido di Carbonio;
- Ossigeno + Protossido di Azoto;
- Ossigeno + Azoto;
- Monossido di Azoto + Azoto.

La prescrizione di queste miscele può avvenire anche su richiesta di ricetta medica per la cura mirata di un paziente.

1.7 I Dispositivi Medici – Gas D.M.

Diossido di Carbonio come D.M. viene impiegato per la laparoscopia in sala operatoria e crioterapia per ambulatori dermatologici;

Protossido d'Azoto D.M. viene impiegato nella crioterapia;

Azoto liquido refrigerato D.M. utilizzato per crioterapia e crioconservazione (embrioni).

Miscele D.M. per l'utilizzo dello spirometro in ambito ospedaliero.

CAPITOLO SECONDO



Fonte: <https://connext.confindustria.it/app/view?a=366>

2.1 Produzione della materia prima (Produzione Primaria)

Il processo di fabbricazione dei gas avviene negli stabilimenti dove ci sono degli impianti denominati: “colonne di frazionamento”. Con questi impianti, idonei dal punto di vista igienico, avviene il frazionamento dell’aria prelevato dall’ambiente, che viene compressa, essiccata e raffreddata fino a raggiungere la temperatura di liquefazione dei gas. L’aria atmosferica è costituita dal 20.95% di ossigeno (O₂), 78.09% azoto (N₂),

0.93% di argon (Ar) e 0.002% di neon, kripton, elio, xeno (incondensabili).
Questi ultimi non vengono trattati e rimessi in atmosfera.

Le temperature di liquefazione a pressione atmosferica sono:

<i>gas</i>	<i>temperatura di liquefazione</i>
O ₂	- 183° C
Ar	- 186° C
N ₂	-196°C

Sfruttando il principio che un gas se espanso cede calore e quindi si raffredda, l'aria utilizzata per il processo viene trattenuta l'umidità e poi espansa in turbine.

Il processo di produzione prevede i seguenti step:

- Compressione
- Essiccamento;
- Espansione;
- Frazionamento;
- Stoccaggio;
- Riempimento bombole.

Compressione: L'aria viene prelevata dall'ambiente filtrata e compressa.

Essiccamento: L'aria compressa viene inviata in un contenitore del quale viene trattenuta l'umidità, un'ulteriore separazione dell'umidità viene effettuata l'impianto frigorifero.

Espansione: L'aria viene inviata alle turbine le quali la fanno espandere alla pressione della colonna :

Frazionamento: L'aria viene inviata all'interno della colonna di frazionamento dove in appositi recipienti si raggiungono le temperature di liquefazione dei gas e si ha la separazione della fase liquida da quella

gassosa. All'interno della colonna viene elevato il grado di purezza dei singoli gas fino a raggiungere la concentrazione desiderata.

Stoccaggio: I singoli gas all'uscita dell'impianto vengono inviati ognuno al serbatoio dove vengono stoccati per essere poi caricati in autocisterne o in piccoli contenitori.

2.2 Produzione Secondaria e Confezionamento

Il processo di produzione secondaria e confezionamento del prodotto finito (gas compressi e liquefatti) avviene presso gli stabilimenti in aree ventilate ed idonee, da un punto di vista igienico, dotati di impianti di imbottigliamento. Negli stessi impianti, con linee dedicate, avviene la produzione dei gas ad uso medicinale, alimentare, e ad uso tecnico. Gli impianti di produzione secondaria (come quelli di produzione primaria) sono autorizzati con determina AIFA (Agenzia italiana farmaco) ad operare in conformità alle GMP e GDP. I processi utilizzati per l'imbottigliamento dei gas deve risultare conforme alle Buone Norme di Fabbricazione dei medicinali.

Inoltre le attività relative al processo produttivo devono essere conformi a quanto previsto dal Sistema Qualità ISO 9001/2015 che regolano le seguenti fasi:

- qualifica dei fornitori;
- analisi della materia prima in arrivo dagli impianti produttivi, scarico cisterne;
- controlli delle bombole e dei pacchi bombola prima del loro utilizzo;
- messa in esercizio degli impianti e delle attrezzature di controllo;

- conduzione/controllo taratura periodica delle attrezzature e apparecchiature di controllo qualità
- controllo della produzione e della compilazione della check list di pre e post allestimento;
- manutenzione degli impianti;
- controlli analitici della qualità e della quantità del gas e della pressione di riempimento;
- rilascio del lotto del prodotto finito;
- sicurezza.

Il personale operante nei reparti di produzione è addestrato e ha le competenze necessarie per svolgere i compiti affidati. Apposite procedure operative previste dal Sistema Qualità descrivono le attività e le modalità operative necessarie a garantire i requisiti di qualità, efficacia e sicurezza del prodotto finito. Inoltre procedure di cleaning, derattizzazione e disinfestazione sono applicate per controllare e contenere i rischi di contaminazione.

2.3 Componenti

Il controllo della materia prima è effettuato dopo ogni scarico su ogni singolo lotto per accertare la conformità della documentazione rilasciata dal fornitore e del prodotto a scarico o comunque prima della messa in produzione: ogni operazione di scarico viene registrata su un apposito registro unitamente ai risultati analitici. La documentazione di trasporto, analisi e i risultati dei controlli, vengono archiviati in ordine cronologico e conservati per almeno 10 anni.

Strumenti per la produzione: gli stabilimenti di produzione secondaria sono composti dai seguenti impianti:

- Serbatoio (contiene la materia prima ossigeno, azoto, argon ..);
- Pompa criogenica;
- Vaporizzatore;
- Impianti linee e relative valvole di sicurezza, manometri analogici e digitali;
- Rampe di riempimento dedicate a bombole e pacchi bombola;
- Laboratorio attrezzato con apparecchiature per analisi del prodotto finito e della materia prima.

2.4 Processo di produzione

Il processo di riempimento viene effettuato nelle condizioni di pressione di esercizio previste per gli impianti. Le bombole idonee vengono collegate con la rampa di riempimento dedicata ossigeno, aria, azoto ecc.

I gas stoccati nei serbatoi allo stato liquido, pompato mediante apposita pompa criogenica viene fatto gassificare attraverso riscaldatori atmosferici ed inviato alle rampe per la ricarica delle bombole e/o dei pacchi bombola.

Controlli in-process e sul prodotto finito: le apparecchiature utilizzate per le analisi sono tarate e validate periodicamente

2.5 Controlli sul processo produttivo secondario

Le bombole vuote prima di essere utilizzate devono superare i controlli pre-riempimento previsti nelle procedure standard operative, devono essere in corso di validità e idonee al riempimento. In caso di esito negativo,

le bombole vengono registrate su apposita modulistica “ bombole vuote non idonee” con la motivazione del rifiuto e accantonate in un’apposita area dedicata bombole vuote respinte. Durante il processo di riempimento, la produzione viene controllata costantemente da una serie di strumenti lungo tutto l’impianto e sulla rampa finale. Al termine delle operazioni di riempimento le bombole e pacchi bombola vengono sottoposti ai controlli post riempimento. Le bombole una volta riempite vengono spostate nell’area “ bombole in attesa di analisi” . Viene quindi effettuata dall’analista l’analisi di una bombola a campione per ogni singolo lotto.

Analisi del gas imbottigliato: una volta effettuata l’analisi sulla bombola campionata e la stessa risulta idonea, i dati della campionatura vengono registrati dal responsabile del controllo qualità e/o dall’analista, sul certificato di analisi. Nel caso in cui il titolo di purezza non risulti conforme , tali bombole vengono isolate nell’area dei prodotti non conformi “ bombole piene respinte”. Se i risultati analitici sono conformi alle specifiche, l’operatore addetto al riempimento controlla che tutte le bombole abbiano la corretta etichettatura “lotto e scadenza” e fissa sulla valvola il film termoretraibile “sigillo” in dotazione facendolo aderire con apposito termo soffiatore. L’intero gruppo valvola deve essere coperto a garanzia del confezionamento effettuato dal produttore. Dopo il controllo della documentazione si procede con il rilascio del lotto sotto la Responsabilità della Persona Qualificata del sito produttivo. A rilascio avvenuto le bombole vengono spostate nell’area riservata al prodotto finito e sono rese disponibili per la distribuzione ai clienti.

2.6 Rintracciabilità del prodotto finito

La tracciabilità del prodotto è garantita mediante l'emissione di un lotto giornaliero di produzione. Il lotto giornaliero di produzione è costituito da un codice alfanumerico che individua il centro di produzione, lo stoccaggio, l'anno il mese e il giorno di produzione. Il lotto primario fa riferimento allo stabilimento di produzione primaria (del gas prodotto) liquido, ed il secondario allo stabilimento di imbottigliamento del gas come meglio indicato di seguito:

Lotto primario - Esempio:

lotto FFI BB 18 03 19

FFI = sigla dell'impianto produttivo FFI

BB = sigla serbatoio stoccaggio

18 03 19 = giorno mese e anno di produzione.

Lotto secondario - Esempio:

Esempio lotto: FFIBB180319 GGU-BB210319 001

FFIBB180319 è il lotto di produzione primario

GGU è identificativo dello stabilimento di produzione secondaria

BB è la sigla del serbatoio di stoccaggio del gas prodotto

(esempio ossigeno)

210319 è la data di preparazione del lotto di produzione

001 ciclo progressivo per ogni lotto prodotto nello stesso giorno.

Convenzionalmente si stabilisce che il lotto di produzione secondaria inglobi il lotto primario dello stabilimento, seguito dagli identificativi dell'impianto di produzione secondaria dello stabilimento, seguito dalla

sigla località, dalla sigla del serbatoio, dalla data di produzione e dal numero del ciclo.

Per tutte le aziende produttrici di gas medicinali esistono delle procedure specifiche per la tracciabilità informatica delle movimentazioni di ogni lotto di produzione.

Vengono salvati i dati relativi:

- Ragione sociale e indirizzo di destinazione del cliente;
- Estremi del documento di trasporto n° e data;
- Codice e descrizione della bombola e/o D.M. unitamente al volume in litri della bombola in cui è contenuto;
- Matricola della bombola;
- Matricola della valvola
- Scadenza del collaudo della bombola;
- Numero di lotto e data di scadenza del prodotto.

CAPITO TERZO

3.1 A.I.C. - Autorizzazione all'Immissione in Commercio (GMP)

(I gas medicinali prima del D.Lvo 219/06 erano regolamentati solo dall'Autorizzazione alla Produzione **AP**).

Secondo il Decreto Legislativo n° 219/2006 nessun medicinale può essere messo in commercio sul territorio nazionale senza aver ottenuto un'autorizzazione dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) o un'autorizzazione comunitaria a norma del regolamento CE n.726/2004.

Tale autorizzazione rilasciata dall'AIFA, viene sinteticamente chiamata **AIC**. Il Titolare dell'AIC è responsabile di tutto il processo di produzione e distribuzione (formulazione del medicinale, produzione, commercializzazione, farmacovigilanza, tracciabilità, ecc).

Art. 5, comma 1 del D.Lgs 219/06 cita: le disposizioni del titolo III (immissione in commercio) non si applicano ai medicinali preparati industrialmente su richiesta, scritta e non sollecitata, del medico, a ciò ritenuto idoneo dalle norme in vigore, il quale si impegna ad utilizzare i suddetti medicinali su un determinato paziente proprio o della struttura in cui opera, sotto la sua diretta e personale responsabilità; a tale ipotesi si applicano, ai fini della prescrizione, le disposizioni previste per la preparazioni magistrali dell'art.5 della legge 8 aprile 1998 n. 94.

3.2 Gas MD (dispositivi medici)

Il D.Lgs 46/97 Recepimento Direttiva CE 93/42 smi, per **Dispositivo Medico**

Si intende qualsiasi strumento, apparecchio, impianto **sostanza o prodotto**, utilizzati da soli o in combinazione, compreso il software impiegato, destinato dal fabbricante ad essere impiegato sull'uomo.

Quando sfruttiamo le proprietà fisiche e non farmacologiche di alcuni gas, gli stessi vengono classificati come dispositivo medico.

3.3 Confezione di Gas farmaco con AIC

I gas medicinali con AIC oltre a confezioni opportunamente predisposte devono essere dotati di :

- *Etichetta farmaceutica (ETI)* è specifica per ogni confezione, riporta il nome del titolare AIC ed il numero di AIC assegnato a quella confezione.
- *Foglietto illustrativo (PIL)*, è specifico per ogni titolare di AIC, riporta oltre alle informazioni previste dalla legislazione (indicazioni, modo di somministrazione, posologia, ecc), anche l'elenco delle confezioni e l'elenco delle officine di produzione (suddivise per tipologia di confezione prodotta).
- *Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP)*, è specifico per ogni titolare di AIC, è la scheda tecnica del farmaco che viene consegnata ai medici.

3.4 Art. 50 D.Lvo 219/06 Autorizzazione alla Produzione di gas medicinali

Nessuno può produrre sul territorio nazionale, anche a scopo di esportazione, un medicinale senza l'autorizzazione dell'AIFA, la quale è rilasciata previa verifica ispettiva diretta ad accertare che il richiedente dispone di personale qualificato e di mezzi tecnico-industriali conformi.

3.5 Art.52 D.Lvo 219/06 Personale qualificato di cui deve dotarsi il titolare di AIC

Il titolare dell'AIC alla produzione di medicinali deve avvalersi di almeno una **Persona Qualificata** e dell'ulteriore persona qualificata sostitutiva. La responsabilità della produzione e di tutti i controlli sono a carico della persona qualificata la quale non può operare in officine farmaceutiche diverse. L'AIFA riconosce l'idoneità della persona qualificata che abbia conseguito un diploma di laurea nelle discipline scientifiche: chimica e tecnologia farmaceutiche, farmacia, chimica, industriale, scienze biologiche, medicina e chirurgia, medicina veterinaria.

Inoltre viene riconosciuta l'idoneità di persona qualificata ai già direttori tecnici di officina di produzione, riconosciuti dall'AIFA o dal Ministero della Salute al momento dell'entrata in vigore del presente decreto, possono continuare ad esercitare la medesima attività con al funzione di persona qualificata.

3.6 Persona Qualificata (GMP)

La figura della persona qualificata svolge le seguenti funzioni:

- Vigila che ogni lotto di medicinali sia prodotto e controllato con l'osservanza delle norme di legge e delle condizioni imposte in sede di autorizzazione alla immissione in commercio del medicinale.
- Controlla che, nel caso di medicinali di provenienza da paesi non appartenenti alla Comunità economica europea, ogni lotto di produzione è oggetto di un'analisi qualitativa completa, di un'analisi quantitativa di almeno tutte le sostanze attive e di qualsiasi altra prova e verifica necessaria a garantire la qualità dei medicinali nell'osservanza delle condizioni previste dall'AIC.
- È tenuto ad informare immediatamente all'AIFA e al responsabile dell'azienda dalla quale dipende ogni sostanziale irregolarità rilevata nel medicinale che è già stato immesso in commercio.
- Collabora attivamente alle ispezioni effettuate dall'irregolarità sanitaria ai sensi del decreto 219/06 ed effettua le operazioni richieste dalla stessa.
- Vigila sulle condizioni generali di igiene dei locali di cui è responsabile
- La persona qualificata non può svolgere la stessa funzione in più officine, a meno che si tratti di officina costituente reparto distaccato dell'officina principale.
- E' coadiuvata dal responsabile del laboratorio (analista), dal secondo analista in caso di assenza del primo, dal responsabile della produzione e da tutto il personale addetto alla produzione dei gas medicinali.

- Vigila sulla produzione a norma di legge di ogni lotto di medicinali, detiene ed è responsabile della documentazione di ogni operazione per un periodo di almeno 5 anni.

3.7 Sospensione e revoca dell'Autorizzazione alla Produzione

L'autorizzazione è sospesa o revocata per una singola specialità medicinale, per una categoria di preparazioni o per l'insieme di queste se:

1. Si producono medicinali in assenza di AIC.
2. Sono venuti meno i requisiti richiesti per l'autorizzazione della produzione.
3. Non sono stati osservati gli obblighi e le condizioni imposte dall'AIFA all'atto del rilascio dell'autorizzazione o successivamente.
4. Non sono stati rispettati i principi e le linee guida delle norme di buona fabbricazione dei medicinali fissati dalla normativa comunitaria o, raccomandati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.
4. Il fabbricante non ha fornito la prova dell'avvenuta esecuzione dei controlli sul prodotto finito e sui componenti, nonché sui prodotti intermedi della fabbricazione, in base ai metodi riconosciuti in sede di autorizzazione all'immissione in commercio.

Il Ministero della Salute può provvedere alla chiusura dell'officina in via definitiva o per la durata della sospensione dell'autorizzazione. (art.144 e 146, D.Lvo n.219/06).

3.8 Sanzioni Penali

Il titolare o il legale rappresentante dell'impresa che inizia l'attività di produzione di medicinali o materie prime farmacologicamente attive senza munirsi dell'autorizzazione alla produzione, ovvero la prosegue malgrado la revoca o la sospensione dell'autorizzazione stessa, è punito con l'arresto da sei mesi ad un anno e con l'ammenda di euro diecimila ad euro cento mila.

(art. 147 D.Lvo n.219/06)

Tali pene si applicano, inoltre, a chi importa medicinali o materie prime senza autorizzazione, a chi non effettua o non fa effettuare i controlli di qualità previsti, a chi prosegue l'attività pur essendo venuta meno la persona qualificata, a chi prosegue l'attività pur essendo venuta meno l'idoneità delle attrezzature.

Sanzioni Amministrative

Il produttore che non ottempera alle prescrizioni contenute nel documento di notifica nei tempi stabiliti è soggetto alla sanzione amministrativa da euro duecento a euro milleduecento.

(art.148 D.Lvo n.219/06)

3.9 Procedura di Mutuo Riconoscimento

Il D.Lvo 219/06 Titolo III, prevede che un'Azienda può fare richiesta di mutuo riconoscimento in uno Stato membro se è in possesso dell'autorizzazione all'immissione in commercio in un altro Stato membro.

Per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale in più di uno Stato membro, il richiedente presenta in tali Stati una domanda su un fascicolo identico. Il titolare AIC chiede allo Stato membro di riferimento di preparare una *relazione di valutazione* del

medicinale. Lo Stato membro di riferimento elabora la relazione , o lo aggiorna, entro 90 giorni dalla ricezione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto. L'etichettatura e il foglietto illustrativo approvati sono trasmessi agli Stati membri interessati e al richiedente. Il richiedente l'AIC del nuovo medicinale sottoporrà il dossier a:

- 1) Stato membro di riferimento;
- 2) Altri Stati interessati.

La richiesta deve avvenire lo stesso giorno

Uno Stato membro può rifiutarsi di riconoscere un AIC , quando ci potrebbe essere un rischio grave per la salute pubblica

La GU della comunità europea del 8 giugno 2006 riporta l'elenco nei casi in cui si può fare riferimento ad un rischio grave per la salute pubblica. Infatti evoca: "orientamenti relativi alla definizione di rischio potenziale grave per la salute pubblica".

3.10 Responsabilità per prodotto difettoso

Il produttore è responsabile del danno cagionato dai difetti del suo prodotto.

La direttiva 92/27/CEE del 31/03/1992 il fatto che le autorità non si siano opposte all'immissione sul mercato del medicinale, o ad una modifica dell'etichettatura o del foglietto illustrativo, lascia impregiudicata la responsabilità di diritto comune del fabbricante e, se del caso, del titolare dell'autorizzazione all'immissione sul mercato. (art. 10, comma 4).

Responsabilità dell'Azienda, gli aspetti generali della responsabilità dell'azienda sono basati su due assunti:

Un'Azienda è considerata **negligente** se, non pone sufficiente cura nel formulare le informazioni al medico ed al paziente, oppure quando il prodotto non è efficace e provoca un danno. Gli elementi della negligenza sono: dovere definito per legge, non adempimento del dovere, lesione perdita o danno, causa prossima, cioè correlazione causale tra condotta ed il danno. IL dovere può derivare da normative o da regolamenti. Dal codice industriale o da standard comportamentali. La negligenza è la mancanza di quella cura che dovrebbe porsi da parte di una persona responsabile in circostanze assimilabili.

La maggior parte delle teorie di responsabilità contro il produttore derivano dalla mancanza dello stesso di eseguire prove, indagini o di avvertire. L'informazione sul prodotto è strettamente collegata alla maggior parte delle teorie alla negligenza.

Responsabilità per **torto/difettosità**, la questione è se il prodotto , quando immesso sul mercato, è ragionevolmente sicuro. Il prodotto può essere difettoso e quindi ragionevolmente pericoloso per errato disegno, per motivi di tipo produttivo o per inadeguatezza delle avvertenze. Il prodotto farmaceutico può essere usato in modo sicuro solo con chiara e completa informazione del grado di efficacia e di sicurezza.

Un prodotto può essere difettoso se: le etichette, foglio illustrativo e riassunto delle caratteristiche di prodotto sono incomplete o non accurate. Se il prodotto in seguito a ciò provoca danni ai pazienti.

Concetto di difettosità "non fornire la sicurezza dovuta ed attesa, considerando tutte le circostanze possibili, cioè:

1. Le indicazioni, i gruppi di pazienti e le presentazioni del prodotto (istruzioni per l'uso, avvertenze e controindicazioni).

2. Difettosità è un termine relativo, tutti i fattori debbono essere considerati.

Omissioni di avvertenze:

Bisogna avvertire il medico ed il paziente, l'avvertenza deve essere data nel contesto della situazione. A volte il produttore deve avvertire l'utilizzatore dopo che il prodotto è già stato venduto (lettera informativa al medico). Il produttore è direttamente responsabile di fronte al paziente per omissione.

Il paziente deve essere avvertito in modo diretto, per certe categorie di farmaci quali i contraccettivi orali, per i farmaci OTC, nelle immunizzazioni di massa.

CAPITOLO QUARTO

4.1 Farmacovigilanza

“La farmacovigilanza è un insieme di attività tendenti ad ottenere indicazioni sistematiche sui probabili rapporti di casualità tra farmaci e reazioni nocive in una determinata popolazione”.

definizione dell'organizzazione mondiale della sanità

Complesso di attività finalizzate a valutare in maniera continuativa tutte le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci e ad assicurare, per tutti i medicinali in commercio, un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione.

definizione AIFA

Verificare l'efficacia e la tollerabilità di un farmaco durante il suo impiego nella pratica clinica, con lo scopo di individuare particolari condizioni di rischio e beneficio.

Valutare l'impatto sia potenziale che attuale, che l'introduzione di una nuova terapia farmacologica ha sulla patologia per cui è prescritta.

Art. 132 del D:Lvo 219/2006

Obblighi a carico delle strutture e degli operatori sanitari e successivi adempimenti dell'AIFA.

Le aziende sanitarie locali, le aziende ospedaliere, gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico pubblici e privati, i i policlinici universitari pubblici e privati e le altre analoghe strutture sanitarie, devono nominare un responsabile di farmacovigilanza della struttura, che provvede a

registrarsi alla rete nazionale di farmacovigilanza al fine dell'abilitazione necessaria per la gestione delle segnalazioni. Il responsabile di farmacovigilanza della struttura deve avere i requisiti di cui al comma 4 dell'articolo 130.

I medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare tutte le sospette reazioni avverse gravi o inattese di cui vengono a conoscenza nell'ambito della propria attività.

Vanno comunque segnalate tutte le sospette reazioni avverse osservate, gravi, non gravi, attese e inattese da tutti i vaccini e dai medicinali posti sotto monitoraggio intensivo ed inclusi in elenchi pubblicati periodicamente dall'AIFA.

I medici e gli altri operatori sanitari devono trasmettere le segnalazioni di sospette reazioni avverse, tramite l'apposita scheda, tempestivamente, al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza.

I medici e gli altri operatori sanitari operanti in strutture sanitarie private devono trasmettere le segnalazioni di sospette reazioni avverse, tramite l'apposita scheda, tempestivamente, al responsabile di farmacovigilanza dell'ASL competente del territorio, direttamente o, qualora prevista, tramite la Direzione sanitaria.

4.2 Obblighi della struttura sanitaria

I responsabili di farmacovigilanza provvedono, previa verifica della completezza e della congruità dei dati, all'inserimento della segnalazione, entro e non oltre sette giorni dalla data di ricevimento della stessa, nella banca dati della rete di farmacovigilanza nazionale e alla verifica

dell'effettivo inoltro del messaggio, relativo all'inserimento, alla regione ed alla azienda farmaceutica interessata.

In caso di impossibilità del messaggio, le strutture sanitarie invieranno ai destinatari che non è stato possibile raggiungere per via telematica, copia delle segnalazione riportante il codice numerico rilasciato dal sistema. I responsabili di farmacovigilanza agevolano la ricerca attiva da parte dei responsabili del servizio di farmacovigilanza delle aziende farmaceutiche di informazioni aggiuntive sulle segnalazioni.

Le schede originali di segnalazione saranno conservate presso la struttura sanitaria che le ha ricevute ed inoltrate in copia all'AIFA, alla regione di appartenenza o al Centro di farmacovigilanza individuato dalla regione ove dagli stessi richiesto.

Gli aggiornamenti delle sospette reazioni avverse possono essere richiesti al segnalatore dal responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o da un suo delegato, o da personale dell'AIFA, in tutti i casi in cui ciò è ritenuto necessario.

Gli aggiornamenti devono comunque essere richiesti in caso di reazioni avverse gravi, salvo che la segnalazione originaria non sia già completa di informazioni aggiornate o non ulteriormente aggiornabile. Il richiedente provvede ad inserire in rete i dati acquisiti aggiornando la scheda inserita.

Il responsabile di farmacovigilanza è comunque tenuto ad acquisire dal segnalatore una relazione clinica dettagliata, da trasmettere all'AIFA entro quindici giorni solari, per tutti i casi di reazioni avverse ad esito fatale.

L'AIFA provvede affinché tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi da medicinali verificatesi sul territorio nazionale e le informazioni successivamente acquisite a tal riguardo siano

immediatamente messe a disposizione del titolare dell'AIC e comunque entro quindici giorni solari dalla data di ricevimento della comunicazione.

L'AIFA provvede affinché tutte le segnalazioni di sospette reazioni gravi da medicinali verificatesi nel territorio nazionale siano messe a disposizione dell'EMA e degli Stati membri della **Comunità europea** entro quindici giorni solari dalla data di ricevimento della loro comunicazione. L'AIFA dà, altresì, tempestiva notizia al pubblico, mediante il sito internet, del contenuto di tali segnalazioni.

4.3 Obblighi del titolare AIC

Ogni azienda titolare AIC deve garantire un Servizio di farmacovigilanza, distinto dal servizio scientifico e da quello marketing. Il responsabile del di farmacovigilanza deve possedere una laurea in medicina, farmacia o CTF.

Il servizio di farmacovigilanza ha il compito di raccogliere le informazioni relative ad eventuali reazioni negative (avverse) inerenti il medicinale al fine di poter effettuare una valutazione continua sulla sicurezza all'uso del medicinale stesso.

Tutte le segnalazioni devono essere comunicate a:

EUQPPV (responsabile del servizio di farmacovigilanza europeo);

QPPV (responsabile del servizio di farmacovigilanza nazionale ove richiesto)

Questi provvederanno all'analisi della segnalazione ed alle eventuali attività da compiere in merito ad essa.

Il titolare di AIC:

- è tenuto a registrare in modo dettagliato tutte le sospette reazioni avverse osservate in Italia, in Europa o in un Paese terzo

- è tenuto a fare rapporti periodici (PSUR) all'AIFA sulla sicurezza del farmaco
- è tenuto a registrare e a notificare con al massima urgenza e comunque entro 15 giorni da quando ne ha avuto notizia, qualunque sospetta reazione avversa grave.

REAZIONE AVVERSA:

La reazione, nociva e non intenzionale, ad un medicinale impiegato in terapie alle dosi normalmente somministrate.

REAZIONE AVVERSA GRAVE:

La reazione avversa che provoca il decesso di un individuo, o ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga il ricovero ospedaliero, provoca disabilità o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita.

EVENTO AVVERSO:

Qualsiasi episodio sfavorevole di natura medica che si verifichi in un paziente o in un soggetto partecipante in una sperimentazione clinica al quale sia stato somministrato un prodotto farmaceutico e che non deve necessariamente una relazione causale con tale trattamento.

EVENTO AVVERSO GRAVE:

Qualsiasi manifestazione clinica sfavorevole che a qualsiasi dosaggio:

- *causi la morte;*
- *ponga a rischio la vita,*
- *richieda l'ospedalizzazione del paziente o il prolungamento della degenza in atto;*

- *risulti in una invalidità o incapacità persistente significativa;*
- *sia una anomalia congenita o un difetto di nascita.*

INTENSITÀ DEGLI EVENTI AVVERSI:

***Lieve:** l'evento è avverso è transitorio e facilmente tollerato dal paziente.*

***Moderato:** l'evento avverso causa disturbi al paziente ed interferisce con lo svolgimento delle sue comuni attività.*

***Grave:** l'evento avverso interferisce notevolmente (può impedire) con le comuni attività del paziente.*

*L'AIC di un medicinale, rilasciata dall'AIFA, può essere revocata se:
il medicinale è nocivo nelle normali condizioni di impiego;
il rapporto rischio/beneficio non è favorevole nelle normali condizioni d'impiego.*

Direttiva 2010/84

Nuova definizione di reazione avversa: "Effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale".

La reazione diventa indipendente dal tipo di uso medicinale. Saranno oggetto di segnalazione le reazioni avverse, incluse anche quelle derivanti da errore terapeutico, abuso, misuso, uso off label, sovradosaggio ed esposizione professionale.

Modifica format per la segnalazione di reazione avverse;

Maggiore apertura verso la segnalazione diretta da parte del paziente.

I medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale saranno identificabili dal foglio illustrativo che recherà la dicitura "Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale" preceduta da un simbolo nero, il cui elenco sarà stilato dall'Agenzia Europea dei Medicinali.

La Farmacopea Ufficiale italiana ha recepito completamente quella Europea

F.U. = Eu.Ph

Le monografie contengono:

Definizione del gas;

caratteristiche

test per la determinazione delle impurezze

le indicazioni sullo stoccaggio.

Farmacopea Europea

esempio : Ossigeno

Oxygenium = O₂

Definition: Oxygen contains not less 99.5 per cent V/V of O₂. This monograph applies to oxygen for medicinal use. ***Characters*** A colourless gas. At 20C° and at a pressure of 101 kPa, 1 volume dissolves in about 32 volumes of water.

Production: Carbon dioxide, Not more than 300 ppmV/V, determined using an infraedanalayser (2.5.24). Gas to be examine. The substance to be examine. It must be filtered to avoid stray light phenomena. Reference Gas (a). Use oxygen R. Reference gas (b). Use a mixture containing 300 ppm V/V of carbon dioxide R1 in nitrose R1. Calibrate the apparatus and set the sensitività using reference gases (a) and (b). Measure the contento f carbon dioxide in the gas to be examine.

Carbon monoxid. Not more than 5 ppm V/V, determined using an infrared analyser (2.5.25). Gas to be examine. The substance to be examine. It must be filtered to avoid stry light phenomena. Reference gas (a). Use oxygen R. Reference gas (b). Use a mixture containing 5 ppm V/V of carbon monoxide R

in nitrogen R1. Calibrate the apparatus and set the sensitivity using reference gases (a) and (b). Measure the content of carbon monoxide in the gas to be examined.

Water. *Not more than 67 ppm V/V, determined using an electrolytic hygrometer (2.5.28).*

Assay. *Determine the concentration of oxygen using a paramagnetic (2.5.27).*

IDENTIFICATION:

First identification

Second identification

Place a glowing splinter of wood in the substance to be examined. The splinter bursts into flame.

Shake with alkaline pyrogallol solution R. The substance to be examined and the solution becomes dark brown.

It complies with the limits of the assay.

TESTS

Carbon dioxide. *Not more than 300 ppm V/V, determined using carbon dioxide detector tube.*

Carbon monoxide. *Not more than 5 ppm V/V, determined using a carbon monoxide detector tube.*

Water vapour. *Not more than 67 ppm V/V, determined using a water vapour detector tube.*

STORAGE

Store as a compressed gas or liquid in appropriate containers, complying with the legal regulation. Taps and valves are not be greased or oiled.

IMPURITIES

Carbon Dioxide

Carbon monoxide

Water.



SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)
 A cura dei medici e degli altri operatori sanitari. Inviare al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza
 (gli indirizzi dei responsabili possono essere recuperati nel sito dell'AIFA: www.agenziafarmaco.it/it/responsabili)



1. INIZIALI PAZIENTE <i>Nome - Cognome</i>	2. DATA di NASCITA o ETÀ	3. SESSO M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	4. DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	CODICE SEGNALAZIONE
1.a. PESO (kg)	1.b. ALTEZZA (cm)	1.c. DATA ULTIMA MESTRUAZIONE	1.d. GRAVIDANZA <input type="checkbox"/> sconosciuta <input type="checkbox"/> 1° trimestre <input type="checkbox"/> 2° trimestre <input type="checkbox"/> 3° trimestre	1.e. ALLATTAMENTO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	

6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI (*se il segnalatore è un medico)

7. INDICARE SE LA REAZIONE OSSERVATA DERIVA DA: <input type="checkbox"/> INTERAZIONE <input type="checkbox"/> ERRORE TERAPEUTICO <input type="checkbox"/> ABUSO <input type="checkbox"/> MISUSO <input type="checkbox"/> OFF LABEL <input type="checkbox"/> OVERDOSE <input type="checkbox"/> ESPOSIZIONE PROFESSIONALE	8. GRAVITA' DELLA REAZIONE: GRAVE <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/DEFICIT NEL NEONATO <input type="checkbox"/> ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE <input type="checkbox"/> NON GRAVE
---	--

9. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR (riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti):	10. ESITO DATA: <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta <input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE
11. AZIONI INTRAPRESE (specificare):	

In caso di sospensione compilare i campi da 17 a 20

INFORMAZIONI SUI FARMACI

12. FARMACO/I SOSPETTO/I (indicare il nome della specialità medicinale o del generico*). Riportare il numero di lotto per vaccini e medicinali biologici

A) 13. LOTTO 14. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)

15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE 16. DURATA DELL'USO: DAL AL

17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? SI NO 18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? SI NO

19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? SI NO 20. SONO RICOMPARI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? SI NO

B) 13. LOTTO 14. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)

15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE 16. DURATA DELL'USO: DAL AL

17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? SI NO 18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? SI NO

19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? SI NO 20. SONO RICOMPARI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? SI NO

C) 13. LOTTO 14. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)

15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE 16. DURATA DELL'USO: DAL AL

17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? SI NO 18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? SI NO

19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? SI NO 20. SONO RICOMPARI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? SI NO

* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo, l'ora e il sito della somministrazione

Prego, girare il foglio →

21. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO (le lettere fanno riferimento ai farmaci indicati precedentemente):

A:

B:

C:

22. FARMACO/I CONCOMITANTE/I (indicare il nome della specialità medicinale o del generico*). Riportare il numero di lotto per vaccini e medicinali biologici

A) 23. LOTTO 24. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)

25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE 26. DURATA DELL'USO: DAL AL

27. IL FARMACO È STATO SOSPESO? SI NO 28. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? SI NO

29. IL FARMACO È STATO RIPRESO? SI NO 30. SONO RICOMParsi I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? SI NO

B) 23. LOTTO 24. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)

25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE 26. DURATA DELL'USO: DAL AL

27. IL FARMACO È STATO SOSPESO? SI NO 28. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? SI NO

29. IL FARMACO È STATO RIPRESO? SI NO 30. SONO RICOMParsi I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? SI NO

* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo, l'ora e il sito della somministrazione

31. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO (le lettere fanno riferimento ai farmaci indicati qui sopra):

A:

B:

32. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ecc. (specificare):

33. CONDIZIONI PREDISponentI e/o CONCOMITANTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)

34. ALTRE INFORMAZIONI

INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE E SUL SEGNALATORE

35. INDICARE SE LA REAZIONE È STATA OSSERVATA NELL'AMBITO DI: Progetto di Farmacovigilanza Attiva Registro Farmaci

Studio Osservazionale, specificare: titolo studio

tipologia

numero

36. QUALIFICA DEL SEGNALATORE MEDICO OSPEDALIERO
 MEDICO MEDICINA GENERALE PEDIATRA LIBERA SCELTA
 SPECIALISTA MEDICO DISTRETTO
 FARMACISTA INFERMIERE
 CAV ALTRO (specificare):

37. DATI DEL SEGNALATORE (i dati del segnalatore sono trattati in modo confidenziale)

NOME E COGNOME:

INDIRIZZO:

TEL E FAX:

E-MAIL:

38. ASL DI APPARTENENZA:

39. REGIONE:

40. DATA DI COMPILAZIONE:

41. FIRMA DEL SEGNALATORE

CAPITOLO QUINTO

5.1 Enti regolatori su scala Mondiale

In questo capitolo verranno elencati tutti gli Enti regolatori su scala Mondiale iniziando dall'Italia per poi passare all'Europa, Stati Uniti, Russia, Cina, India, Africa, e paesi extra EU. Per concludere con l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità).

AIFA

L'Agenzia italiana del farmaco svolge la sua attività legate al processo regolatorio relative al farmaco, dalla registrazione all'immissione in commercio al controllo delle officine produttive e della qualità di fabbricazione; dalla verifica della sicurezza e appropriatezza d'uso alla negoziazione del prezzo, dall'attribuzione della fascia di rimborsabilità alle attività di Health Technology Assessment (HTA).

Oltre a realizzare al proprio interno l'intero processo decisionale, garantendo così l'unitarietà del sistema farmaceutico e l'equità nell'accesso ai medicinali quali strumenti di tutela della salute. L'AIFA governa la spesa farmaceutica, in stretto rapporto con le Regioni e l'industria del settore, perseguendo l'equilibrio economico nell'ambito del tetto di spesa stabilito annualmente dallo Stato Italiano.

Garantisce l'accesso al farmaco e il suo impiego sicuro e appropriato come strumento di difesa della salute.

Assicura la unitarietà nazionale del sistema farmaceutico d'intesa con le Regioni.

Provvede al governo della spesa farmaceutica in un contesto di compatibilità economico-finanziario e competitività dell'industria farmaceutica.

Assicura innovazione, efficienza e semplificazione delle procedure registrative, in particolare per determinare un accesso rapido ai farmaci innovativi e ai farmaci per le malattie rare. Rafforza i rapporti con le omologhe Agenzie degli altri Paesi, con l'Agenzia europea dei medicinali (EMA) e con gli altri organismi internazionali.

Favorisce e premia gli investimenti in ricerca e sviluppo (R&S) in Italia, promuovendo e premiando la innovatività. Dialoga e interagisce con al comunità delle associazioni dei malati e con il mondo medico-scientifico e delle imprese produttive e distributive, promuove la conoscenza e la cultura sul farmaco e la raccolta e valutazione delle **best practices** internazionali. L'AIFA promuove con impegno costante la diffusione di un'informazione corretta e indipendente anche attraverso il ricorso a campagne di comunicazione e sensibilizzazione all'uso consapevole e responsabile del farmaco. L'agenzia pone, inoltre, particolare attenzione allo sviluppo dei rapporti internazionali, al dialogo con le Associazioni dei pazienti e dei consumatori e con gli altri stakeholder.

Commissione tecnico scientifica (CTS), si occupa delle attività connesse alle domande di autorizzazione in commercio 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.

Comitato prezzi e rimborso (CPR) Il comitato svolge negoziale connessa alla rimborsabilità dei farmaci e le sue determinazioni vengono poi sottoposte alla valutazione del Comitato Tecnico Scientifico. Gli

osservatori e le banche-dati sono gli strumenti essenziali con i quali l'AIFA controlla e analizza il consumo dei farmaci a livello nazionale, regionale e locale, opera il monitoraggio delle sperimentazioni cliniche approvate dai comitati etici locali e integra le informazioni derivanti dalla **Rete nazionale di farmacovigilanza**.

Osservatorio nazionale sulla sperimentazione clinica (OsSC) è uno strumento tecnico-scientifico che ha l'obiettivo di garantire il monitoraggio delle sperimentazioni cliniche farmacologiche condotte in Italia, tenendo sotto controllo nel tempo l'andamento qualitativo. Raccoglie ed elabora i dati degli studi clinici condotti utilizzando medicinali e ne divulga i risultati attraverso pubblicazioni periodiche, disponibili on line.

Osservatorio sull'impiego dei medicinali (Osmed) assicura il monitoraggio della spesa farmaceutica convenzionale a livello nazionale e regionale, mediante l'elaborazione dei dati provenienti da tutte le farmacie presenti sul territorio. Tale monitoraggio costituisce lo strumento necessario per stimare eventuali manovre correttive da adottare per garantire il rispetto dei livelli di spesa programmata, così come previsto dalla normativa vigente. Realizza con periodicità annuale report sull'impiego dei medicinali in Italia e pubblicazioni tematiche su argomenti di particolare interesse.

Rete nazionale di farmacovigilanza (RNF) è 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 e 561 industrie farmaceutiche. Garantisce la raccolta e la gestione delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci (ADRs) e la diffusione delle informazioni diramate dall'Agenzia in merito alla sicurezza dei medicinali. E', inoltre, in collegamento operativo con il

network EudraVigilance e con il Centro di Uppsala per il monitoraggio internazionale dei farmaci dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS).

Centro Uppsala monitoraggio internazionale farmaci (UMC) con sede in Svezia, ha lo scopo di sostenere e promuovere la sicurezza dei pazienti mediante un'efficace attività di farmacovigilanza, a livello mondiale. Ha 121 paesi membri e 28 associati. Gestisce la banca dati mondiale delle segnalazioni avverse a farmaco VigiBase®, che ha superato gli 11 milioni di schede e ne analizza i dati per rilevare segnali di sicurezza.

Organizza corsi annuali di farmacovigilanza e seminari E web con 26 paesi, inoltre ha pubblicato di recente linee guide per temi specifici sui controlli dei farmaci.

Ha partecipato ad un progetto europeo con L'EMA, centro nazionali di Regno Unito, Spagna e Danimarca. (Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics).

EudraVigilance è un sistema informativo via web dell'Unione europea (UE) progettato per gestire i dati relativi ai rapporti sulla sicurezza creati dall'Agenzia europea per i medicinali (European Medicines Agency) EMA, contenenti rapporti sulle reazioni avverse da farmaci (adverse drug reactions ADR) per i medicinali autorizzati nell'UE. È molto importante che, nell'ambito dello spazio economico europeo (SEE), vengano comunicate le ADR sospette. Ciò contribuisce a monitorare i benefici ed i rischi dei farmaci e a individuare l'emergenza di segnali di sicurezza.

5.2 Istituto Superiore di Sanità

L'istituto superiore della sanità, anche ISS, è un ente di diritto pubblico che, in qualità di organo tecnico-scientifico del Servizio sanitario nazionale

in Italia, svolge funzioni di ricerca, sperimentazione, controllo, consulenza, documentazione e formazione in materia di salute pubblica. L'istituto è posto sotto la vigilanza del Ministero della salute.

Ministero della salute

Il Ministero della salute è l'organo centrale del Servizio sanitario nazionale, cui sono attribuite le funzioni spettanti allo Stato in materia di tutela della salute umana, di coordinamento del Sistema sanitario nazionale, di sanità veterinaria, di tutela della salute nei luoghi di lavoro, di igiene e sicurezza degli alimenti, ferme restando le competenze esclusive delle Regioni che le esercitano tramite le aziende sanitarie locali. Predisporre il Piano sanitario nazionale, rappresenta l'elemento di raccordo con l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) e con l'Agenzia europea per i medicinali. EMA. Dal Ministero della Salute dipendono: Consiglio superiore della sanità; Istituto superiore della sanità; Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza sul lavoro; L'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali; Istituti zooprofilattici sperimentali; L'Agenzia italiana per il farmaco AIFA; La Croce Rossa Italiana; la Croce Rossa Internazionale.

CAPITOLO SESTO

6.1 EMA (European Medicines Agency)

L'Agenzia europea per i medicinali (in inglese European Medicines Agency; abbreviata in EMA). Fondata nel 1995 ha lavorato in tutta l'Unione europea e globalmente per proteggere la salute pubblica e degli animali valutando le medicine secondo standard scientifici rigorosi e fornendo ai partner e alle parti interessate informazioni indipendenti e scientificamente fondate sui farmaci.

A seguito della Brexit, il 20 novembre 2017 è avvenuta la scelta della città che ospiterà la nuova sede. La votazione segreta del Consiglio dell'Unione Europea si è conclusa con il sorteggio di Amsterdam, in seguito ad un testa a testa con Milano; il 15 marzo 2018 l'unione europea ha confermato Amsterdam come sede dell'EMA, a patto che l'intero processo di trasferimento sia completato entro il mese di novembre del 2019.

Attività: l'EMA agisce e opera come un'Agenzia scientifica decentralizzata a livello europeo, al contrario delle autorità regolatrici dei singoli stati membri che sono strutture centralizzate, di livello nazionale. L'Agenzia garantisce la protezione e la promozione della salute dell'uomo e degli animali, attraverso l'attività di coordinamento, valutazione, della sola documentazione inviata dalle case farmaceutiche (senza nessun controllo di laboratorio) e monitoraggio, a livello centrale, dei prodotti autorizzati dai singoli Stati, mettendo a punto linee guide tecniche fornendo supporto scientifico ai suoi sponsor.

Oggetto dell'operato dell'EMA sono i prodotti medicinali per uso umano e veterinario, inclusi i vaccini, i farmaci biotecnologici e i medicinali a base di erbe.

CHMP Comitato per i medicinali per uso umano è il comitato dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) responsabile per le medicine umane. Il ruolo è fondamentale nell'autorizzazione dei medicinali è responsabile di condurre la valutazione iniziale delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio a livello dell'UE;

Valuta modifiche o estensioni "variazioni" a un'autorizzazione all'immissione in commercio esistente; considerando le raccomandazioni del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza dell'Agenzia sulla sicurezza dei medicinali sul mercato e, ove necessario, raccomandando alla Commissione europea modifiche all'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale o alla sua sospensione o ritiro dal mercato. Il CHMP contribuisce allo sviluppo della regolamentazione dei medicinali e delle modifiche attraverso: consulenze scientifiche, preparazione di linee guide; cooperazione con partner internazionali.

Il sistema normativo europeo per i medicinali si basa su una rete di circa 50 autorità di regolamentazione dei 31 paesi del SEE (28 Stati membri dell'UE più Islanda, Liechtenstein e Norvegia), la Commissione europea e l'EMA. E' proprio questa rete a rendere unico nel suo genere il sistema normativo europeo. La rete è sostenuta da un gruppo di migliaia di esperti provenienti da tutta Europa che le consente di reperire le migliori competenze scientifiche per la regolamentazione dei medicinali nell'UE e di fornire la migliore consulenza scientifica possibile. L'EMA e gli Stati membri collaborano e condividono le proprie competenze nella valutazione

di nuovi farmaci e di nuove informazioni sulla sicurezza. Inoltre, vi è un continuo scambio di informazioni in merito alla regolamentazione dei medicinali, ad esempio in relazione di effetti indesiderati dei farmaci, per la sorveglianza sulle sperimentazioni cliniche, per l'esecuzione di ispezioni nei confronti dei produttori dei farmaci e per l'osservanza di buone prassi cliniche, di fabbricazione, di distribuzione e di farmacovigilanza. Questo sistema funziona perché la normativa dell'UE impone ad ogni Stato membro di operare rispettando le stesse norme e gli stessi requisiti sia in materia di autorizzazione che di monitoraggio dei medicinali. I sistemi informatici che collegano tutte le parti coinvolte nella rete facilitano lo scambio di informazioni su aspetti quali il monitoraggio della sicurezza dei medicinali, l'autorizzazione e la sorveglianza di sperimentazioni cliniche o il rispetto delle buone prassi di produzione e distribuzione (GMP- GDP).

L'ampio ventaglio di esperti coinvolti nella regolamentazione dei farmaci nell'UE incoraggia lo scambio di conoscenze, di idee e la condivisione delle migliori pratiche all'interno della comunità scientifica, con l'obiettivo ultimo di assicurare che l'approvazione dei medicinali sia fatta seguendo i migliori standard del mondo.

Grazie alla loro stretta collaborazione gli Stati membri riducono la duplicazione il carico di lavoro e garantiscono una regolamentazione dei medicinali efficiente ed efficace in tutta l'UE.

Autorizzazione all'immissione in commercio. Al fine di tutelare la salute pubblica e assicurare la disponibilità di medicinali di elevata qualità, sicuri ed efficaci per i cittadini, tutti i farmaci devono essere autorizzati prima di poter essere immessi sul mercato. Il sistema di regolamentazione dell'UE mette a disposizione diverse modalità per ottenere l'autorizzazione.

La procedura centralizzata è valida in tutta l'Unione europea ed autorizza l'immissione in commercio di un medicinale sulla base di una procedura unica a livello dell'UE. Le aziende farmaceutiche presentano un'unica domanda di autorizzazione all'EMA. Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) o il comitato per i medicinali veterinari (CVMP) dell'Agenzia effettua una valutazione scientifica sulla domanda e fornisce alla Commissione europea un parere relativo al rilascio o non rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC). Una volta rilasciata dalla Commissione europea, l'autorizzazione centralizzata all'immissione in commercio è valida in tutti gli Stati membri dell'UE. L'uso della procedura centralizzata di autorizzazione è obbligatorio per i medicinali più innovativi, tra cui quelli per le malattie rare.

La maggior parte dei medicinali autorizzati nell'UE non rientra nella procedura centralizzata, bensì viene autorizzata dalle Autorità Nazionali Competenti (ANC) degli Stati membri. (Rif. Capitolo Terzo - paragrafo 3.1).

La procedura decentralizzata, con la quale le aziende possono presentare domanda per l'autorizzazione simultanea di un medicinale in più di uno stato membro dell'UE nel caso in cui il medicinale non sia ancora stato autorizzato in alcun paese dell'UE e non rientri nella procedura centralizzata.

La procedura di mutuo riconoscimento, ai sensi della quale le aziende che dispongono di un medicinale autorizzato in uno degli Stati membri possono richiedere il riconoscimento di tale autorizzazione in altri paesi dell'UE. Questa procedura consente agli Stati membri di fare affidamento sulle rispettive valutazioni scientifiche. Le norme e i requisiti applicabili ai prodotti farmaceutici all'interno dell'Unione Europea sono gli stessi, indipendentemente dal percorso di autorizzazione utilizzato. Una

caratteristica fondamentale del sistema normativo dell'UE è la trasparenza sulle sue modalità operative e decisionali.

Per ogni medicinale per uso umano o veterinario cui è stata rilasciata o negata un'autorizzazione all'immissione in commercio a seguito di una valutazione da parte dell'EMA. Viene pubblicata una relazione pubblica di valutazione (EPAR). Lo stesso avviene per i medicinali autorizzati dagli Stati membri: le informazioni sulla valutazione sono sempre disponibili all'interno di una relazione pubblica.

Grazie all'EMA vi è una sola domanda, una sola autorizzazione all'immissione in commercio per tutta l'UE. Diversi percorsi di autorizzazione: un insieme di norme comuni.

Al lavoro dell'EMA contribuiscono esperti che vanno a comporre i suoi comitati scientifici, i gruppi di lavoro, i gruppi per le consulenze scientifiche e altri gruppi che possono essere istituiti ad hoc, oppure possono contribuire in qualità di membri dei comitati nazionali per la valutazione dei medicinali. Gli esperti sono selezionati sulla base delle loro competenze scientifiche e, solitamente, vengono messi a disposizione dell'EMA dalle autorità nazionali competenti dagli Stati membri. Sempre più spesso, nelle attività dell'Agenzia sono coinvolti pazienti e operatori sanitari, anche nel processo di valutazione dei medicinali.

I comitati scientifici dell'EMA

L'EMA dispone di sette comitati scientifici che si occupano di svolgere le sue valutazioni scientifiche:

- comitato per i medicinali per uso umano (CHMP);
- comitato per la valutazione dei rischi nell'ambito della farmacovigilanza (PRAC);

- comitato per i medicinali veterinari (CVMP);
- comitato per i medicinali orfani (COMP);
- comitato per i medicinali vegetali;
- comitato per le terapie avanzate (CAT);
- comitato pediatrico.

Autorità nazionali competenti

Le autorità nazionali competenti (ANC) responsabili della regolamentazione dei medicinali per uso umano e veterinario nell'UE coordinano i loro lavori nel consesso dei **direttori delle Agenzie per i medicinali (HMA)**. I direttori delle autorità nazionali competenti **operano in stretta collaborazione con l'EMA e la Commissione europea** al fine di garantire una cooperazione efficiente ed efficace all'interno della rete europea di regolamentazione dei medicinali e il buon funzionamento di quest'ultima. L'HMA si riunisce quattro volte all'anno per discutere di questioni di importanza strategica per la rete, quali lo scambio di informazioni, gli sviluppi informatici e la condivisione delle migliori pratiche scientifiche, oltre che per semplificare il mutuo riconoscimento e le procedure decentralizzate.

Linee guida e consulenza scientifica

L'EMA prepara delle linee guida scientifiche in collaborazione con esperti dei suoi comitati e gruppi di lavoro. Tali linee guida rispecchiano le più recenti teorie sugli sviluppi della scienza biomedica . Sono messe a disposizione degli esperti di tutto il mondo che si occupano dello sviluppo dei medicinali e intendono presentare una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio nell'UE, al fine di orientare i loro programmi e

assicurare che i medicinali siano sviluppati in modo coerente e secondo i più elevati standard di qualità. L'EMA fornisce inoltre consulenza scientifica specifica alle aziende al fine di agevolare lo sviluppo e l'accesso a medicinali efficaci, sicuri e di elevata qualità, per il beneficio dei pazienti.

Autorizzazione e sorveglianza dei produttori

I produttori, gli importatori e i distributori di medicinali nell'UE devono ottenere una licenza prima di poter svolgere le attività di loro competenza. Le autorità regolatorie di ciascuno Stato membro sono responsabili per il rilascio delle licenze relative all'esecuzione di dette attività all'interno dei rispettivi territori. Tutte le licenze di fabbricazione e importazione vengono inserite in EudraGMDP, la banca dati europea, accessibile al pubblico e gestita dall'EMA. I produttori elencati nel fascicolo di domanda di un medicinale da immettere in commercio nell'UE sono ispezionati da un'autorità competente dell'UE. Prima di poter essere immesso sul mercato dell'UE, ogni lotto di medicinali deve essere dotato di una certificazione attestante che il prodotto sia stato fabbricato e testato secondo le buone prassi di Fabbricazione. Se il prodotto è realizzato al di fuori dell'UE ed è stato importato, deve essere sottoposto a prove analitiche complete nell'UE, a meno che non sia in vigore un accordo di mutuo riconoscimento tra l'UE e il paese di esportazione.

Monitoraggio della sicurezza dei medicinali

Il sistema normativo europeo per i medicinali monitora la sicurezza di tutti i farmaci che sono disponibili sul mercato europeo per tutto il corso della loro vita.

L'EMA dispone di un comitato dedicato alla sicurezza dei medicinali per uso umano: il comitato per la valutazione dei rischi nell'ambito della Farmacovigilanza o PRAC

L'EMA consente l'accesso pubblico alle segnalazioni di effetti indesiderati sospetti sui medicinali autorizzati a livello centrale nella **banca dati europea**.

Cooperazione internazionale

La commissione europea e l'EMA, in stretta collaborazione con gli Stati membri, si adoperano per creare saldi legami con organizzazioni partner in tutto il mondo . Queste attività hanno lo scopo di favorire lo scambio di competenze normative e scientifiche nonché lo sviluppo delle migliori pratiche nel campo della regolamentazione a livello globale. La Commissione europea e l'EMA collaborano con l'organizzazione mondiale della sanità (OMS) su una serie di questioni, tra cui quelle relative ai medicinali destinati ai mercati extra-UE art.58 dell'EMA.

Per l'UE , una delle principali sedi di cooperazione internazionale è la Conferenza internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali per uso umano (ICH), nella quale vengono riunite le autorità di regolamentazione dei medicinali e le industrie farmaceutiche di Europa Giappone e Stati Uniti.

Dal 2016 è stato istituito un forum strategico a livello di agenzie globali: la Coalizione internazionale delle autorità di regolamentazione dei medicinali (International Coalition of Medicines Regulatory, ICMRA). L'ICMRA è un entità volontaria di livello esecutivo, composta dalle autorità di regolamentazione dei medicinali di tutto il mondo , che fornisce coordinamento, difesa e leadership strategici .

E' in vigore anche una serie di accordi di cooperazione bilaterale, che facilitano lo scambio di informazioni importanti sui medicinali tra le autorità di regolamentazione all'interno e all'esterno dell'UE.

Eudra GMDP

EudraGMDP è il nome della banca dati dell'Unione europea di cui all'articolo 111, della direttiva 2001/83 e articolo 80. Paragrafo 6, della direttiva 2001/82 CE.

Contiene le seguenti informazioni:

Autorizzazione di produzione e importazione;

Certificati Good Manufacturing Practice (GMP);

Dichiarazioni di non conformità con GMP;

Pianificazione dell'ispezione GMP in paesi terzi.

CAPITOLO SETTIMO

7.1 FDA (Food and Drug Administration)

La Food and Drug Administration (FDA) (Agenzia per gli Alimenti e i Medicinali, abbreviato FDA) è l'agenzia del governo americano che si occupa di regolamentare i prodotti che vengono immessi in commercio, dagli alimenti fino ai farmaci etici. L'FDA dipende dal Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani degli Stati Uniti. I corrispettivi europei sono l'EFSA ovvero l'Autorità europea per la sicurezza alimentare e l'EMA (Agenzia europea per i Medicinali). L'obiettivo primario della Food and Drug Administration (FDA) è quello di proteggere e garantire la sicurezza e la salute dei cittadini attraverso l'emanazione di regole e principi che controllino e siano di riferimento per l'immissione in commercio di prodotti studiati secondo processi rigorosi tra cui: farmaci, alimenti, integratori e additivi alimentari, mangimi e farmaci veterinari, dispositivi e attrezzature mediche, sangue ed emoderivati per trasfusioni e cosmetici. Tra gli strumenti di controllo sono previsti sia valutazioni prima dell'immissione in commercio sia il monitoraggio dopo la commercializzazione. La Food and Drug Administration è presieduta da un Commissario che viene nominato direttamente dal Presidente degli Stati Uniti d'America e confermato dal Senato. L'attuale Commissario, il 21esimo, è Margaret A. Hamburg.

La FDA è divisa in sei Centri e due Uffici maggiori:

Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN), Centro per la sicurezza alimentare e la nutrizione applicata;

Center for Drug Evaluation and Research (CDER), centro per la valutazione e la ricerca sui farmaci;

Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), centro per la valutazione e la ricerca dei prodotti da biotecnologie (vaccini emoderivati, biologici);

Center for Devices and Radiological Health (CDRH), centro per le apparecchiature mediche e radiologiche (medical devices);

Center for Veterinary Medicine (CVM), centro per la medicina veterinaria (animal and veterinary);

National Center for Toxicological Research (NCTR), centro nazionale per le ricerche tossicologiche;

Office of Regulatory Affairs (ORA), Ufficio degli affari regolatori;

Office of the Commissioner (OC), Ufficio del commercio;

Oggi la FDA regola \$ 1 Trilione di prodotti all'anno. Garantisce la sicurezza di tutti i prodotti alimentari ad eccezione di carne, pollame e alcuni prodotti a base di uova; garantisce la sicurezza e l'efficacia di tutti i farmaci, prodotti biologici compresi sangue, vaccini e tessuti per il trapianto), dispositivi medici e droghe e mangimi per animali; e fa in modo che cosmetici, prodotti medici e di consumo che emettono radiazioni non rechino danni.

Il processo di approvazione dei nuovi farmaci negli Stati Uniti

Negli Stati Uniti, ogni nuovo farmaco passa attraverso un processo di revisione da parte della Food and Drug Administration (FDA), prima di poter essere commercializzato.

I farmaci che richiedono prescrizione medica dalla FDA e così anche alcuni farmaci da banco. Le seguenti informazioni non sono riferite alla maggior parte delle vitamine, minerali e integratori a base di erbe.

Il processo di approvazione dei farmaci

La sperimentazione preclinica

In vitro

Dopo che un nuovo potenziale farmaco è scoperto, è sottoposto a studi di laboratorio per testarne la farmacologia (come il farmaco interagisce con le cellule viventi) e la tossicologia (come il farmaco potrebbe essere tossico per le cellule).

In vivo

Un farmaco che ha mostrato delle potenzialità negli esami di laboratorio, può essere testato sugli animali per valutare la sicurezza (che effetti collaterali può causare) e fornire informazioni sull'efficacia (quanto bene funziona il farmaco per quel determinato trattamento).

La sperimentazione clinica

Domanda di nuovo farmaco sperimentale.

Se i risultati degli studi di laboratorio e sugli animali sono incoraggianti, la casa farmaceutica presenta una domanda alla FDA. La domanda sintetizza i risultati dei test di laboratorio e della sperimentazione animale e fornisce una proposta per ottenere dati dalla sperimentazione sull'uomo.

Il comitato della FDA, che valuta la domanda può essere composta da medici, scienziati e statistici. Se al FDA approva la richiesta, può iniziare la sperimentazione clinica.

I trial clinici si suddividono in tre fasi:

- studi di fase 1: in genere arruolano meno di 100 partecipanti e sono focalizzati sulla sicurezza dei farmaci. Di solito i partecipanti sono volontari sani
- studi di fase 2: coinvolgono centinaia di partecipanti e si concentrano sulla dose ottimale del farmaco e la capacità di curare una malattia o

condizione specifica. Normalmente i partecipanti sono pazienti da quella medesima malattia o condizione specifica.

- studi di fase 3: coinvolgono centinaia di migliaia di partecipanti e si concentrano sia sulla sicurezza che sull'efficacia. Queste sperimentazioni, solitamente, confrontano il farmaco sperimentale con un placebo (una pillola di principi attivi, per esempio, di zucchero inerte) o un altro farmaco già approvato, del quale si conosce l'efficacia per quella determinata malattia. Vengono esaminate, più in profondità, questioni come gli effetti su determinati gruppi di pazienti.

7.2 Domanda di nuovo farmaco.

Dopo che si è completata la sperimentazione clinica, la casa farmaceutica presenta alla FDA una domanda di nuovo farmaco, con la quale chiede l'autorizzazione all'immissione in commercio, negli Stati Uniti. L'FDA valuta entro 6 mesi le domande dei farmaci molto importanti e entro 10 mesi le altre.

Se l'FDA approva il farmaco, viene redatta la scheda tecnica ufficiale per il farmaco, che descrive le indicazioni terapeutiche, nonché gli effetti collaterali noti e le avvertenze sul prodotto.

7.3 Monitoraggio post-marketing

Dopo l'approvazione del farmaco, la scheda tecnica può essere aggiornata per includere nuove informazioni sugli effetti collaterali del farmaco. La casa farmaceutica è tenuta a presentare gli aggiornamenti sulla sicurezza e

anche i medici o i pazienti possono segnalare alla FDA le reazioni avverse gravi correlate al farmaco. I farmaci che causano eventi avversi più gravi del previsto possono essere ritirati dal mercato, se necessario.

7.4 Tempi di approvazione del farmaco

Trascorrono circa 8-10 anni dalle sperimentazioni iniziali di un farmaco alla sua approvazione da parte della FDA. Ad alcuni farmaci è concesso un iter più rapido, se si pensa che possano curare malattie gravi o mortali per le quali non esistono trattamenti adeguati. Questi farmaci possono saltare qualche test, come la fase 3 e possono essere approvati in un arco di tempo più breve. Se un farmaco non è approvato al primo tentativo, il produttore può ripresentare la domanda alla FDA dopo aver risolto i problemi, che ne avevano impedito l'autorizzazione.

CAPITOLO OTTAVO

8.1 Richiamo del prodotto (farmaco).

Indirizzo della FDA: Dipartimento della sanità e dei servizi umani degli Stati Uniti Food and Drug Administration – Ufficio degli affari regolamentari – ufficio di applicazione – Divisione di gestione della conformità e operazioni 10903 New Hampshire Avenue. WO32 – RM4367 Silver Spring, MD 20993 (301) 796-8200

I farmaci autorizzati dall'FDA possono essere ritirati dal mercato anche dalle aziende farmaceutiche e/o da segnalazioni di medici, pazienti, operatori sanitari, l'FDA è tenuta a monitorare, classificare tutti i richiami dei prodotti.

Per poter richiamare un farmaco alla FDA occorre indicare:

- Nome del prodotto (Farmaco, includere il marchio e il nome generico);
- Indicare: farmaco in polvere, liquido, compresso, capsula, o tipo di gas medicinale;
- Indicare l'uso o le indicazioni previste;
- Se il prodotto è reperibile, includere la durata prevista sul farmaco;
- Indicare l'imballaggio;
- Etichettatura;
- Istruzioni d'uso;
- Numero NDA/ANDA/NADA
- Numero NDC

Ulteriori informazioni per richiami biologici:

- Numero di licenza
- Numero dir registrazione
- Codici (numeri di identificazione della produzione):
- Lotto /Numeri di unità – fornire una spiegazione del proprio sistema di codifica del numero di lotto;
- Data (e) di scadenza o uso per data / i scadenza prevista del prodotto;
- Numeri di serie (dispositivi medici);
- Codici UPC

Contatti per la ditta che richiama:

Nome / titolo / numero di telefono / fax / indirizzo e-mail per il contatto

Richiamo

Nome / Titolo / indirizzo / numero di telefono / fax della persona più responsabile per la società di richiamo.

Nome / titolo / numero di telefono / fax / indirizzo e-mail per contatto pubblico.

Identificazione azienda responsabile della violazione / problema:

Nome Azienda / indirizzo / città / stato / codice postale;

Motivo del richiamo:

- spiegare nel dettaglio in che modo il prodotto è difettoso;
- spiegare in che modo il difetto influisce sulle prestazioni e sulla sicurezza del prodotto;
- se il richiamo è dovuto ad un contaminante, spiegare il livello di contaminazione;

- se il richiamo non soddisfa le specifiche del prodotto, fornire analisi del campione;
- se il richiamo è dovuto ad un difetto di etichetta / ingrediente;
-

Volume di prodotto richiamato:

- quantità totale prodotto;
- data prodotto;
- quantità distribuita;
- data distribuita;
- quantità su HOLD da richiamo dell'impresa e dei suoi centri di distribuzione;
- indicare in che modo il prodotto viene messo in quarantena;
- stima del prodotto rimanente sul mercato;

Modello di distribuzione:

numero di account diretti – vendita diretta;

grossisti / distributori;

repackers;

vendita al dettaglio / farmacia / veterinario;

utenti / ospedali, cliniche, laboratori);

destinatari del governo federali;

destinatari stranieri;

aree geografiche di distribuzione.

Indicare in che modo saranno inviate le lettere ai clienti/consumatori

Se il prodotto deve essere restituito, spiegare i meccanismi del processo;

indicare il metodo di notifica (es Posta, telefono, fac-simile, e-mail);
spiegare al consumatore se il ritiro creerà una carenza del prodotto e che impatto avrà.

Comunicato stampa

In una situazione in cui il prodotto può rappresentare un rischio significativo per la salute e il prodotto ritirato è nelle mani dei consumatori, di solito è appropriato un comunicato stampa.

Efficacia del richiamo

Lo scopo di un controllo di efficacia è verificare che la lettera di notifica di richiamo sia stata ricevuta dal cliente, che il cliente abbia letto e compreso la lettera e abbia seguito le istruzioni del richiamo.

Ceder

Il centro per la valutazione dei farmaci è una divisione della food and drug Administration che controlla la maggior parte dei farmaci come definito nella legge sugli alimenti, i farmaci e i cosmetici. Alcuni prodotti biologici sono anche considerati legalmente farmaci, ma sono coperti dal centro per la valutazione e la ricerca biologica. Il centro gestisce le attuali norme Good Manufacturing Practice (GMP) statunitensi per la produzione farmaceutica.

Il CEDER è diviso in 8 sezioni:

- ufficio di nuovi farmaci;
- ufficio di farmaci generici;
- ufficio dei programmi strategici;
- ufficio di qualità farmaceutica;

- ufficio di sorveglianza ed epidemiologia;
- ufficio delle scienze traslazionali;
- ufficio della politica medica e normativa; Ufficio di conformità.

Informazioni sulla ricerca dei farmaci:

wwwfda.gov. (<http://www.fda.gov/>).

CAPITOLO NONO

9.1 Accordo bilaterale FDA /UE (EMA)

La Commissione europea e la FDA hanno firmato un impegno di riservatezza nell'agosto 2017 che, consente alla FDA di condividere rapporti completi di ispezione dei produttori dei medicinali, comprese informazioni segrete commerciali con le autorità di regolamentazione dell'UE, (EMA). Ciò consente alle due agenzie FDA / EMA di prendere decisioni in base ai risultati delle rispettive relazioni di ispezione e di utilizzare meglio le proprie risorse di ispezione per concentrarsi sui siti produttivi a più alto rischio (vedi ad es. produzione primaria capitolo secondo-paragrafo 1.2). La **FDA partecipa al programma internazionale di ispezione di prodotti farmaceutici attivi**. Il programma mira ad aumentare la cooperazione e la fiducia reciproca tra i regolatori che partecipano all'iniziativa e ad assicurare il miglior uso delle risorse di ispezione in tutto il mondo. Le agenzie mantengono teleconferenze trimestrali sulle non conformità dei farmaci (GMP). Con la partecipazione di Health Canada, lo scopo di questa interazione è sviluppare una comparazione internazionale per condividere informazioni su specifiche carenze e le migliori pratiche sulle strategie di gestione e prevenzione del rischio.

Attività di cluster

Le agenzie FDA/EMA tengono incontri regolari per telefono o videoconferenze nei cosiddetti “**cluster**”, che sono aree di comparazione

incentrate su argomenti speciali e aree terapeutiche identificate come richiedenti un **intenso scambio di informazioni** e collaborazione.

EMA e FDA sono impegnate in due principali attività collaborative nell'ambito delle ispezioni di buone pratiche cliniche (GCP)

Iniziativa GCP EMA /FDA;

EMA / Stati membri dell'UE : iniziativa della FDA sulle ispezioni per applicazioni generiche. Queste iniziative si concentrano delle ispezioni di bioequivalenze.

Queste iniziative mirano a ridurre la duplicazione delle ispezioni, a influenzare il processo decisionale dell'ispezioni (innescare/annullare le ispezioni) e ad acquisire una migliore comprensione delle procedure e dei processi di controllo degli altri

CAPITOLO DECIMO

10.1 Russia (EMA / FDA) - GMP

La Russia in base agli accordi internazionali del 1° settembre 2010 con l'Europa da una parte e gli Stati Uniti dall'altra aderisce alla libera circolazione dei farmaci, con l'obbligo di tutti i produttori russi a passare per gli standard internazionali qualitativi e produttivi dei medicinali , noti come GMP, ovvero good manufacturing practice. Lo Stato controlla i prezzi delle medicine più importanti per la salute – Nel 2009 i prezzi di alcune dei 100 medicinali più usati in Russia sono aumentati di 3-4 volte – I consumatori dal 1° settembre 2010 sono riusciti a controllare tramite internet la conformità dei prezzi alle norme. Il 12 aprile dello stesso anno il presidente della Russia, Dmitrij Medvedev, firmò la Legge federale “Sulla circolazione dei farmaci”.

Il dibattito sulla nuova legge all'epoca emozionò tutta la popolazione russa. I legislatori sperarono di conciliare, nella legge, gli interessi dei produttori, degli importatori e dei consumatori. La legge introdusse nuove norme e regole nell'intero sistema della circolazione delle medicine in Russia, dall'elaborazione, alla produzione e al commercio. La legge stabilì una responsabilità più pesante per la produzione e la vendita delle medicine di inadeguata qualità e dei farmaci contraffatti.

Vennero introdotti degli standard molto precisi per la registrazione delle nuove medicine e per la nuova registrazione di quelle già conosciute. In base alle nuove norme la registrazione di un nuovo farmaco non dovrà superare il termine massimo di 210 giorni al momento della presentazione della richiesta di registrazione. La legge stabilì le norme per la reciprocità

del riconoscimento dei risultati delle ricerche scientifiche condotte in altri Paesi. La responsabilità per la qualità delle medicine sarà di un organismo statale incaricato e personalmente degli esperti di questo organismo. Per la prima volta dai tempi sovietici la Legge federale stabilì i principi di regolamentazione statale dei prezzi delle medicine strategiche e particolarmente importanti per la salute. I prezzi da quello momento potranno variare da regione a regione. Ospedali, policlinici, ambulatori e altre organizzazioni mediche ottennero il diritto ad acquistare medicine direttamente dai produttori evitando le catene dei distributori e dei grossisti, che facevano aumentare i prezzi al consumo di parecchie volte rispetto a quelli di produzione.

La legge inoltre permise ai medici che lavoravano nelle zone rurali di assumersi il compito di farmacisti e di vendere medicine. “Risultò particolarmente importante da quel momento controllare, da parte dei consumatori, dell’intero sistema di formazione dei prezzi. Ogni cittadino della Federazione Russa potrà verificare tramite la rete quanto deve costare un medicinale e capire se una farmacia viola la legge oppure no”, dichiarò il presidente Medvedev. Da parte sua il primo ministro, Vladimir Putin, ha promesso di “annullare le licenze” delle farmacie che erano coinvolte in aumenti dei prezzi ingiustificati.

Negli ultimi tempi la situazione era diventata impossibile da tollerare: i prezzi delle medicine avevano raggiunto limiti proibitivi, causando un vasto malcontento popolare e un forte preoccupazione del Cremlino per la stabilità politica e sociale del Paese. “La revoca della licenza a una farmacia è una misura estrema, ma abbiamo dovuto attuarla per garantire il pieno rispetto della nuova legge” sottolineò Putin, secondo cui le autorità

regionali avevano dimostrato la propria incapacità a controllare la situazione del mercato dei farmaci.

Nel 2009 i prezzi di molte medicine più richieste dagli ammalati erano aumentate del 100% fino ad arrivare ad un aumento del 370 per cento. In vista del varo della Legge “Sulla circolazione dei farmaci” il servizio antitrust della Russia analizzò la situazione, in attesa che la Legge entrasse in vigore (01/09/2010). Il Governo emanò un decreto speciale in base al quale i prezzi massimi delle medicine di particolare importanza per la salute non potevano essere superiori a quelli ufficialmente registrati. In media da quel momento i prezzi delle 100 medicine più usate tra i russi aumentarono del 18,8%. Ma alcuni farmaci aumentarono di gran lunga i prezzi indicati. Più di tutti, furono soggetti ad aumenti ingiustificati i farmaci prodotti in Russia appartenenti alla fascia bassa dei prezzi. Per esempio, il prezzo del Allokhhol (stimola la produzione bile) aumentò di 3,8, quello del Mukaltin (anti tosse) crebbe di 2,5 volte , mentre il prezzo del Glitsin (sedativo) salì del 111,6 %.

Il servizio antitrust ordinò un’inchiesta per capire le origini di questi aumenti.

Difficile, riscontrarono, controllare le farmacie: lo Stato da quel momento fece entrare in vigore i massimi coefficienti di aumenti dei prezzi delle medicine nelle reti di retail. Da quel momento scoprirono che le farmacie violavano la legge ed iniziarono ad essere punite.

A partire dal 2010 con l’acquisizione delle normative europee la Russia iniziò ad applicare le GMP in tutta la filiera, produzione, controllo, introduzione del lotto di produzione per la tracciabilità, introduzione dell’autorizzazione in commercio AIC, distribuzione e controllo sulla rintracciabilità. La Russia, oggi partecipa attivamente con seminari

trimestrali con l'EMA per corsi di aggiornamenti, proposte di miglioramenti su tutta la filiera dei farmaci, mette a disposizione dell'EMA i migliori ricercatori Russi per la ricerca e sperimentazione di nuovi farmaci.

10.2 CFDA (Cina Food and Drug Administration)

La CFDA è stata istituita nel 2013, quando divenne un dipartimento autonomo gestito dal Consiglio di Stato. Dopo cinque anni come agenzia indipendente, la Cina Food and Drug Administration si trasformerà in una gigantesca amministrazione di supervisione del mercato nazionale. Il consiglio di Stato ha proposto di riunire in un unico dipartimento il CFDA con le agenzie che regolano la registrazione delle imprese; il controllo di qualità, i prezzi e che vigilano sui monopoli. "Date le caratteristiche peculiari della regolamentazione dei farmaci statali, sarà istituita ed erogata una gestione separata dei farmaci statali nell'ambito dell'amministrazione del mercato nazionale".

Le operazioni del nuovo regolatore del farmaco si estenderanno solo a livello provinciale, mentre le attività di vendita e marketing dei farmaci saranno monitorate da agenzie locali di vigilanza di mercato. Il cattivo coordinamento tra agenzie è circolato in Cina per almeno quattro enti governativi i quali non riuscivano a definire una chiara responsabilità per la regolamentazione dell'industria alimentare e farmaceutica.

Successivamente un ufficio specializzato in farmaci si è concentrato solo sull'approvazioni di medicinali e accreditamenti correlati, lasciando la supervisione post-marketing all'agenzia più grande a cui ora appartiene.

Dopo uno scandalo di alto profilo legato alla corruzione che ha coinvolto un ex direttore, l'agenzia di controllo dei farmaci si è trasferita sotto il

dipartimento della sanità pubblica proprio come FDA degli Stati Uniti risiede sotto l'HHS.

Sono molto rari i medicinali innovativi sviluppati e commercializzati in Cina e nessuno dei 46 nuovi farmaci autorizzati negli USA nell'ultimo anno erano cinese. Questo nonostante la Cina sia il secondo mercato farmaceutico mondiale e il secondo Paese con il maggior numero di diritti di proprietà intellettuale biotecnologico e farmaceutico.

Il governo cinese ha deciso di cambiare la situazione e nel 2015 ha lanciato la strategia “ **Made in China 2025**” un piano che coinvolge tutte le principali aree produttive del Paese. Per quanto riguarda il biofarmaceutica, uno degli obiettivi principali è lo sviluppo dei 10-20 prodotti innovativi in grado di raggiungere gli standard internazionali entro il 2020 e metterne in commercio da 20 a 30 entro 2015.

La spesa cinese in ricerca e sviluppo farmaceutica è in crescita ed è passata da 494 milioni di dollari statunitensi a 3.352 milioni USD nel 2011 a 6,647 milioni USD nel 2015 ed è stato di 7,178 milioni di USD nel 2016.

La percentuale del mercato globale detenuta dai brevetti cinesi biotech e farmaceutici si è triplicata arrivando al 32% nel 2016. Mentre la percentuale dei brevetti concessi è passata dal 10% del 2006 al 18% del 2016. Nello stesso periodo la percentuale di mercato dei brevetti statunitensi è calata dal 32% al 30%. La Cina sta avanzando anche nel campo di trattamenti oncologici innovativi, per esempio 166 dei 400 studi clinici mondiali su CAR-T sono condotti in Cina.

“La quantità non significa necessariamente qualità e la crescita rapida di molti giocatori indica che l'industria sta ancora crescendo e l'ecosistema deve ancora stabilizzarsi” ha dichiarato Marietta Wu di Quan Capital, società di Venture Capital cinese.

10.3 (Agenzia Africana per i medicinali – African Medicines Agency)

La nuova agenzia regolatoria avrà un ruolo fondamentale nel coordinare l'attività degli Stati Membri (55), attraverso la definizione di standard comuni e l'adozione di linee guida. E' un significativo passo avanti verso l'istituzione di un'autorità panafricana di regolamentazione del settore farmaceutico.

Fonte. Sito Africa Union: www.au.it.

Il mercato farmaceutico africano è in crescita. Questo è lo scenario da diversi report e analisi di settore. A fronte di una crescita del mercato del pharma mondiale tra il 2012 e il 2021 stimata intorno al 26% (secondo la pubblicazione SP& DI PROPARCO), quello africano potrebbe aumentare del 200% secondo un'ipotesi realistica, o del 300% secondo un'ipotesi ottimistica in questo stesso periodo. Sulla base del rapporto sul mercato farmaceutico africano di Frost and Sullivan del 2016, il mercato in Africa dovrebbe raggiungere un'opportunità commerciale di **\$ 45 miliardi nel 2020**. Così le analisi proposte da Goldstein Research prevedono che il mercato farmaceutico africano raggiungerà i **160.7 miliardi di dollari entro il 2024**, un CAGR del 20,4%. Questa rapida crescita potrebbe dipendere da una convergenza di profili economici mutevoli, rapida urbanizzazione, aumento della spesa sanitaria e investimenti, e crescente incidenza delle malattie croniche e dello stile di vita. Il principale fattore trainante per il mercato farmaceutico africano è l'espansione della capacità di assistenza sanitaria che secondo la Banca Mondiale Africa ha acquisito 70.000 nuovi posti letto, 16.000 medici e 60.000 infermieri, fino a un totale di 1.050.000 posti letto, 498.370 medici e 1.250.000 infermieri tra il 2005 e 2012. **Il clima tropicale dell'Africa rende il continente il più grande serbatoio di malattie infettive**, in particolare malaria, tubercolosi (TB) e

sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), oltre a frequenti epidemie di poliomelite, meningite, colera, influenza pandemica, febbre gialla, morbillo, epatite e tetano. Con l'adozione crescente dello stile di vita occidentale in Africa, c'è stato un cambio di paradigma e è aumentata anche l'incidenza delle malattie non trasmissibili (NCD), facendo aumentare la domanda dei farmaci per le patologie croniche. Sulla base delle previsioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, il contributo delle malattie non trasmissibili all'assistenza sanitaria in Africa aumenterà del 21% fino al 2030. Nel frattempo, la popolazione continuerà a soffrire di malattie infettive e parassitarie. La limitata accessibilità economica dei governi e della popolazione generale all'assistenza sanitaria e farmaceutica e l'elevata dipendenza dai finanziamenti esterni saranno le principali restrizioni del mercato. **La metà degli africani non ha accesso ai farmaci essenziali.** Con la fornitura di farmaci adeguati per il trattamento di infezioni respiratorie, malattie diarroiche e malaria, circa 10 milioni di vite sarebbero state salvate nel 2015. Ogni 30 secondi un bambino africano viene ucciso a causa della malaria. Le 10 maggiori catene di farmacie in Nigeria, Kenya e Ghana gestiscono 186 punti vendita che servono circa 250 milioni di persone.

Sud Africa

Secondo il rapporto sulla ricerca e sui mercati dell'industria farmaceutica in Sud Africa 2017, l'industria farmaceutica sudafricana è stata valutata tra R42,6 miliardi (euro 2,72 miliardi) e R 45 miliardi nel 2016. Le aziende coinvolte in questo settore sono 276. La produzione locale, valutata R 4,9 miliardi nel 2015, è dominata da aziende locali. Nel 2015 Aspen aveva una quota di mercato del 15,3% e la quota di mercato di Adcock Ingram era del

8,9%. Le società sudafricane detengono la posizione numero uno per quota di mercato complessiva.

Accordo bilaterale Italia-Arabia Saudita

É tutt'ora in vigore un accordo bilaterale dove il Ministro della Salute dell'Arabia Saudita e il Ministro della Salute della Repubblica Italiana (proroghe) denominati Ministeri hanno rafforzato la cooperazione tra i due paesi nel campo della salute in conformità alle leggi e alle normative vigenti in entrambi i paesi e hanno concordato di regolamentare il meccanismo di stipula dei contratti a tempo determinato per i medici specialisti altamente qualificati che prestano temporaneamente la propria opera negli ospedali nel Ministero della Salute saudita.

CAPITOLO UNDICESIMO

11.1 WORLD HEALTH ORGANIZATION (Organizzazione Mondiale Sanità)

L'organizzazione Mondiale della Sanità **OMS**, istituita nel 1948 con sede a Ginevra è l'Agenzia delle Nazioni Unite specializzata per le questioni sanitarie e vi aderiscono 194 Stati Membri di tutto il Mondo divisi in 6 regioni. (Europa, Americhe, Africa, Mediterraneo Orientale, Pacifico Occidentale e Sud-Est Asiatico).

L'Italia ha aderito ufficialmente all'OMS in data 11 aprile 1947. Secondo la Costituzione dell'OMS, l'obiettivo dell'Organizzazione è il "raggiungimento, da parte di tutte le popolazioni, del più alto livello possibile di salute", definita come "uno stato di totale benessere fisico, mentale e sociale" e non semplicemente "assenza di malattie o infermità". Per raggiungere questo fondamentale obiettivo, l'OMS si avvale dei suoi Organi di Governo: il **Segretariato**, l'**Assemblea Mondiale** ed il **Consiglio Esecutivo**, nonché dei 6 uffici regionali in cui è articolata, dei propri uffici dislocati negli Stati Membri e dei centri collaboratori che supportano le sue attività.

L'OMS è l'organismo di indirizzo e coordinamento in materia di salute all'interno del sistema delle Nazioni Unite. Tra le altre funzioni, è impegnata a fornire una guida sulle questioni sanitarie globali, indirizzare la ricerca sanitaria, stabilire norme e standard e formulare scelte di politica sanitaria basate sull'evidenza scientifica: inoltre, garantisce assistenza tecnica agli Stati Membri, monitora e valuta le tendenze in ambito sanitario, finanzia la

ricerca medica e fornisce aiuti di emergenza in caso di calamità. Attraverso i propri programmi, l'OMS lavora anche per migliorare in tutto il mondo la nutrizione, le condizioni abitative, l'igiene e le condizioni di lavoro. L'OMS si trova oggi a operare in un contesto sempre più complesso e in rapido cambiamento, in cui i confini d'azione della sanità pubblica sono diventati più fluidi, estendendosi ad altri settori, che hanno un impatto sulle prospettive e sui risultati in ambito sanitario. La risposta dell'OMS a queste sfide si articola in un'agenda di sei punti:

- **due obiettivi di salute:** promuovere lo sviluppo e incrementare la sicurezza sanitaria;
- **due necessità strategiche:** potenziare i sistemi sanitari e mettere a frutto la ricerca, le informazioni e le evidenze scientifiche;
- **due approcci operativi:** intensificare i partenariati e migliorare la performance.

11.2 Segretariato

Il Segretariato dell'OMS è costituito dallo staff dell'Organizzazione con a capo il Direttore Generale, eletto ogni 5 anni. L'attuale Direttore Generale è il dott. Tedros Adhanom Ghebreyesus eletto il 23 maggio 2017 durante i lavori dell'Assemblea Mondiale della Sanità. Il mandato del dott. Tedros è iniziato formalmente il 1 luglio 2017 e terminerà nel 2022.

Assemblea Mondiale della Sanità

La 71 Assemblea Mondiale della Sanità si è svolta a Ginevra dal 21 al 26 maggio 2018, presso il Palazzo delle Nazioni Unite, presieduta da David Parirenyatwa (Ministro della Salute e delle Cure pediatriche Zimbabwe), coadiuvato dai vice-presidenti Andre Mama Fouda (Ministro della Salute

Pubblica – Camerun) e Raymonde Goudou Coffie (Ministro della salute e dell'Igiene Pubblica – Costa d'Avorio). Il tema scelto per gli interventi dei Ministri capi delegazione è stato **“Salute per tutti: impegno per una copertura sanitaria universale”**, argomento su cui il Ministro Beatrice Lorenzin ha effettuato un intervento in seduta plenaria, evidenziando la necessità di rinnovare l'impegno delle istituzioni pubbliche per la promozione della salute in tutte le espressioni della vita e delle attività dell'individuo e della collettività. In tale visione olistica della salute, l'Italia ha optato per una scelta sfidante ma sicuramente efficace: l'approccio One Health, che vede a tutti i livelli, centrali e periferici, la presenza nella stessa Amministrazione di servizi che si occupano di salute umana, di quella animale e dell'igiene e sicurezza degli alimenti; il personale di questi servizi, inoltre, collabora strettamente con chi segue temi ambientali e altre materie che hanno un impatto sulla salute.

Il 2018 ha rappresentato un anno particolarmente significativo per la sanità italiana. Si è avuta la ricorrenza dei 60 anni dell'istituzione del Ministro della Salute e i 40 anni dell'istituzione del Servizio sanitario nazionale italiano, modello di Copertura Sanitaria Universal, riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come uno tra i più inclusivi del mondo. Esso fornisce un pacchetto di prestazioni, ampio, di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione, e ha contribuito a far della popolazione del nostro Paese una delle più longeve, pure in una fase molto dinamica nella quale si stanno affrontando nuove sfide, quali i mutamenti demografici ed epidemiologici ma anche quelli sociali, economici e culturali. Risulta pertanto improrogabile investire ulteriormente nell'attuazione dei principi indicati dall'OMS nella Dichiarazione di Alma Ata del 1978 (di cui quest'anno ricorre il 40° anniversario), e ribadite nel 2008 dalla stessa

Organizzazione, con il motto “Primary health care, now more than ever” (“Assistenza sanitaria di base, ora più che mai”). Le cure sanitarie primarie quale fondamento per raggiungere la copertura sanitaria universale e la salute per tutti. L’Italia ha sostenuto la necessità di sviluppare elevate capacità di preparazione e risposta a diversi tipi di emergenze sanitarie, messe alla prova da eventi di portata nazionale e sovranazionale (focolai di malattia da Chikungunya e Zika virus, la crisi di Ebola in Africa, l’emergenza migratoria); il nostro Paese, inoltre, sostiene la collaborazione con l’OMS e partecipa attivamente a iniziative internazionali di dialogo e collaborazione: su TBC, migranti e salute; per l’eliminazione di alcune malattie prevenibili con vaccino; attraverso l’iniziativa per la sicurezza sanitaria globale (GHSI, dal 2001) e l’Agenda per la sicurezza sanitaria globale (GHSa, dal 2011), che quest’anno è stata coordinata dall’Italia.

Sono state poi citate altre emergenze, più subdole ma altrettanto severe, quali l’invecchiamento della popolazione, l’aumento delle malattie croniche non trasmissibili, gli effetti dei mutati fattori ambientali sulla salute, il soddisfacimento di nuovi bisogni sanitari. In questo campo sarebbe da preferire un approccio intersettoriale, multistakeholder, sia per affrontare i principali fattori di rischio modificabili, che per ridurre le disuguaglianze, anche correlate al genere, e per continuare a stimolare la ricerca e l’innovazione. In definitiva, solo un costante, rinnovato impegno di tutti, a sostegno della ricerca e dell’innovazione, e che garantisca accessibilità, universalità, coordinamento, azioni centrate sulla persona e per tutta la vita – con il supporto dell’OMS – potrà accelerare i passi verso una copertura sanitaria universale e una popolazione più in salute e un efficace e rapido contrasto alle emergenze sanitarie, a livello globale.

(Documentation http://apps.who.int/gB/f/f_wha71.html).

11.3 Consiglio Esecutivo

Il Consiglio Esecutivo (Executive Board) è formato dai rappresentanti di 34 Stati Membri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, tecnicamente qualificati nel settore della salute. La loro carica è elettiva e della durata di tre anni, secondo un sistema di rotazione che garantisce un'equa rappresentatività geografica.

Il Consiglio Esecutivo ha funzioni consultive nei confronti dell'Assemblea Mondiale su specifiche materie ad esso demandate, ne attua le decisioni e le politiche, e in generale ne facilita le attività.

Nel corso della riunione principale del Consiglio Esecutivo, che si tiene ogni anno a gennaio, gli Stati Membri adottano risoluzioni da sottoporre all'approvazione della successiva Assemblea Mondiale della Sanità e ne stabiliscono l'ordine del giorno; nel mese di maggio, subito dopo l'Assemblea Mondiale, ha luogo una seconda riunione, più breve, chiamata a decidere su materie di tipo prettamente amministrativo.

La nomina dell'Italia – e di altri 9 Stati – nel Consiglio Esecutivo è stata ratificata per il triennio 2017-2020 durante la sessione dei lavori dell'Assemblea Mondiale della Sanità del maggio 2017, con l'ingresso in qualità di membro titolare del dott. Ranieri Guerra, allora Direttore Generale della Prevenzione sanitaria e successivamente nominato Assistant Director General presso la sede OMS di Ginevra. Tale nomina dopo 14 anni di assenza dell'Italia in seno a detto organismo (triennio 2000-2003). Attualmente, a rappresentare il nostro Paese presso il Consiglio Esecutivo, è il prof. Gualtiero Ricciardi, al tempo Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e succeduto al dott. Raniero Guerra nel novembre 2017.

La 143 Sessione del Consiglio Esecutivo dell'OMS si è svolta dal 28 al 29 maggio 2018 a Ginevra, Svizzera.

Bibliografia e riferimenti normativi

Si riporta di seguito panoramica della bibliografia e della normativa di riferimento in ambito di gas medicinali.

Federchimica - Assogastecnici linee guida – indicazioni per la produzione di gas medicinali II edizione (Decreto Legislativo 24 Aprile 2006 n° 219 s.m.i., e successive Circolari AIFA di Aprile 2015).

I gas medicinali i rischi legati ai gas medicinali ing. Marco Tonini – Politecnico di Milano. 2017.

Università degli Studi di Milano – Facoltà di Farmacia. Dott.ssa Paola Minghetti- Aspetti legislativi in funzione delle modifiche apportate dal D.Lvo 24 Aprile 2006 n°219. – Normative nazionali ed europee inerenti i gas medicinali.

Studio Francesco Addobbati – Consulenze ambientali per le aziende. Il chimico e il Sistema Gestione Qualità.

Ossigenoterapia ed ossigeno, tutto quello che devi conoscere. A cura di dr. Roberto Gindro. 2018.

Decision Support System for maintenance policy optimization in mmedical gases subsystemms. Andrez Gòmez – Maria Carmen Carnero. Available online at www.sciencedirect.com. Elsevier. IFAC – Papers online conference paper archive.

Farmacovigilanza - Wikipedia.<https://.wikipedia.org/wiki/Farmacovigianza>.

Gas medicinali – responsabilità della struttura sanitaria, soluzioni per la gestione operativa, regole di sicurezza generali. Docente dott. Maurizio Crippa – Università degli Studi di Milano Bicocca, dipartimento di Scienze dei materiali.

Farindustria – Documento di riferimento per la certificazione delle procedure relative alle attività di informazione scientifica. Edizione 2015.

Commissione Europea Direzione generale Imprese e Industria – US Food and Drug Administration. Agenzia europea per i medicinali. Regime di riservatezza concluso tra l'UE (CE E EMEA) e il piano di attuazione FDA/DHHS USA per i medicinali.

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/foi/FOIRequest/index.cfm>.

Agenzia europea per i medicinali – Wikipedia
<https://lit.Wikipedia.org/Wiki/Agenzia-europea-per-i-medicinali>.
Sito web (<http://ema.europa.eu>)

Agenzia europea per i medicinali EMA)
<http://european-union/BOU-EU/AGENCIES/EMA-it>

Agenzia italiana del farmaco AIFA . www.agenziafarmaco.gov.it

Istituto superiore di sanità www.iss.it

Eudra GMDP EMA 2014. GMDP 6.4.2.0 rc3 BUILD 2018/10/10

European Medicines Agency Science Medicines health – Il sistema normativo europeo per i medicinali. Un approccio unitario alla regolamentazione dei medicinali in tutta l'Unione europea. 2016.

Eudra GMDP la direttiva 2004/27 CE sui medicinali di uso umano. E 2004/28 CE.

Food and Drug Administration – Unavitasumisura.
<https://www.unavitasumisura.it/glossario/food-and-drug-administrationfda>

Industry Guidance > Guidance for Industry Product recalls, Including Removals and Corrections.

CDER Email: cder-oc-omq-communications@fda.hhs.gov Ufficio di Conformità 10903
New Hampshire Avenue Bldg.51 stanza 4337 Silver Spring, MD 20993-002

WW.FDA.GOV.(<http://www.fda.gov>).
Notiziario CSI Mercati Internazionali Russia circolazione dei farmaci.

Made in China 2025 Caterina Lazzarini 29/10/2018.

Cina, la CFDA cambia pelle. Vendita e marketing farmaci monitorati da agenzie locali di vigilanza / Daily Health Industry.

Mercato farmaceutico africano – Caterina Lucchini 5/12/2018 – 1186

India-Italia 17 ottobre 2015 News Ufficio Stampa: Silvia Bruno.

<http://www.salute.gov.it/portale/rapportiinternazionali/dettaglioAccordirapportiInternazionali.jsp>

Accordi bilaterale – Italia/Giappone; Italia/Arabia Saudita.

World Health Organization

<http://www.salute.gov.it/portale/rapportiinternazionali/dettaglioAccordirapportiInternazionali.jsp>