

# Rapporto sui risultati dell'esercizio 2016



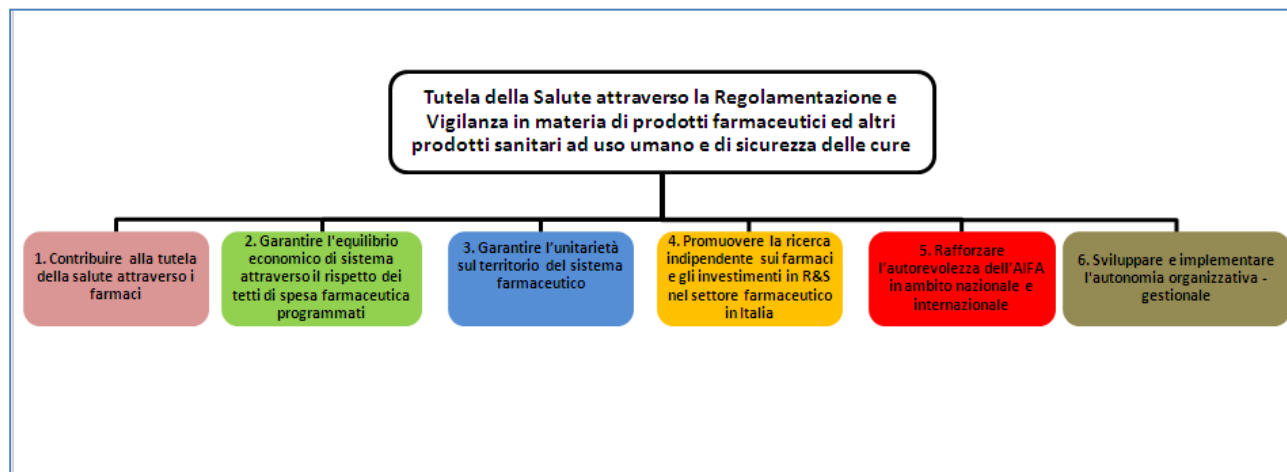
Ai fini degli adempimenti di cui all'art. 5 del Decreto del Ministero dell'economia e finanze del 27 marzo 2013, si illustra il rapporto sui risultati redatto in conformità alle linee guida generali definite con decreto del Presedente del Consiglio dei Ministri del 18 settembre 2012.

MISSIONE	A Tutela della salute (20)	
Programma	A.1 Regolamentazione e vigilanza in materia di prodotti farmaceutici ed altri prodotti sanitari ad uso umano e di sicurezza delle cure (20.4) (COFOG II liv. 07.4)	
Centro di responsabilità	Direzione Generale dell'AIFA	
Obiettivo	<i>L'obiettivo coincide con il programma di attività dell'AIFA: garantire l'unitarietà delle attività in materia di farmaceutica e favorire in Italia gli investimenti in ricerca e sviluppo; fornire funzioni di alta consulenza tecnica al Governo e alla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome, in materia di politiche per il farmaco con riferimento alla ricerca, agli investimenti delle aziende in ricerca e sviluppo, alla produzione, alla distribuzione, alla informazione scientifica, alla regolazione della promozione, alla prescrizione, al monitoraggio del consumo, alla sorveglianza sugli effetti avversi, alla rimborsabilità e ai prezzi.</i>	
Indicatore	Tipo indicatore:	realizzazione fisica
	Fonte del dato:	misurazione interna
	unità di misura:	valore percentuale
	Metodo di calcolo:	media delle percentuali di realizzazione delle attività
	Risultato:	> 85%

MISSIONE	B Servizi istituzionali e generali delle amministrazioni pubbliche (32)	
Programmi	B.1 Servizi e affari generali umano e di sicurezza delle cure (COFOG II liv. 07.4) B.2 Spese relative al vertice direzionale (COFOG II liv. 07.4)	
Centro di responsabilità	Direzione Generale dell'AIFA	
Obiettivo	<i>Espletare l'attività istituzionale garantendo il conseguimento degli obiettivi fissati dalla legge e dalle direttive del Ministro della salute</i>	
Indicatore	Tipo indicatore:	realizzazione fisica
	Fonte del dato:	misurazione interna
	unità di misura:	valore percentuale
	Metodo di calcolo:	media delle percentuali di realizzazione delle attività
	Risultato:	> 85%

MISSIONE	C Servizi per conto terzi e partite di giro (33)	
Programma	C.1 Servizi per conto terzi e partite di giro (COFOG II liv. 07.4)	
Centro di responsabilità	Direzione Generale dell'AIFA	
Obiettivo	<i>Gestione servizi c/terzi e partite di giro</i>	
Indicatore	Tipo indicatore:	realizzazione finanziaria
	Fonte del dato:	misurazione interna
	unità di misura:	valore percentuale
	Metodo di calcolo:	media delle percentuali di realizzazione delle attività
	Risultato:	> 85%

Il Piano della Performance 2016-2018 dell'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) pubblicato sul sito istituzionale dell'ente e predisposto secondo le indicazioni fornite dalla CiVIT con le delibere n.112/10, n.1/12 e n.6/13 e sulla base dei documenti programmatici quali il Programma Triennale delle attività 2014-2016 (approvato dal Consiglio di Amministrazione con la delibera n. 27 del 19 novembre 2013) ed il Piano annuale delle attività 2016 (approvato dal Consiglio di Amministrazione con la delibera n. 2 del 28 gennaio 2016, riporta una suddivisione della missione A "Tutela della salute attraverso la regolamentazione e la vigilanza in materia di prodotti farmaceutici ed altri prodotti sanitari ad uso umano e di sicurezza delle cure" in 6 obiettivi di *mission*:



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

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

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

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

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

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

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

Le voci “Risultato” degli indicatori esposti nelle tabelle di cui sopra contengono il valore a consuntivo (espresso in termini percentuali) degli indicatori contenuti nelle voci “Risultato atteso” del “Bilancio di previsione 2016”, secondo la medesima articolazione per Missioni e Programmi. Il confronto tra le voci “Risultato” degli indicatori contenuti nel presente documento e le voci “Risultato atteso” degli indicatori contenuti nel documento “Bilancio di previsione 2016” non evidenzia scostamenti.

Per la determinazione del valore indicato nelle voci “Risultato” è stata considerata la media delle percentuali di realizzazione delle attività, così come risultante dalle analisi svolte per la predisposizione della Relazione sulla Performance 2016 (in corso di finalizzazione) e per il ciclo della performance in generale.

Per dare un maggior dettaglio al grado di raggiungimento dei risultati raggiunti nel periodo considerato, nelle tabelle di cui sopra sono stati esposti i risultati secondo la declinazione degli obiettivi di mission previsti nell'albero della performance dell'AIFA contenuti sia nel “Piano della Performance” che nella “Relazione della Performance”, così da consentire il raccordo fra tutti i documenti previsti all'art. 5 del DPCM 18 settembre 2012.

### **Risultati gestionali 2016 delle Aree di intervento**

Nel corso del 2016 il contesto organizzativo dell'Agenzia è mutato in funzione del necessario adeguamento strutturale al Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale adottato in data 8 aprile 2016 e pubblicato in G.U. n. 140 del 17 giugno 2016.

Per consentire il necessario raccordo tra il presente documento e il Piano della Performance approvato a

gennaio 2016 quando ancora la riorganizzazione non era stata attuata, i risultati verranno di seguito esposti seguendo l'impostazione organizzativa pre vigente, precisando che sono stati adottati tutti gli opportuni aggiustamenti resi necessari per consentire di superare il "doppio binario" del cambiamento organizzativo.

Quella di seguito proposta è pertanto un'Agenzia strutturata ancora in 6 Aree gestionali, oltre agli Uffici di Staff.

Di seguito è riportato l'elenco delle Aree tecnico-scientifiche previste dal precedente assetto organizzativo dell'Agenzia:

**Area 1 - Pre-Autorizzazione** (Controlli e protocolli pre-autorizzativi sulla ricerca e sperimentazione clinica dei farmaci);

**Area 2 – Registrazione** (Processo registrativo e autorizzativo dei medicinali);

**Area 3 - Vigilanza Post-Marketing** (Vigilanza sui farmaci in commercio);

**Area 4 - Strategie e Politiche del Farmaco** (Strategie e politiche sui farmaci);

**Area 5 - Ispezioni e Certificazioni** (Controlli ispettivi e certificazione sulla produzione dei farmaci).

Alle Aree tecnico-scientifiche sopra indicate si aggiungeva l'**Area Coordinamento Affari Amministrativi** con il compito di gestire risorse umane, strumentali e finanziarie per il perseguimento dell'equilibrio economico dell'Agenzia.

Nella sezione che segue, ai fini di una maggior comprensibilità dei risultati gestionali, viene fornita una descrizione più dettagliata dell'attività svolta nel corso dell'esercizio 2016 e dei risultati raggiunti dalle 5 Aree tecnico-scientifiche che rappresentano il core business dell'Agenzia, dando particolare evidenza dei risultati riferibili agli obiettivi strategici ed operativi contenuti nel collegato Piano della Performance.

## Area 1 - Pre Autorizzazione

### Ricerca indipendente

L'AIFA è stata la prima Agenzia dei medicinali in Europa ad inserire fra i suoi obiettivi istituzionali la promozione della ricerca scientifica di carattere pubblico sui settori strategici del farmaco, anche in aree di scarso interesse per la ricerca profit. Tale obiettivo si realizza mediante il finanziamento di studi clinici no profit, indirizzati in particolare a confronti tra medicinali tesi a dimostrare il valore terapeutico aggiuntivo, studi su farmaci orfani e malattie rare, studi sull'appropriatezza prescrittiva e volti ad ottimizzare strategie terapeutiche, studi sul profilo di sicurezza dei farmaci e sull'informazione.

La ricerca indipendente diventa così uno strumento di lavoro quotidiano per AIFA, in un'ottica di programmazione delle attività e quale strumento funzionale volto ad aumentare l'efficienza del sistema sia dal punto di vista della pratica clinica, sia delle decisioni regolatorie, al fine di generare dati che impattino in modo positivo sul sistema sanitario e sulla salute dei cittadini.

Il programma di ricerca indipendente AIFA è rivolto a tutti i ricercatori italiani di istituzioni pubbliche e no

profit ed è finanziata da una quota del contributo pari al 5% delle spese promozionali sostenute annualmente dalle Aziende farmaceutiche.

In data 18 marzo 2016 l'Agenzia Italiana del Farmaco ha pubblicato nella sezione "Sperimentazione e Ricerca" del portale istituzionale la graduatoria finale del Bando 2012 relativo alla ricerca indipendente, approvata dal Consiglio di Amministrazione dell'AIFA il 10 marzo 2016. Il Direttore Generale ha così commentato: "con l'approvazione della graduatoria finale da parte del CdA l'AIFA intende dare nuova linfa alla ricerca indipendente, la cui promozione rappresenta uno degli obiettivi strategici dell'Agenzia, non solo per il contributo in termini di accrescimento di conoscenze cliniche e terapeutiche e razionalizzazione dei costi per il Servizio Sanitario Nazionale, ma anche per l'impulso alla ricerca di qualità condotta nelle strutture pubbliche e no profit del Paese".

Ventiquattro i protocolli finanziati, per un valore che supera i 12 milioni di euro. Diciassette sono studi di "confronto fra farmaci e fra strategie terapeutiche per patologie e condizioni cliniche ad elevato impatto per la salute pubblica e per il SSN" (Area A); sette sono "studi di farmacoepidemiologia sul profilo beneficio-rischio dei trattamenti e studi sull'impatto di strategie di miglioramento dell'appropriatezza delle cure" (Area B). Quasi la metà degli studi finanziati riguardano il trattamento delle malattie neoplastiche, con particolare riguardo ai tumori rari, i restanti studi sono relativi ad indagini sulle malattie infiammatorie croniche, immunomediate e delle riattivazioni di agenti patogeni, in età pediatrica e adulta.

In totale sono state ammesse alla seconda fase di valutazione 101 lettere di intenti, e nella fase finale sono stati valutati 85 protocolli, mediante un sistema di revisione indipendente utilizzato grazie ad una Convenzione con la Direzione Generale Ricerca e Innovazione del Ministero della Salute. Esperti italiani e internazionali hanno applicato criteri di valutazione rigorosi, che hanno preso in considerazione gli aspetti relativi al merito scientifico degli studi, la metodologia, il grado di innovatività, le istituzioni proponenti e i curricula dei team di ricercatori. Il CdA ha deciso di approvare ed ammettere al finanziamento, ponendo come cut-off il punteggio pari a 12 ("eccellenti"), i progetti che hanno raggiunto tale soglia di valutazione.

Nel dettaglio, i progetti finanziati riguardano 19 studi interventistici (9 di fase IV, 8 di fase III, 2 di fase II), uno studio non interventistico e quattro revisioni sistematiche/metanalisi. Una percentuale consistente del budget complessivo finanziato per il bando 2012 andrà anche a coprire il costo dei medicinali impiegati nelle sperimentazioni cliniche; ciò significa che i pazienti coinvolti nei trial saranno trattati e monitorati in parte con le risorse pubbliche del Fondo AIFA per la ricerca indipendente e non graveranno quindi del tutto sul budget del Servizio Sanitario Nazionale.

Il Bando AIFA 2016 per la Ricerca Indipendente è stato pubblicato in data 20 ottobre 2016 in Gazzetta Ufficiale.

Nell'ambito del Bando AIFA 2016 sono identificate tre aree tematiche, su cui è possibile presentare progetti di studio interventistico o osservazionale: malattie rare, popolazioni fragili e medicina di genere.

Nel periodo di riferimento sono state trasmesse all'AIFA cumulativamente 322 richieste/Final Study Report (302 richieste e 20 Final Study Report) che sono state tutte evase.

## Sperimentazione Clinica

Nell'ambito della sperimentazione clinica l'AIFA ha ricevuto nel corso del 2016 n. 2.299 notifiche di richieste di medicinali ai sensi del DM 8/5/2003 "uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica" e s.m. e a fronte di questi volumi ne sono state valutate n. 2000 al fine di verificarne la conformità al DM 8/5/2003.

Con riferimento alle richieste pervenute all'Agenzia ai fini dell'inserimento dei medicinali nell'elenco istituito ai sensi della Legge n. 648/96 ("Analisi e valutazione delle richieste di uso ai sensi della Legge 648"), è stato effettuato il processo di analisi e valutazione di tutte le richieste pervenute appartenenti alla "lista classica". Per quanto riguarda le liste "uso consolidato" è stato applicato lo stesso percorso della lista classica, identificando le priorità tra le liste in base alle evidenze attuali ed alle esigenze emerse dalle richieste ricevute. L'analisi delle liste per "uso consolidato" è stata fatta sulla base della corposità delle liste e della numerosità delle relative richieste, dando priorità alle liste oncologiche ed alle liste pediatriche.

L'AIFA ha inoltre effettuato l'analisi e la valutazione di tutte le richieste di utilizzo ai sensi del fondo del 5% di cui alla Legge 326/2003, art. 48, comma 19 lettera a). E' stata effettuata una revisione regolare e contestuale di tutti i monitoraggi clinici ricevuti, per una successiva valutazione sul prosieguo o meno dell'accesso al fondo 5%. In relazione agli anni precedenti le attività relative alla gestione degli accessi al fondo 5% hanno subito un incremento esponenziale sia di numerosità, sia di complessità ed importo complessivo dal punto di vista economico. Nonostante ciò, l'AIFA è riuscita a gestire tutte le richieste in tempi rapidi e senza criticità.

In merito al ruolo di AIFA in qualità di Autorità Competente (AC) per la valutazione di tutte le sperimentazioni cliniche (SC) di Fase I, II, III e IV e degli emendamenti sostanziali (ES) di cui alla Legge 189/2012, nel corso del 2016 sono state processate:

- n. 668 Sperimentazioni Cliniche (corrispondenti al 97% delle procedure pervenute);
- n. 1.703 Emendamenti Sostanziali (corrispondenti al 100% delle richieste pervenute).

Per quanto riguarda la partecipazione dell'AIFA alla procedura volontaria europea di valutazione degli studi clinici (VHP), l'Agenzia ha partecipato alla valutazione di 32 procedure, ovvero di tutte quelle per cui è stata coinvolta; per 25 di esse l'AIFA è stata Participant mentre per 7 è stata Reference, diventando nel 2016 il 2° paese nell'UE per numero di referenceship.

Inoltre, al fine di valutare la coerenza della normativa nazionale vigente con le disposizioni del Reg. 536/2014 e proporre eventuali aggiornamenti necessari, è stata organizzata una giornata di studio a livello nazionale in collaborazione con gli stakeholder, con la partecipazione attiva di tutte le parti istituzionali coinvolte nel sistema delle sperimentazioni cliniche.

E' stato infine processato il 100% degli DSUR (Development Safety Update Reports) pervenuti.

## Ispezioni GCP e GVP

Nell'arco del 2016 sono state effettuate nell'ambito della sperimentazione clinica 73 ispezioni di Good Clinical Practices (GCP), oltre a 12 ispezioni di Good Pharmacovigilance Practices (GVP) sui sistemi di farmacovigilanza,

andando ben oltre, nel complesso, al numero di ispezioni inizialmente programmato.

Inoltre, al fine di supportare la diffusione della cultura della qualità per i sistemi di farmacovigilanza, l'ispettorato GVP dell'AIFA in collaborazione con Farmindustria ha organizzato in data 15 novembre 2016 il primo “Simposio GVP AIFA sulle ispezioni di Farmacovigilanza” sulle ispezioni di Farmacovigilanza e le Good Pharmacovigilance Practices rivolto agli stakeholders del settore. Si è trattato di un importante momento di condivisione e confronto tra l'AIFA e chi opera nel settore dell'FV in cui trasferire le giuste conoscenze e buone pratiche sugli obblighi di FV e sugli aspetti regolatori di verifica su cui l'AIFA ha la competenza con l'obiettivo comune di armonizzare e migliorare l'aderenza alle disposizioni normative vigenti.

## Area 2 – Registrazione

### Valutazione ed Autorizzazione

L'attività svolta da AIFA nell'ambito della gestione delle richieste di autorizzazione presentate dalle Aziende farmaceutiche, sia per le nuove immissioni in commercio che per le variazioni di quelle già esistenti, è di fondamentale importanza nei rapporti tra AIFA e i suoi stakeholders.

In tale settore di attività appare confermato il trend di presentazione delle richieste di autorizzazione da parte delle Ditte, con particolare riguardo alle domande di nuove autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) ed alle richieste di variazione all'autorizzazione, di tipo I (modifiche minori) e di tipo II (modifiche maggiori). Per quanto riguarda il dato delle nuove AIC con procedura nazionale e di mutuo riconoscimento/decentrate, l'AIFA ha processato 519 richieste su 507 domande pervenute (è stato recuperato parte del pending). In merito alle variazioni, sono state lavorate e concluse tutte le 13.113 domande presentate di “modifiche minori” all'AIC e sono state lavorate e concluse 1.281 richieste su 1.221 domande presentate di “modifiche maggiori” (anche in questo caso è stato recuperato parte del pending)<sup>1</sup>.

In questo ambito molta attenzione viene riconosciuta alla Banca Dati Farmaci (BDF), attiva sul portale AIFA da novembre 2013. Si tratta della banca dati ufficiale predisposta da AIFA per la consultazione online, anche da parte di utenti esterni, dei dati relativi ai medicinali autorizzati/sospesi o revocati a livello nazionale. All'interno della BDF è possibile consultare i Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e i Fogli illustrativi (FI) dei medicinali autorizzati a livello nazionale. La BDF è collegata ad un workflow interno (Banca Dati Stampati – BDS) nel quale gli uffici preposti inseriscono gli stampati di nuovi medicinali autorizzati all'immissione in commercio e/o aggiornano quelli dei medicinali già autorizzati a seguito delle modifiche all'AIC con impatto sull'RCP e sui FI. Nel 2016, tutti gli stampati (RCP + FI) di nuova AIC e di variazione approvati, il cui provvedimento è stato pubblicato in G.U., sono stati autorizzati e pubblicati nella BDF. Il

<sup>1</sup> Si rappresenta che i dati riportati sulle domande di variazioni di tipo I e di tipo II sono un dato aggregato, ricavato dalla somma delle istanze presentate con procedura nazionale, di mutuo riconoscimento e decentrate, che tiene conto dei codici pratica delle richieste, fermo restando che molte di esse risultano essere *grouping o work sharing*, ovvero presentazioni molteplici in termini di modifiche e/o di AIC coinvolte. Molte domande di variazione all'AIC derivano da segnalazioni della Farmacovigilanza o del PRAC, a seguito di *referral*, e una cospicua parte di esse è relativa a modifiche stampati, a cui consegue l'aggiornamento, in tempo reale, della Banca Dati Farmaci di AIFA.



numero di stampati pubblicati sulla Banca Dati Farmaci risulta di 4.475 unità, ovvero la totalità di quelli approvati.

Con particolare riferimento ai procedimenti autorizzativi con IT - RMS, ovvero quei procedimenti nei quali l'Italia svolge il ruolo di Stato Membro di Riferimento (RMS), nell'anno 2016 sono stati acquisiti in totale 45 prodotti con Italia RMS e, sempre in tale ambito, sono state ricevute 393 domande di variazione tipo I e 46 domande di variazione di tipo II. Tutte le domande sono state prese in carico e processate nei tempi previsti dalla normativa europea.

Per quanto concerne i medicinali omeopatici attualmente in commercio in Italia, si precisa che tale categoria di medicinali gode di un'autorizzazione *ope legis* risalente all'entrata in vigore del D.Lgs. n. 185/1995. Il predetto decreto stabilì infatti, all'art. 7, che quei prodotti già in commercio in Italia alla data del 6 giugno 1995 e per i quali i responsabili dell'immissione in commercio avessero documentato al Ministero della Salute la presenza sul mercato, fossero per legge autorizzati, ai fini della commercializzazione, per un periodo transitorio. Tale periodo ha poi subito numerose proroghe legislative in vista della regolarizzazione mediante procedure di registrazione semplificata:

- il termine per la presentazione delle domande di rinnovo dei medicinali omeopatici attualmente in commercio ai sensi dell'art.20 del D.lgs. 219/2006, come modificato dalla L. 189/12, è il 30 giugno 2017;
- il termine delle disposizioni transitorie, in virtù delle quali tali prodotti sono tuttora in commercio, è stato fissato dalla L. 190/2014 al 31 dicembre 2018. Dopo tale data solo i prodotti omeopatici in possesso di numero di AIC, ottenuto con formale rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, potranno continuare ad essere commercializzati sul territorio italiano.

Nel 2016 risultano essere perventute 347 richieste di rinnovo, regolarmente presentate tramite il "Portale omeopatici". Al fine di far fronte all'elevato numero di pratiche da lavorare, l'AIFA ha ritenuto necessario provvedere all'arruolamento di personale dedicato, con la proposta di un nuovo Progetto omeopatici con durata triennale (2015 – 2018) denominato "Potenziamento delle risorse a disposizione dell'Ufficio Valutazione ed Autorizzazione a supporto del completamento delle procedure di rinnovo dei medicinali omeopatici in commercio *ope legis*". Tale progetto, acquisito anche il parere del Ministero della Salute, è stato approvato dal Consiglio di Amministrazione dell'Agenzia con delibera n. 12 del 30 aprile 2015 ed anche grazie alla sua attuazione tutte le domande sono state prese in carico ai fini della valutazione amministrativa e/o tecnico-scientifica del dossier di registrazione.

L'AIFA si occupa, inoltre, delle attività relative a tutti quei prodotti la cui materia prima è di natura biologica, ovvero derivante da sostanze umane, animali o da coltura cellulare (medicinali biologici). Complessivamente le domande di nuova autorizzazione, variazioni di tipo I e variazioni di tipo II entrate nell'anno 2016 sono risultate 1.456, tutte concluse o comunque in fase finale di valutazione.

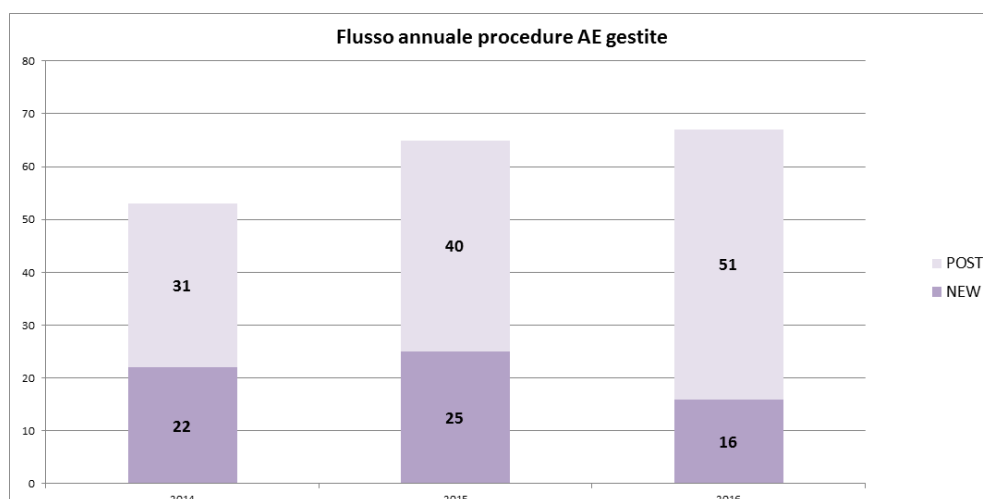
All'AIFA competono anche le attività relative al plasma e agli emoderivati. Negli ultimi anni l'AIFA - unitamente agli altri soggetti istituzionali preposti alla tutela della salute pubblica nell'ambito del sistema trasfusionale italiano e della produzione di emoderivati - ha conseguito, attraverso l'emanazione di norme ad

hoc, l'adeguamento del settore nazionale alla normativa europea al fine di garantire i livelli minimi di qualità e sicurezza nel processo di raccolta, lavorazione e produzione del plasma, nonché delle procedure di esportazione ed importazione dello stesso e dei suoi derivati. Nel corso del 2016 sono state gestite 197 istanze di importazione/esportazione dei prodotti del sangue (plasma e intermedi di produzione) a fronte delle 202 istanze pervenute. Complessivamente si rileva un andamento costante del numero di procedure rispetto al 2015.

### Assessment Europeo

Nel proseguire l'attività di promozione dell'Italia come Paese di riferimento nelle procedure autorizzative e di Scientific Advice EMA, nonché nello sviluppo del ruolo internazionale di AIFA, anche nel 2016 è stato complessivamente gestito un significativo numero di procedure EMA (nuovi farmaci, procedure post registrative di cui AIFA è (Co)-Rapporteur, commenti su procedure di cui AIFA non è (Co)-Rapporteur, Scientific Advice EMA, Peer Review, Pediatric Investigation Plans).

Nel corso del 2016 il numero di procedure centralizzate di cui l'Italia è (Co-)Rapporteur, gestite da AIFA è stato pari a 67 di cui 16 nuove e 51 post-autorizzative.



Come emerge dal grafico è stato realizzato un lieve aumento rispetto all'anno precedente.

Per quanto riguarda gli *Scientific Advice* (SA), nel corso del 2016 i membri italiani hanno agito come coordinators in 69 procedure, che sono state nel 12% dei casi parallel EMA/HTA advice e nel 3% Qualification Procedures.

Nel complesso nell'anno 2016 si è rilevato un sostanziale mantenimento del numero delle procedure centralizzate e delle procedure SAWP gestite rispetto all'anno precedente.

L'affinamento dei meccanismi di programmazione ha comunque permesso una migliore selezione delle procedure in relazione alla rilevanza strategica nel contesto nazionale e alle expertise interne all'Agenzia.

Nel corso del 2016 si è cercato di rafforzare il ruolo internazionale di AIFA anche attraverso la partecipazione attiva alle varie iniziative EMA finalizzate a migliorare l'accesso dei pazienti ai nuovi medicinali, in particolare per indicazioni terapeutiche rare e/o con bisogno terapeutico non soddisfatto.

Il coinvolgimento in attività ed iniziative strategiche EMA è perseguito con il fine di incidere sull'evoluzione e

sull'outcome delle stesse, in virtù delle evidenti ricadute anche sul piano nazionale in termini di una migliore tutela della salute pubblica.

### Area 3 - Vigilanza Post Marketing

#### Farmacovigilanza

In riferimento all'obiettivo di aumentare l'efficienza della rete di segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse, in continuazione con il lavoro svolto nel 2015 (consistente nel collaudo e nel rilascio della versione finale della Rete Nazionale di Farmacovigilanza con relativa fase pilota indirizzata solo ad alcune Regioni) tutte le Regioni sono state coinvolte e formate per l'utilizzo della piattaforma Vigifarmaco ed il sistema è ora regolarmente in uso in tutto il territorio nazionale. È stato garantito un positivo riscontro a tutti gli interventi necessari ad assicurare la risoluzione delle problematiche di interfaccia tra Vigifarmaco e la Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Per quanto riguarda i progetti Regionali di Farmacovigilanza finanziati con i fondi 2008-2009, come previsto dalle Convenzioni stipulate tra l'AIFA e le Regioni (Art. 5) nell'ambito dell'Accordo Stato - Regioni - Province Autonome del 28 ottobre 2010, sono state completate, quasi del tutto, le attività di monitoraggio dei progetti regionali e multiregionali. Sono stati pubblicati gli elenchi completi dei progetti regionali e multiregionali finanziati con i fondi 2010 e 2011 (Accordo Stato-Regioni del 26 settembre 2013) ed è stato siglato il nuovo accordo per l'utilizzo dei fondi relativi al triennio 2012-2014.

L'AIFA svolge inoltre un altro importante ruolo che si esplica nella valutazione del rapporto rischio/beneficio di medicinali o di classi di medicinali. In tale ambito, per quanto riguarda la valutazione della documentazione di sicurezza predisposta dai titolari AIC, come ad esempio PSURs (all'interno della procedura europea di Period Safety Update Single Assessment-PSUSA), rinnovi, materiali educazionali, RMP e PASS, è stata assegnata la priorità di valutazione alle procedure di cui l'Italia è responsabile. Ugualmente è stata attribuita priorità anche alle procedure di rinnovo di mutuo riconoscimento in cui l'Italia è lo stato di riferimento. Anche per quanto riguarda il rinnovo dei medicinali per i quali l'Italia è Concerned member State (CMS) è stato compiuto un lavoro di riallineamento per ridurre il tempo di adozione delle modifiche stabilite dal Reference member State (RMS). E' stata assegnata priorità elevata anche alla valutazione di RMP e materiali educazionali. Per quanto riguarda i rinnovi nazionali pregressi, sono state valutate le procedure per le quali sono emerse problematiche di sicurezza. Tutte le valutazioni di procedure in cui l'Italia è State Member di riferimento o leader a livello europeo sono state regolarmente espletate ed anche sui rinnovi in cui l'Italia è CMS è stato riscontrato un significativo miglioramento. Nella valutazione ed approvazione dei materiali educazionali non si riscontra alcun pending significativo. In generale le procedure pervenute nell'anno sono state evase. Nel complesso, nel corso dell'anno 2016 sono stati valutati 742 documenti di sicurezza con relativa predisposizione di assessment report (RMP, PSUSA, PASS, Rinnovi e Materiali educazionali).

Per quanto riguarda l'attività di gestione dei segnali e l'analisi dei dati contenuti nella Rete Nazionale di

Farmacovigilanza ed in EudraVigilance, organizzati secondo electronic Reactions Monitoring Reports (eRMR), sono stati analizzati, nel pieno rispetto dei tempi previsti a livello europeo, tutti gli eRMR ricevuti dall'EMA per le sostanze per le quali l'Italia è Lead Member State (LMS). L'attività è stata svolta in collaborazione con i Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV). Per quanto riguarda invece l'incremento dell'integrazione con le parti coinvolte nell'attività di signal detection e signal management sono state regolarmente eseguite le quattro riunioni pianificate nel 2016 con i Centri regionali di farmacovigilanza per l'analisi dei segnali di farmaci e vaccini.

Al fine di assicurare un attivo coinvolgimento dell'Italia nelle valutazioni di sicurezza a livello europeo, l'AIFA ha garantito la sua partecipazione a tutte e 31 le riunioni del Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), del CMDh, del Comitato farmaceutico e dello Standing Committee. Tutte le attività di valutazione assegnate all'Italia sono state svolte nel rispetto delle tempistiche previste a livello europeo e sono stati minimizzati eventuali ritardi.

In riferimento all'attività di formazione, il personale AIFA che si occupa di Farmacovigilanza ha partecipato, sia in qualità di discente che di docente/relatore, a vari corsi, congressi e master per un totale di 67 eventi formativi in accordo al piano di formazione stilato e alle risorse disponibili. Sono stati organizzati ed effettuati tutti i corsi programmati.

L'AIFA partecipa inoltre al progetto europeo SCOPE, volto a favorire la collaborazione tra gli Stati membri e lo sviluppo e la divulgazione di competenze e best practices a sostegno di un modello di farmacovigilanza per tutto il ciclo di vita del medicinale.

Infine l'AIFA ha assicurato la tempestiva ed accurata diffusione delle comunicazioni ricevute dall'EMA, ed è stata in grado di elaborare comunicazioni autonome quando necessarie.

### **Qualità dei Prodotti e Contraffazione**

Nel corso del 2016 le attività portate avanti in materia di contrasto alla produzione/distribuzione di farmaci illegali e/o falsificati hanno registrato un'intensificazione, unitamente alle collaborazioni realizzate con le forze di polizia (Carabinieri NAS, Guardia di Finanza ed altri Corpi dello Stato) e l'Agenzia delle Dogane e dei Monopoli.

Tali iniziative sono riconducibili a:

- l'adesione, anche nel 2016, all'operazione internazionale di contrasto al commercio di farmaci illegali e/o falsificati denominata PANGEA, concretizzatasi nell'intensificazione, presso le sedi doganali individuate, dei controlli sulle spedizioni di farmaci dirette in Italia, che hanno portato al sequestro di 80.000 unità di farmaco (tra compresse, capsule, fiale, ecc.), false o illegali, i cui campioni sono stati in alcuni casi inviati all'Istituto Superiore di Sanità per gli approfondimenti analitici;
- la gestione del Database furti, aggiornato sulla base delle segnalazioni pervenute attraverso l'indirizzo dedicato e che sono state complessivamente 108 nell'arco temporale in esame;
- la gestione di 53 segnalazioni relative a casi sospetti di falsificazione/importazione illegale;

- l'approfondimento di 52 pratiche e l'elaborazione di pareri/comunicazioni riguardanti le notifiche di importazione gestite attraverso il sistema NSIS.

In relazione alle iniziative di contrasto alla vendita on line illegale, nel 2016 è stata predisposta un'estesa attività di monitoraggio dei social network finalizzata all'individuazione di pagine dedite all'offerta e/o alla vendita di medicinali. Tale lavoro è stato realizzato definendo in collaborazione con le Agenzie regolatorie di Spagna, Regno Unito e Portogallo una lista ad hoc di farmaci e sostanze attive (tradotta in 4 lingue: italiano, inglese, spagnolo, portoghese) e individuando un'Agenzia specializzata in ricerche di IT Intelligence.

Le iniziative formative ed informative realizzate sulla tematica dei farmaci falsi/illegali sono state complessivamente 98, tra conferenze, corsi (anche via web), relazioni e articoli.

Per quanto riguarda la gestione delle segnalazioni sui medicinali carenti, è stata costantemente garantita l'attività di aggiornamento del registro dei medicinali carenti ([http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/elenco\\_medicinali\\_carenti\\_11.04.2017.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/elenco_medicinali_carenti_11.04.2017.pdf)) alimentato dai dati trasmessi dalle aziende titolari di AIC. Tale registro è stato implementato allo scopo di rendere disponibili in modo tempestivo le informazioni riguardanti stati di carenza che vengano a manifestarsi per ragioni produttive e/o regolatorie. Nel corso del 2016 sono stati effettuati complessivamente 51 aggiornamenti.

Sempre in materia di carenza di medicinali, l'AIFA ha rilasciato complessivamente oltre 2.300 autorizzazioni all'importazione di medicinali provenienti dall'estero allo scopo di assicurare la continuità terapeutica per i pazienti.

In riferimento al miglioramento degli strumenti di controllo post-marketing sui medicinali, relativamente al piano di campionamento annuale sono state gestite oltre 500 pratiche riconducibili ai campionamenti previsti nella determinazione AIFA, unitamente a quelli richiesti dall'EDQM per i farmaci autorizzati con procedura centralizzata.

Per quanto riguarda la gestione dei difetti di qualità, l'AIFA ha gestito e valutato oltre 700 segnalazioni garantendo il costante aggiornamento del relativo database.

Al contempo è stata garantita la costante partecipazione ai meeting ed alle riunioni internazionali di competenza (EDQM: CD-P-PH, PHO, PC, CMED e altre istituzioni come WHO, EMA, progetti europei etc.), garantendo inoltre partecipazione attiva a numerosi altri eventi extra-calendario.

### **Monitoraggio dell'informazione medico scientifica**

Nel 2016 è proseguita efficacemente anche l'attività di monitoraggio dell'informazione medico scientifica privata sui farmaci (IMS) rivolta agli operatori sanitari, espletata conformemente ai compiti di controllo e vigilanza sulla pubblicità dei medicinali previsti per l'Agenzia dal Titolo VIII del d.lgs. 219/2006.

Per la vigilanza IMS sul materiale promozionale destinato agli operatori sanitari, l'Agenzia si avvale di un'applicazione informatica dedicata (Sistema Informatizzato per il Monitoraggio del materiale Promozionale, cd. SIMPLE) completamente sviluppata in modo autonomo ed originale al proprio interno, che fornisce informazioni sulle pratiche entrate/lavorate ed i cui dati sono, inoltre, incrociati con quelli del protocollo AIFA

e della Banca Dati Tecnica del Farmaco (BDTF). Nel corso dell'intero anno 2016, le 11.408 pratiche pervenute sono state lavorate nella quasi totalità dei casi.

Inoltre tutte le 5 verifiche post-segnalazione (VPS), verifiche a seguito di segnalazione esterna sono state effettuate.

Sempre con riferimento all'informazione medio scientifica, l'AIFA ha implementato un servizio di domanda/risposta relativamente agli aspetti scientifici ed all'efficacia, alla sicurezza, alla normativa e alla disponibilità dei farmaci in Italia, allo scopo di favorire il corretto uso e l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci. Questo servizio è destinato non soltanto agli operatori del settore - operatori sanitari, Assessorati alla Salute, ASL, strutture sanitarie, associazioni, autorità, Centri di informazione di altre Agenzie regolatorie etc. - ma anche ai pazienti/cittadini.

Il servizio prevede l'elaborazione di risposte ai quesiti di posta elettronica e telefonici inoltrati anche da altre strutture dell'Agenzia. Nel corso dell'anno l'AIFA ha provveduto a rispondere ad oltre 3.267 quesiti scritti e telefonici.

Inoltre, per fornire strumenti tesi ad una corretta ed equilibrata informazione medico scientifica rivolta agli operatori sanitari, l'AIFA ha provveduto alla redazione di un documento programmatico per la realizzazione di una Linea Guida ai sensi dell'Art 119 D.Lgs. 219/06.

Infine l'AIFA, al fine di garantire, secondo quanto previsto dalla norma, una omogenea ed uniforme modalità di presentazione del materiale promozionale da parte delle Aziende, ha reso disponibile sul proprio sito un modulo progettato e realizzato in modo da contenere tutte le informazioni necessarie alla tracciatura del materiale promozionale nel sistema interno. Il modulo è stato verificato e collaudato dal punto di vista informatico per garantirne la perfetta fruizione da parte dell'utente ed è stato reso disponibile come parte integrante della Determina n. 702/2016, pubblicata sul portale il 23 giugno 2016.

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

### **Sistema di HTA**

Al fine di garantire la verifica del rispetto dei tetti programmati della spesa farmaceutica, l'AIFA ha il compito di attribuire alle aziende farmaceutiche (per singolo titolare di AIC) i rispettivi budget di spesa .

La norma prevede che “qualora AIFA abbia verificato lo sfondamento di uno o entrambi i tetti della spesa farmaceutica a livello nazionale , la stessa Agenzia attivi i necessari procedimenti di ripiano. A causa di numerose problematiche connesse proprio al sistema di adozione del ripiano e del connesso sistema di attribuzione del budget degli anni precedenti, non si è potuto dar corso all'attribuzione del ripiano della sfondamento del tetto della spesa farmaceutica 2013-2015, necessario presupposto per la successiva attribuzione dei budget 2016. Al fine di superare le criticità di bilancio derivanti dal mancato recupero degli importi di spesa eccedenti i tetti della spesa farmaceutica 2013-2015 , a livello nazionale è intervenuto il

Decreto Legge 24 giugno 2016, n. 113, convertito, con modificazioni, dalla Legge 7 agosto 2016, n. 160, il cui art. 21 dispone “Misure di governo della spesa farmaceutica e di efficientamento dell’azione dell’Agenzia italiana del farmaco”.

L’AIFA, in applicazione di quanto disposto all’art.21, commi 2 e 10, del citato D.L.113/2016 ha così proceduto nell’adozione delle attività inerenti il ripiano provvisorio degli sfondamenti dei tetti di spesa farmaceutica per gli anni 2013, 2014 e 2015.

Per contribuire all’obiettivo strategico dell’adozione di un sistema di valutazione di HTA condiviso e trasparente, l’AIFA nel corso dell’anno 2016 ha dato avvio ad un percorso di produzione di HTA report. L’obiettivo degli HTA report è quello di pubblicare, in ossequio al principio di trasparenza, una serie di informazioni tecniche specifiche del processo di ammissione alla rimborsabilità di un medicinale da parte di AIFA e della relativa negoziazione del prezzo. Gli HTA report devono consentire agli stakeholders di comprendere i criteri e le motivazioni che sono alla base del percorso decisionale, oltre ai relativi contenuti istruttori della decisione stessa. A tale scopo la struttura degli HTA report è stata definita tenendo in considerazione la struttura del dossier di richiesta del prezzo e della rimborsabilità, utilizzato dalle aziende farmaceutiche per richiedere la classificazione del proprio medicinale a carico del SSN.

Un grande impulso è stato anche assicurato al monitoraggio dei Managed Entry Scheme. Nel periodo oggetto di valutazione tale attività ha avuto una dedicata assegnazione di risorse che ha permesso il conseguimento di importanti risultati. L’attività di verifica tecnico-scientifica ed economica dei registri di monitoraggio AIFA è stata oggetto di una sua sistematizzazione ed integrazione nelle attività dell’Agenzia. Le analisi vengono sviluppate sulla base di richieste specifiche di supporto all’attività regolatoria di prezzo e rimborso delle Commissioni AIFA. Le richieste pervenute sono finalizzate prevalentemente alla ricontrattazione delle condizioni di rimborsabilità di medicinali soggetti a monitoraggio tramite registri AIFA. Il numero di registri analizzati nel 2016 è pari a 15, ben oltre le iniziali aspettative.

Nel corso del 2016 è stata inoltre realizzata l’attività di finalizzazione del nuovo dossier di prezzo e rimborsabilità di un farmaco. Il dossier, composto di 19 fascicoli elaborati per ciascuna tipologia negoziale, è stato sottoposto ad ulteriori revisioni per recepire integrazioni e verifiche sul piano scientifico da parte del contesto accademico. Successivamente l’AIFA, nel corso della riunione tenuta in data 30 giugno 2016 con le associazioni di categoria dei produttori farmaceutici, ha presentato il dossier finale consegnando alle associazioni tutta la documentazione, completa della linea guida per la sua compilazione, per una loro condivisione.

Infine in relazione all’obiettivo di sviluppare ed implementare le procedure informatiche in tema HTA, l’AIFA ha realizzato il perfezionamento del sistema di negoziazione online e della relativa reportistica. Il sistema di “Negoziazione Prezzi e Rimborso” consente alle Aziende Farmaceutiche di verificare in tempo reale le fasi di avanzamento delle proprie domande. Nell’anno 2016 è stato avviato e sviluppato l’aggiornamento degli status sul sistema “Negoziazione Prezzi e Rimborso”; tale attività ha portato alla modifica e all’inclusione di una nuova nomenclatura che consente all’Azienda di avere una chiara visione della fase del procedimento

amministrativo raggiunto dal proprio medicinale, al fine di migliorare la trasparenza dell'Agenzia nei confronti delle aziende farmaceutiche.

### **Osservatorio Medico scientifico (OsMed)**

Per quanto riguarda l'Osservatorio Medico scientifico, sono stati redatti i 2 documenti programmati:

- Rapporto OsMed gennaio-settembre 2015 pubblicato a gennaio 2016;
- Rapporto OsMed annuale 2015 pubblicato a giugno 2016.

In apposita sezione del rapporto OsMed sono stati inseriti indicatori sull'uso dei farmaci per alcune categorie terapeutiche di particolare rilevanza. Rispetto a questi indicatori è stato calcolato l'impatto della spesa farmaceutica che può essere in avanzo o disavanzo a fronte dell'appropriatezza prescrittiva.

È stata inoltre pubblicata la versione in inglese del Rapporto OsMed, come estratto del rapporto annuale sull'andamento della spesa farmaceutica e dei relativi consumi.

In merito al monitoraggio delle delibere regionali in materia di politica farmaceutica, con particolare riferimento alle Regioni soggette a piano di rientro, attraverso il sistema di gestione documentale "DocsPA.0" nell'ambito della piattaforma SIVEAS, l'Agenzia ha emesso la valutazione ed il relativo parere sul 100% degli atti pervenuti. Il medesimo risultato è stato raggiunto nell'ambito del monitoraggio dei questionari sugli adempimenti LEA presentati dalle Regioni.

Sono state elaborate le 10 relazioni previste per il "Monitoraggio della spesa farmaceutica nazionale e regionale", successivamente trasmesse ai Ministeri Vigilanti e alla Conferenza Stato-Regioni, ed è stata inoltre garantita la pubblicazione sul sito istituzionale dell'Agenzia di 8 aggiornamenti della "Lista farmaci di classe A e H - per consentire a tutti gli Operatori la prescrizione per principio attivo" - e dell'elenco dei farmaci orfani di Classe A e H.

Infine è stato curato l'aggiornamento e la manutenzione della Banca Dati del farmaco tramite la ricerca delle pubblicazioni in Gazzetta Ufficiale di tutte le AIC che hanno subito variazioni, in particolare quelle per variazione di prezzo e classificazione e quelle per modifiche di tipo I e II.

### **Registri di monitoraggio**

I Registri AIFA sono strumenti telematici per il monitoraggio e la verifica dell'appropriatezza prescrittiva dei farmaci interessati, per la gestione ed applicazione degli accordi di rimborso condizionato correlati.

Scopo non secondario dei Registri di monitoraggio è fornire i dati per analisi approfondite sull'appropriatezza d'uso dei medicinali coinvolti, sulla loro efficacia nel contesto della pratica clinica quotidiana e sull'esito economico degli accordi negoziali utilizzando le metodologie proprie dell'Health Technology Assessment. Le analisi dei dati dei farmaci sottoposti a Registro sono rivolte alla valutazione dell'efficacia del farmaco e all'eventuale aggiornamento dei parametri di eleggibilità, di prezzo e di fascia di rimborsabilità, a supporto delle decisioni delle Commissioni AIFA.

L'intento dell'Agenzia è quello di garantire una migliore fruibilità dei Registri da parte delle Regioni e degli



operatori sanitari e di valorizzare il loro ruolo di importante strumento di governo della spesa farmaceutica a carico del SSN, consentendo di verificare il reale utilizzo dei farmaci sottoposti a monitoraggio e di restituire dati relativi all'efficacia dei farmaci stessi.

Nel 2016 l'Agenzia ha realizzato un totale di 42 produzioni di schede di monitoraggio e 21 collaudi di registri. Nel corso dell'anno sono stati inoltre messi a punto, collaudati e messi in produzione 12 procedure di gestione dei rimborsi condizionati (MEAs).

## Area 5 - Ispezioni e certificazioni

### Autorizzazione Officine

Per quanto concerne l'attività di rilascio delle autorizzazioni o modifiche richieste per le officine di produzione di specialità medicinali, nel 2016 l'AIFA ha evaso:

- oltre l'80% delle pratiche di autorizzazione alla produzione medicinali pervenute nel corso del 2016;
- l'80% delle pratiche di autorizzazione alla produzione di materie prime;
- il 72% delle pratiche di autorizzazione alla produzione di gas medicinali;
- il 100% delle pratiche amministrative di autorizzazione al cambio di ragione sociale o di titolarità.

I risultati sono in linea con quanto programmato.

Nel corso del 2016 l'AIFA ha portato a termine il percorso di formazione specialistica triennale avviato nel 2014, per un team di 5 ispettori esperti, nella produzione di sostanze attive e di medicinali biologici/biotecnologici e anticorpi monoclonali. Inoltre sono state condotte 9 ispezioni presso officine produttrici di sostanze attive o medicinali biologi/biotecnologici (anticorpi monoclonali) con relativa lavorazione dei follow-up.

Sempre nel corso del 2016 è terminato anche il percorso di formazione specialistica avviato nel 2014, per un team di 2 ispettori esperti sui medicinali per le terapie avanzate e sono state condotte 2 ispezioni.

L'Agenzia ha, inoltre, proseguito l'attività di collaborazione ai programmi internazionali di ispezioni in Paesi extra-UE/UE, conducendo 19 ispezioni internazionali (in particolare: 4 in Cina, 1 in Giappone, 4 in India, 2 in Brasile, 1 in Romania, 1 nella Repubblica Coreana, 2 in Corea del sud, 2 in Marocco ed 2 negli Stati Uniti), svolte anche nell'ambito della collaborazione con EDQM ed EMA.

Per assicurare l'equivalenza del Sistema Ispettivo italiano rispetto ai Paesi UE ed extra-Ue ed incrementare i tassi di copertura dell'attività di controllo, si è concluso il processo iniziato nel 2015 volto ad inserire nel nuovo sistema workflow tutte le determinazioni autorizzative per le officine italiane nel nuovo format europeo. Il nuovo sistema workflow consente l'adeguamento delle determinazioni autorizzative e registrative e dei relativi Certificati GMP al format europeo API\_REG e la contemporanea trasmissione delle informazioni alla Banca dati EUDRA-GMP.

Nel 2016 è stato raggiunto l'obiettivo dell'aggiornamento del "workflow materie prime". L'inserimento delle autocertificazioni nel sistema operativo ha consentito la mappatura completa di tutte le sostanze attive

importate in Italia in accordo a quanto indicato dalla Direttiva 2011/62/UE. E' stata pertanto creata una Banca Dati contenente tutte le informazioni relative alle importazioni di sostanze attive effettuate in territorio nazionale sia dai produttori di sostanze attive che dai produttori di medicinali con evidente tracciabilità di tutti i siti di importazione di sostanze attive.

È stato inoltre garantito l'aggiornamento ed il consolidamento del sistema di qualità dell'Ufficio Autorizzazioni Officine mediante la stesura della POS n. 396 relativa alla autorizzazione alla produzione di medicinali per terapie avanzate con la successiva pubblicazione sul sito istituzionale e con la conseguente messa in linea con il sistema operativo Workflow "Medicinali".

L'AIFA ha anche elaborato, mediante apposita determinazione, la revisione delle modifiche «non essenziali» delle officine di produzione e di importazione di medicinali e di sostanze attive. Tale revisione ha avuto lo scopo di fornire un unico riferimento normativo su una materia disciplinata da diverse disposizioni susseguitesesi nel tempo ed ha permesso di definire con maggiore chiarezza i requisiti delle modifiche «non essenziali», recependo, ove possibile, le osservazioni ricevute dalle Associazioni interessate.

Infine sono state valutate tutte le domande pervenute alla casella di posta elettronica [infouao@aifa.gov.it](mailto:infouao@aifa.gov.it) ed elaborate in un unico documento di domande e risposte destinato alla pubblicazione sul sito istituzionale nel preciso intento di incrementare la trasparenza e la comunicazione con gli utenti.

### **Ispezioni Materie Prime (API)**

Al fine di consolidare il sistema di Qualità secondo lo standard del PIC/S e secondo la "Compilation of Community Procedures" dell'EMA, l'AIFA si è adoperata per il mantenimento e l'aggiornamento del sistema di qualità revisionando le procedure operative standard relative alla performance ispettiva ed ai certificati GMP.

Il programma ispettivo 2016 è risultato in linea con gli anni precedenti, sono state effettuate 68 ispezioni di revisione generale periodica di officine di produzione/importazione di sostanze attive, garantendo anche le ulteriori ispezioni richieste a seguito di registrazione di nuove sostanze attive, nuovi siti di produzione o modifiche essenziali.

In linea con quanto previsto dal D. Lgs.17/2014 si deve assegnare ad ogni officina ispezionata per revisione generale una valutazione di rischio, ai fini della frequenza di re-ispezione successiva. Questo consente di implementare quanto previsto dal D. Lgs. 17/2014 ed emettere un certificato GMP la cui validità è basata sulla frequenza di re-ispezione stabilita, pertanto si è proceduto ad elaborare 42 mappature che hanno consentito di assegnare una frequenza di re-ispezione basata sul rischio.

Il programma ispettivo si è svolto regolarmente ed è cresciuto rispetto a quanto programmato ad inizio anno in considerazione delle richieste pervenute.

Le ispezioni di revisione generale di officine di produzione primaria di gas medicinali, programmate per il 2016 sono state effettuate (13 ispezioni), il programma ispettivo è pertanto risultato in linea con le attese. Inoltre, sono state effettuate, entro i 60 giorni previsti dalla normativa, tutte le ispezioni richieste internamente ai fini della registrazione/autorizzazione di nuove sostanze attive.

Infine, per quanto riguarda l'obiettivo di incrementare la presenza dell'AIFA nelle ispezioni di officine di produzione extra-EU organizzate nell'ambito del programma ispettivo dell'EDQM e dell'EMA, i risultati sono andati ben oltre le aspettative previste: 21 ispezioni in paesi extra-EU (India, Cina, Giappone, Brasile, Corea del Sud e USA), di cui 6 effettuate nell'ambito del programma ispettivo dell'EDQM, 5 nell'ambito del programma ispettivo AIFA, 9 richieste dall'EMA ed 1 appartenente al programma ispettivo OMS.

### **Attività Ispettive GMP**

Nell'ambito delle attività Ispettive GMP (Good Manufacturing Practises), uno dei fattori fondamentali del sistema di qualità europeo è l'elevato livello di competenza degli ispettori delle Autorità Regolatorie europee. Per mantenere ed accrescere la loro professionalità, l'AIFA ha previsto training formativi continui e specifici garantendo l'indispensabile aggiornamento circa l'innovazione tecnologica e le modifiche regolatorie.

Inoltre, al fine di garantire l'aggiornamento ed il consolidamento del sistema di qualità delle attività Ispettive GMP (Good Manufacturing Practises) nel suo complesso, sono state emesse 2 nuove procedure standard, di cui una relativa all'emissione dei certificati GMP per officine di medicinali situate in Paesi Terzi e l'altra concernente gli atti finali dell'ispezione GMP, ed è stata inoltre assicurata un'adeguata revisione di quelle già esistenti.

Per migliorare la visibilità ed autorevolezza dell'AIFA nel contesto internazionale attraverso le ispezioni e la partecipazione a network internazionali, l'Agenzia ha effettuato entro i tempi previsti, tutte le ispezioni internazionali richieste.

L'AIFA esegue inoltre attività di trainership per l'ispettorato maltese. Nel corso del 2016 sono state effettuate in totale 4 ispezioni con osservatori dell'ispettorato maltese sulla base di specifici accordi di trainership.

Sempre nell'ambito della collaborazione fra istituzioni, sono state eseguite nel 2016 numerose ispezioni congiunte con i carabinieri del NAS, ad officine di produzione secondaria di gas medicinali, ai fini della loro formazione e del loro aggiornamento pratico.

Per quanto riguarda le ispezioni di revisione generale, sulla base della nuova procedura di programmazione delle ispezioni secondo la valutazione del rischio, il programma ispettivo del 2016 riporta, per ciascun sito produttivo, un intervallo di tempo in cui effettuare la re-ispezione, il che consente una maggiore flessibilità ed un migliore utilizzo delle risorse. Dal confronto tra le ispezioni effettuate rispetto a quelle programmate emerge che sono state eseguite tutte le ispezioni con data di scadenza entro il 2016, anticipando anche alcune ispezioni di revisione generale con scadenza minima nel 2017.

È stato inoltre garantito, entro i tempi previsti, il necessario supporto richiesto nell'ambito della conduzione di ispezioni di gas medicinali e di ispezioni di attivazioni ed estensione.

Per maggiori informazioni riferibili all'illustrazione dello scenario istituzionale e socio-economico entro il quale l'AIFA ha effettivamente operato nell'anno di riferimento, dei vincoli finanziari e normativi intervenuti, degli interventi organizzativi effettuati e per ciò che concerne le motivazioni delle principali variazioni dell'anno in termini di risorse, strategie e azioni, si rimanda alla Relazione sulla gestione allegata al Bilancio d'esercizio 2016.

Roma, 20 aprile 2017

Il Direttore Generale

Mario Melazzini