



## La farmacovigilanza alla luce della nuova legislazione: implementazione a livello nazionale

Alessandra Baldinelli, Fernanda Ferrazin, Luca Pani

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Ufficio di Farmacovigilanza, Roma

### PAROLE CHIAVE

Pharmacovigilance  
legislation  
Regulation EU  
No 1235/2010  
Directive 2010/84/EU  
Implementing measures

### Abstract

**Contest:** The introduction of the new pharmacovigilance legislation in July of this year will be the biggest change to medicines legislation since the creation of the current European system in 1995. Based on the *European Commission* (CE) impact assessment, the new legislation promises between 591 and 5910 lives saved per year across the *European Union* (EU) and a savings to society of €237 Million/year and €2.4 Billion/year.

**Objectives:** Title IX of 219/2006 has been completely replaced and rewritten. Was prepared a first draft of the new Decree that rewrites Article 2 which describes the amendments to the decree in force. The draft of Legislative Decree transposing Directive will be proposed by AIFA, together with Ministry of Health, to the Department of Community Policies of the Presidency of the Council of Ministers.

**Methods:** In this review, the text agreed between the European Parliament and Council is examined and compared with the pharmacovigilance legislative framework currently in force (DL 219/2006) to understand how the current system of pharmacovigilance will change in Italy.

**Results:** The most important and innovative changes that the transposition of the directive will bring to the Italian system of pharmacovigilance is the new definition of *Adverse Drug Reaction*, that now includes, as well as effects at normal doses, the medication errors that result in an ADR, the uses outside the terms of the marketing authorization including the misuse and abuse of the medicinal product. For the first time, companies can be made legally liable to carry out *Post-Authorization Safety Studies* and *Post-Authorization Efficacy Studies*. A *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* based at the EMA will be set up, which will be responsible for all matters related to pharmacovigilance at an EU level.

**Conclusions:** The new Regulation (No 1235/2010) and Directive (2010/84/EU) on Pharmacovigilance set out clear tasks and responsibilities for all parties involved in the EU pharmacovigilance system (Member States, marketing authorization holders and the *European Medicines Agency*), improve decision-making procedures and use resources more efficiently, manage risk proactively and proportionately, avoiding unnecessary administrative burden and providing for a stronger link between safety assessments and regulatory action, involve stakeholders in pharmacovigilance, including through direct patient reporting of suspected Adverse Drug Reactions, strengthen communication and transparency on medicine safety, ensure the proactive and proportionate collection of high quality data.

### Introduzione

La farmacovigilanza è la scienza che monitora la sicurezza dei medicinali e le azioni volte a ridurre i rischi e ad aumentare i benefici dei medicinali.

La farmacovigilanza comprende la raccolta e la gestione dei dati sulla sicurezza dei

Corrispondenza: Alessandra Baldinelli, e-mail: alebaldinelli@tiscali.it

medicinali; lo studio di questi dati permette di generare dei 'segnali' (ogni nuovo problema sulla sicurezza potenzialmente correlato all'assunzione di un medicinale). La valutazione di questi segnali è indispensabile per prendere decisioni in merito a questioni di sicurezza e quindi di agire per proteggere la salute pubblica.

L'attuale sistema di farmacovigilanza europeo è complesso e non perfettamente efficiente, vi è una potenziale possibilità di generare confusione per mancanza di ruoli e responsabilità ben definite. Ciò è particolarmente vero oggi con l'introduzione di medicinali nuovi che utilizzano processi produttivi innovativi e che possono essere autorizzati anche con procedure accelerate. Inoltre, con la globalizzazione del mercato farmaceutico, i medicinali spesso entrano in commercio simultaneamente in più Paesi, con il risultato che in brevissimo tempo un gran numero di pazienti vengono esposti a potenziali rischi.

La nostra società sta cambiando e con essa anche le aspettative dei cittadini europei. Vi è la necessità di assicurare che il sistema di farmacovigilanza sia robusto e trasparente; abbiamo quindi bisogno di un coinvolgimento maggiore di tutte le categorie coinvolte nella farmacovigilanza, compresi i professionisti sanitari ed i pazienti.

Anche se si è evoluto nel tempo, l'attuale sistema di farmacovigilanza in Europa è ormai da troppi anni fermo ed ora è il momento giusto per migliorarlo.

La nuova normativa è il risultato di alcune proposte di legge in materia di farmacovigilanza che la Commissione Europea (CE) ha presentato nel dicembre 2008, allo scopo di rafforzare e razionalizzare l'attuale sistema per il monitoraggio della sicurezza dei medicinali all'interno del mercato europeo.

In seguito all'approvazione da parte del Consiglio e del Parlamento europeo, la nuova normativa sulla farmacovigilanza è stata pubblicata il 31 dicembre 2010 nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea (UE). La maggior parte delle disposizioni entrano in vigore nei 18 mesi successivi alla pubblicazione (2 luglio 2012 per il regolamento e 21 luglio 2012 per la direttiva).

- **Regolamento (EU) No 1235/2010** del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2010, che modifica, per quanto riguarda la farmacovigilanza dei medicinali per uso umano, il regolamento CE n. 726/2004 che stabilisce le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce un'agenzia europea dei medicinali, e il regolamento CE n. 1394/2007 sui medicinali per terapie avanzate [1].
- **Direttiva 2010/84/EU** del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2010, che modifica, per quanto riguarda la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano [2].

Attualmente, le linee guida dettagliate, le definizioni, le norme e le informazioni riguardanti l'esecuzione precisa delle procedure relative alla farmacovigilanza si trovano in una serie di documenti guida tra cui il Volume 9A e le linee guida relative alla farmacovigilanza *International Conference on Harmonization (ICH) E2* [3].

Il Volume 9A viene completamente sostituito dalla nuova normativa.

Il nuovo regolamento e la nuova direttiva sulla farmacovigilanza definiscono chiaramente i ruoli e le responsabilità per tutte le parti coinvolte nel sistema di farmacovigilanza all'interno dell'EU (Stati membri, titolari di autorizzazione all'immissione in commercio e l'Agenzia europea per i medicinali), migliorano le procedure decisionali e tendono ad un utilizzo più efficiente delle risorse, gestiscono il rischio in modo proattivo e proporzionale, evitano inutili oneri amministrativi e creano un legame sempre più forte tra valutazioni di sicurezza e azioni regolatorie. Si punta ad un coinvolgimento maggiore delle parti interessate nella farmacovigilanza, anche attraverso la segnalazione diretta del paziente, rafforzando comunicazione e trasparenza in materia di sicurezza dei medicinali, garantendo altresì la raccolta di dati di alta qualità.

La necessità di sviluppare una nuova normativa è dettata da alcune evidenze: si stima che il 5% di tutti i ricoveri ospedalieri siano causati da ADR, le quali sono la 5a causa di morte in ospedale. Si stimano inoltre 197.000 morti ogni anno nell'UE causati da ADR, e il costo per la società nell'UE è pari a 79 miliardi di euro [4].

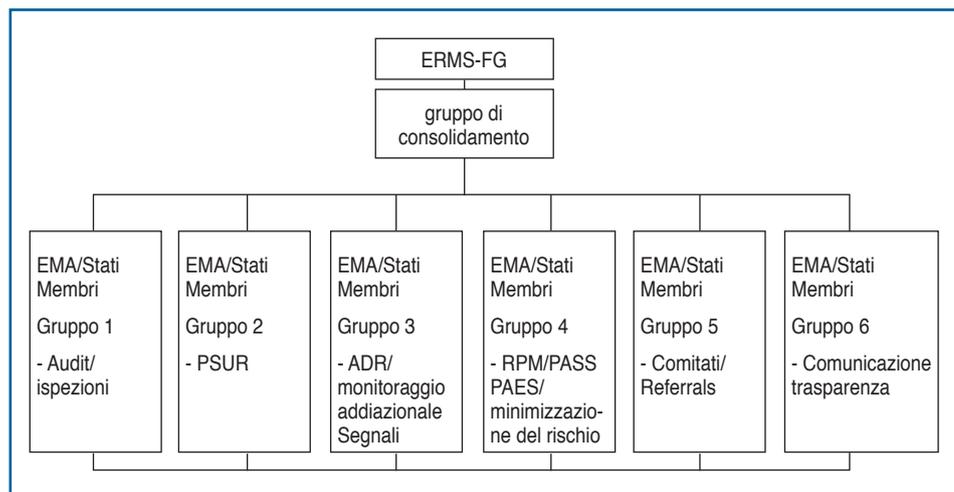
Partendo da una valutazione della CE, la nuova legislazione promette tra 591 e 5910 vite salvate ogni anno in tutta l'UE e un risparmio per la società compreso tra € 237 milioni/anno e € 2,4 miliardi / anno [5].

### Implementazione della nuova legislazione

Gli Stati membri stanno elaborando un documento che descriva come procedere all'implementazione della nuova legislazione. Inoltre, l'*European Medicine Agency* (EMA) ha pubblicato una checklist di implementazione per descrivere la pianificazione e l'attuazione della nuova normativa fino alla fine del 2012.

L'EMA ha creato, per facilitare il recepimento, un '*project implementation governance structure*' (**Figura 1**). Questo comprende sei *Project Teams*, dei *Sub-Project Teams* presso l'EMA e tre Comitati di controllo composti da personale dell'EMA, da membri del Comitato, da rappresentanti degli Stati Membri e della Commissione europea.

**Figura 1**  
Struttura di Governance  
per le attività EMA



È stato creato un comitato di supervisione per questo progetto, composto dalla Commissione Europea, dall'EMA e dagli Stati membri. L'attuale *European Risk Management Strategy Facilitation Group* (ERMS-FG) (presieduto dall'*Heads of Medicines Agencies* [HMA] con il coinvolgimento della Comunità Europea, dell'EMA e del *Pharmacovigilance Working Party* [PhVWP]) agirà come comitato di supervisione del progetto, ma con un'adesione più larga che comprende anche rappresentanti del *Committee for Medicinal Products in Human use* (CHMP) e del *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures human* [CMD(h)]. Il ruolo dell' ERMS-FG nel contesto della preparazione per l'attuazione della nuova normativa in materia di farmacovigilanza è quello di sovrintendere e monitorare le diverse fasi del recepimento. Il ERMS-FG è integrato con sei *Project Teams* (EMA/Stati membri) che coprono i differenti settori della nuova normativa. Per quanto riguarda la composizione di questi team, verrà determinata da gruppi già esistenti (come il CHMP, Gruppi del PhVWP, il CMD(h), il *Pharmacovigilance Inspectors Working Group* (IWG PhV), e arricchito con le competenze professionali, quando richieste, provenienti da altri forum (come il gruppo di lavoro di EudraVigilance).

Dal luglio 2012 il PhVWP è sostituito dal *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC).

Nel settembre 2011 la Commissione Europea ha pubblicato un documento per le pubbliche consultazioni riguardante le misure di attuazione per lo svolgimento di attività connesse alla farmacovigilanza.

Il documento fornisce i dettagli tecnici che l'EMA, le autorità regolatorie nazionali degli Stati Membri dell'UE e i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovranno applicare in sede di attuazione della nuova normativa, tra cui:

- Fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza *Pharmacovigilance System Master File* (PSMF);
- sistema di qualità per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza;

- uso di una terminologia concordata a livello internazionale e di formati standard;
- monitoraggio dei dati nel database di EudraVigilance;
- trasmissione elettronica delle sospette reazioni avverse;
- *Periodic safety update report* (PSUR) e *Risk Management Plan* (RMP) elettronici;
- studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione (PASS).

L'EMA ed i rappresentanti degli Stati Membri hanno fornito le competenze tecniche per la preparazione di questo documento [6].

## Scopo

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di capire come l'attuazione della nuova direttiva cambierà lo stato attuale della farmacovigilanza italiana, ed in particolare in che modo cambieranno i ruoli e le responsabilità di tutte le parti coinvolte. Per preparare la prima bozza di decreto tutti gli uffici dell'AIFA hanno partecipato a riunioni interne, organizzate dall'Ufficio di farmacovigilanza, riunioni che hanno permesso di capire l'impatto della nuova normativa nelle diverse aree di applicazione.

## Metodi

Il testo concordato tra il Parlamento Europeo e il Consiglio Europeo è stato esaminato e confrontato con il quadro legislativo attualmente in vigore in Italia (DL 219/2006) per capire come cambieranno le attività relative alla farmacovigilanza all'interno dell'AIFA. La Direttiva 2001/83/CE del Parlamento e del Consiglio Europeo, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano è stata recepita in Italia con il decreto legislativo 24 aprile, 2006, n. 219 [7].

In una prima fase è stato necessario confrontare la Direttiva 2001/83/CE con il DL 219/2006 per capire come e dove le norme europee siano state recepite nella legislazione italiana; per semplificare il lavoro successivo è stata predisposta una tabella di concordanza (**Tabella 1**) che correla gli articoli nella direttiva 2010/84/CE (che hanno la stessa numerazione 2001/83/CE), con gli articoli del DL 219/2006 (che a sua volta ha la stessa numerazione del nuovo DL).

**Tabella 1** Tavola di concordanza (i “paragrafi” delle direttive ed i “commi” dei decreti hanno un ruolo invertito).

Direttiva 2010/84/UE (tra parentesi 2001/83/CE)	D.Lgs (tra parentesi 219/2006)
<b>Articolo 1</b>	<b>Articolo 2</b>
	Comma 1 decreto, indipendente da direttiva
Paragrafo 1 (art. 1)	Comma 2 (art. 1)
a) (punto 11)	A) (lettera l)
b) (punto 14)	B) (lettera o)
c) (punto 15)	C) (lettera p)
	D) indipendente da direttiva
d) (punti 28 ter, quater, quinquies, sexies)	E) (lettera hh bis, ter, quater, quinquies)
	Comma 3 decreto, indipendente da direttiva
Paragrafo 2 (art. 8)	Comma 4 (art. 8)
a) (lettera i bis)	A) (lettera m)
b) (lettera i bis bis)	B) (lettera m bis)
c) (lettera l)	C) (lettera q)
d) (lettera n)	D) (lettera s)
e)	Comma 5 (comma 4 dell'art. 8 diventa superfluo)
e)	Comma 6
(art. 10.1)	(art. 10, commi da 1 a 4)
(art. 10 bis)	(art. 11)
(art. 10 ter)	(art. 12)
(art. 10 quater)	(art. 13)
Paragrafo 3 (art. 11)	Comma 7 (art. 14.1 – All. 2)
(art. 12)	(art. 15)
(art. 14)	(art. 16)
(art. 16 bis)	(art. 21)

Segue

Continua

<b>Direttiva 2010/84/UE (tra parentesi 2001/83/CE)</b>	<b>D.Lgs (tra parentesi 219/2006)</b>
<b>Articolo 1</b>	<b>Articolo 2</b>
Paragrafo 4 (art. 16 octies. 1) (art. 17)	Comma 8 (art. 27.1) (art. 29)
Paragrafo 5 non applicabile	
Paragrafo 6 non applicabile	
(artt. 19-20)	(art. 30, comma 1)
(art. 20)	(art. 30, comma 2)
Paragrafo 7 (art. 21.3)	Comma 9 (art. 31.3)
Paragrafo 7 (art. 21.4)	Comma 10 (art. 32)
Paragrafo 8 (art. 21 bis)	Comma 11 (art. 32 bis)
Paragrafo 9 (art. 22)	Comma 12 (art. 33)
Paragrafo 10 (artt. 22 bis, ter, quater)	Comma 13 (art. 33 bis, ter, quater)
Paragrafo 11 (art. 23)	Comma 14 (art. 34)
Paragrafo 12 (art. 24) (art. 25)	Comma 15 (art. 38) (art. 39)
Paragrafo 13 non applicabile	
Paragrafo 14 (art. 27)	Comma 16 (art. 40 bis)
Paragrafo 15 non applicabile	
(art. 28)	(artt. 41-42-43) (in art. 44 citato art 29 della dir)
Paragrafo 16 (art. 31)	Comma 17 (art. 46)
Paragrafo 17 (art. 36)	Comma 18 (art. 47.2 e 3)
Paragrafo 21 (art. 111) (artt. da 40 a 52)	Comma 19 (art. 53) (artt. da 50 a 56)
Direttiva 2003/94/CE	(Tit. IV, Capo II, artt. da 58 a 72)
Paragrafo 18 (art. 59)	Comma 20 (art. 77)
Paragrafo 19 (art. 63.3) (artt. da 70 a 75) (artt. da 76 a 85)	Comma 21 (art. 80.4) (artt. da 87 a 98) (artt. da 99 a 112)
Paragrafo 20 (Tit. IX)	Comma 22 (Tit. IX)
(Art. 101: par. 3 confluito in comma 1)	(Art. 129)
(Art. 101, par. 4)	(Art. 129, comma 3)
(Art. 102)	(Art. 129 bis, commi 1 e 2)
(Art. 103)	(Art. 129 ter)
(Art. 104: 4 paragrafi)	(Art. 130: 6 commi)
(Art. 104 bis)	(Art. 130 bis)
(Art. 105)	(Art. 131, commi 1 e 2)
(Artt. 106 - 106 bis: 4 par.)	(Artt. 132 - 132 bis: 5 commi)
(Artt. 107 - 107 da bis fino a octodecies)	(Artt. 133 - 133 da bis fino a octodecies)
(Art 107: 5 par.)	(Art. 133: 8 commi)
(Art 107 bis: 6 par.)	(Art. 133 bis: 8 commi)
(Art 107 ter: 3 par.)	(Art. 133: 5 commi)
(Artt. 108 - 108 bis e ter)	(Artt. 134-134 bis e ter)
Paragrafo 22 (art. 116, comma 1) non applicato	
Paragrafo 23 (art. 116, comma 2 e art. 117) (Art. 118)	Comma 23 (art. 141) (Art.146)
Paragrafo 24 (artt. 121bis, ter, quater)	?????
Paragrafo 25 (artt. 122)	
Paragrafo 26 (artt. 123)	
Paragrafo 27 (artt. 126 bis)	
Paragrafo 28 (artt. 127 bis)	
<b>Articolo 2</b>	<b>Articolo 3</b>

I singoli articoli sono stati confrontati per capire cosa è stato abrogato e cosa è stato cambiato o modificato.

Il Titolo IX è stato completamente sostituito e riscritto. È stata preparata la bozza del nuovo decreto che descrive le modifiche al decreto legislativo 219/2006 attualmente in vigore.

## Risultati

Di seguito sono elencate le principali modifiche apportate al DL 219/2006 suddivise per articolo.

### **Art 1. Definizioni**

#### *(comma 1-lettera l)*

La nuova definizione di Reazione Avversa è: “Reazione nociva e non intenzionale ad un medicinale”.

Per motivi di chiarezza, la definizione di «effetto collaterale negativo» dovrebbe essere modificata al fine di garantire che copra effetti nocivi e non voluti conseguenti non solo all'uso autorizzato di un medicinale a dosi normali, ma anche agli errori terapeutici e agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio, incluso l'uso improprio e l'abuso del medicinale. Il sospetto di un effetto collaterale negativo del medicinale, nel senso che un rapporto causale tra un medicinale e un evento negativo costituisca almeno una possibilità ragionevole, dovrebbe essere sufficiente per la segnalazione. Pertanto, l'espressione «sospetto effetto collaterale negativo» dovrebbe essere utilizzata in riferimento agli obblighi di segnalazione.

#### *(comma 1-lettera p)*

La direttiva ha introdotto, per la prima volta, la definizione di studio sulla sicurezza dopo l'autorizzazione (PASS): “studio relativo ad un medicinale autorizzato, effettuato allo scopo di individuare, caratterizzare o quantificare un rischio per la sicurezza, confermare il profilo di sicurezza del medicinale o misurare l'efficacia delle misure di gestione del rischio”.

#### *(comma 1-lettera hh)*

Vengono inserite le seguenti definizioni:

- a) sistema di gestione del rischio: l'insieme delle attività di farmacovigilanza e degli interventi mirati ad individuare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi connessi ad un medicinale, inclusa la valutazione dell'efficacia di tali attività ed interventi;
- b) piano di gestione del rischio: una descrizione dettagliata del sistema di gestione del rischio;
- c) sistema di farmacovigilanza: un sistema di controllo e di segnalazione usato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dagli Stati membri per svolgere le funzioni ed assolvere le responsabilità elencate nel titolo IX, volto a monitorare la sicurezza dei medicinali autorizzati e a rilevare eventuali cambiamenti del loro rapporto beneficio/rischio;
- d) fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza: una descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza usato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in relazione ad uno o più medicinali autorizzati.

### **Art. 31. Informazioni sull'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)**

L'AIFA provvede a rendere pubblico il foglietto illustrativo, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, e loro successive modificazioni, con le eventuali scadenze per l'adempimento delle condizioni, se applicabili, per ciascun medicinale da essa autorizzato.

Questo comporta la creazione di un database che deve essere aggiornato ogni 6 mesi.

### **Art. 33 bis. Studi dopo l'autorizzazione**

Dopo aver rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio, l'AIFA può imporre al titolare della stessa l'obbligo di:

- a) effettuare uno studio di safety dopo l'autorizzazione, nel caso in cui esistano problematiche riguardo ai rischi per un medicinale autorizzato. Se sussistono le stesse problematiche di sicurezza in merito a più di un medicinale, l'AIFA, previa consultazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, invita i titolari dell'AIC interessati a effettuare uno studio congiunto post-autorizzativo sulla sicurezza;

- b) di effettuare uno studio post-autorizzativo di efficacia qualora le conoscenze relative alla malattia o la metodologia clinica indichino che le precedenti valutazioni potrebbero essere riviste in misura significativa.

#### **Art. 38. Durata, rinnovo, revoca o ritiro dell'AIC**

L'AIC, anche se rilasciata anteriormente alla data di entrata in vigore del presente decreto, può essere rinnovata dopo cinque anni sulla base di una nuova valutazione del rapporto beneficio/rischio effettuata dall'AIFA. A tal fine, il titolare dell'AIC fornisce all'AIFA, almeno nove mesi prima della scadenza del periodo di validità dell'autorizzazione, una versione aggiornata del dossier di autorizzazione del medicinale relativa a tutti gli aspetti attinenti alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia, comprensiva della valutazione dei dati contenuti nelle segnalazioni delle sospette reazioni avverse e nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza presentati a norma del Titolo IX, e delle informazioni su tutte le variazioni introdotte dopo il rilascio dell'AIC.

#### **Art. 40 bis. Gruppo di coordinamento**

È istituito un gruppo di coordinamento per l'esame di tutte le questioni concernenti le autorizzazioni all'immissione in commercio di un medicinale in due o più Stati membri, per l'esame delle questioni connesse alla farmacovigilanza di medicinali autorizzati dagli Stati membri e per l'esame delle questioni connesse a variazioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dagli Stati membri. L'EMA svolge le funzioni di segretariato del gruppo di coordinamento.

Nell'esercizio delle sue funzioni di farmacovigilanza, compresi l'approvazione dei sistemi di gestione dei rischi e il monitoraggio della loro efficacia, il gruppo di coordinamento si basa sulla valutazione scientifica e sulle raccomandazioni del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) di cui all'articolo 56, paragrafo 1, lettera a bis, del regolamento (CE) n. 726/2004.

#### **Art. 77. Contenuto del foglio illustrativo per i medicinali soggetti a monitoraggio addizionale**

Per i medicinali compresi nell'elenco di cui all'articolo 23 del regolamento (CE) n. 726/2004, va inserita la seguente dicitura supplementare "Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale". Tale dicitura è preceduta dal simbolo nero di cui all'articolo 23 del regolamento (CE) n. 726/2004 e seguita da una specifica nota esplicativa standard.

Per tutti i medicinali, è inserito un testo standard che invita espressamente i pazienti a riferire eventuali sospette reazioni avverse al proprio medico, al proprio farmacista, ad altro operatore sanitario o direttamente alla rete nazionale di farmacovigilanza; in detto testo standard sono specificati i vari mezzi di segnalazione disponibili (trasmissione elettronica, recapito postale, ovvero altri), in accordo con il Titolo IX.

Il Titolo IX è sostituito dal seguente:

## **Capo 1: Disposizioni generali**

#### **Art. 129. Sistema nazionale di farmacovigilanza**

Attraverso il sistema nazionale di farmacovigilanza, l'AIFA valuta tutte le informazioni in modo scientifico, esamina le possibilità di ridurre al minimo e di prevenire i rischi e, se necessario, adotta azioni regolatorie concernenti l'AIC. L'AIFA sottopone il sistema nazionale di farmacovigilanza ad audit regolari e riferisce i risultati alla Commissione entro il 21 settembre 2013 e, in seguito, ogni due anni.

#### **Art. 129 bis. Compiti dell'AIFA**

- adotta, coadiuvata dalle Regioni, tutte le misure adeguate per incoraggiare pazienti, medici, farmacisti ed altri operatori sanitari a segnalare sospette reazioni avverse alle autorità competenti sul territorio nazionale; ai fini di tali obiettivi, se necessario, possono essere coinvolte le organizzazioni che rappresentano i consumatori, i pazienti e gli operatori sanitari;
- facilita le segnalazioni dei pazienti offrendo loro formati alternativi di segnalazione oltre a quelli elettronici;

- garantisce che al pubblico vengano fornite tempestivamente le informazioni importanti sui problemi di farmacovigilanza attinenti all'uso di un medicinale, mediante la pubblicazione sul proprio portale web e, se necessario, attraverso altri mezzi di divulgazione alla popolazione.

#### **Art. 129 ter. Deleghe tra Stati membri**

Ogni Stato membro può delegare una o più tra le attività affidategli ai sensi del presente titolo ad un altro Stato membro, o ricevere delega da parte di un altro Stato membro, sulla base di un accordo scritto. Ciascuno Stato membro non può rappresentare più di un altro Stato membro.

#### **Art. 130. Disposizioni concernenti il titolare dell'AIC**

- Al fine di assolvere ai propri compiti di farmacovigilanza, il titolare dell'AIC gestisce un sistema di farmacovigilanza equivalente al sistema di farmacovigilanza dell'AIFA previsto dall'articolo 129;
- il titolare dell'AIC effettua regolari audit del proprio sistema di farmacovigilanza;
- mantiene e mette a disposizione su richiesta un fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza.

#### **Art. 130 bis. Eventuali deroghe alle disposizioni concernenti il titolare dell'AIC**

I titolari delle AIC rilasciate prima del 21 luglio 2012 non sono tenuti ad applicare un sistema di gestione del rischio per ogni medicinale.

L'AIFA può imporre al titolare dell'AIC l'obbligo di applicare il sistema di gestione del rischio se esistono problematiche circa la safety che incidono sul rapporto beneficio/rischio di un medicinale autorizzato. In tale contesto, l'AIFA obbliga inoltre il titolare dell'AIC a presentare una descrizione dettagliata del sistema di gestione del rischio che intende introdurre per il medicinale in questione.

#### **Art. 131. Gestione dei fondi di farmacovigilanza**

La gestione dei fondi destinati alle attività di farmacovigilanza, al funzionamento delle reti di comunicazione e alla sorveglianza del mercato avviene sotto il controllo permanente dell'AIFA, al fine di garantire la sua indipendenza nello svolgimento di tali attività di farmacovigilanza.

## **Capo 2: Trasparenza e comunicazioni**

#### **Art. 132. Portale web nazionale**

L'AIFA implementa e aggiorna la sezione dedicata ai medicinali, presente sul proprio portale web, collegata al portale web europeo dei medicinali istituito a norma dell'articolo 26 del regolamento (CE) n. 726/2004. Sul proprio portale web, l'AIFA mette a disposizione del pubblico almeno i seguenti elementi:

- rapporti di valutazione, unitamente a una loro sintesi;
- riassunti delle caratteristiche del prodotto e foglietti illustrativi;
- riassunti dei piani di gestione del rischio per i medicinali autorizzati a norma del presente decreto;
- elenco dei medicinali di cui all'articolo 23 del regolamento (CE) n. 726/2004;
- informazioni sulle diverse modalità per la segnalazione di sospette reazioni avverse dei medicinali alle autorità competenti sul territorio nazionale da parte degli operatori sanitari e dei pazienti, compresi i moduli con maschera web di inserimento dati, di cui all'articolo 25 del regolamento (CE) n. 726/2004.

## **Capo 3: Registrazione, comunicazione e valutazione dei dati di farmacovigilanza**

### *Sezione 1: Registrazione e comunicazione delle sospette reazioni avverse*

#### **Art. 133. Registrazione di sospette reazioni avverse da parte del titolare dell'AIC**

I titolari dell'AIC registrano tutte le sospette reazioni avverse verificatesi nell'Unione o nei Paesi terzi, e che vengono portate alla loro attenzione spontaneamente dai pazienti o dagli operatori sanitari, o che si verificano nell'ambito di studi dopo l'autorizzazione. Ad eccezione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse contenute nella rete nazionale di farmacovigilanza, i titolari dell'AIC trasmettono direttamente per via elettro-

nica alla banca dati Eudravigilance (Articolo 24 del Regolamento (CE) No 726/2004) informazioni su tutte le sospette reazioni avverse gravi che si verificano nell'Unione e nei paesi terzi, entro i quindici giorni successivi al giorno in cui il titolare dell'AIC interessato viene a conoscenza dell'evento.

I titolari dell'AIC, dal momento in cui sarà richiesta dall'EMA, trasmetteranno per via elettronica alla banca dati Eudravigilance informazioni su tutte le sospette reazioni avverse non gravi che si verificano nell'Unione entro i novanta giorni successivi al giorno in cui il titolare dell'AIC interessato viene a conoscenza dell'evento. Fino a quando l'EMA non chiederà la trasmissione diretta ad Eudravigilance anche delle sospette reazioni avverse non gravi da parte dei Titolari dell'Autorizzazione all'immissione in commercio, le stesse continueranno ad essere inviate alla Rete Nazionale di farmacovigilanza (RNF) italiana che, nell'arco di 90 giorni, le trasmetterà, dopo valutazione, ad Eudravigilance.

I titolari dell'AIC, una volta che sarà pubblicata dall'EMA la lista delle riviste di letteratura monitorate dall'Agenzia Europea, a norma dell'articolo 27 del regolamento (CE) n. 726/2004, non saranno più tenuti a trasmettere alla banca dati Eudravigilance le sospette reazioni avverse menzionate nella letteratura medica sopra riportata dovute ai medicinali di cui sono titolari AIC, ma essi saranno tenuti a monitorare tutta la restante letteratura medica e a trasmettere qualsiasi sospetta reazione avversa.

Fino a quando l'EMA non pubblicherà la lista delle riviste di letteratura medica che si impegna a monitorare regolarmente, comunque, tale attività deve continuare ad essere effettuata su tutte le riviste di letteratura scientifica da parte di tutti i Titolari AIC con le attuali modalità di trasmissione alla RNF italiana.

#### **Art. 133 bis. Registrazione di sospette reazioni avverse da parte dell'AIFA**

Le sospette reazioni avverse verificatesi nel territorio nazionale e segnalate dagli operatori sanitari e dai pazienti sono registrate nella RNF. Se del caso, l'AIFA può richiedere il follow-up delle segnalazioni ricevute a norma dell'articolo 129 bis.

L'AIFA garantisce inoltre che le segnalazioni riguardanti tali reazioni avverse possano essere trasmesse direttamente alla RNF=attraverso il proprio portale web.

L'AIFA trasmette per via elettronica alla banca dati Eudravigilance le segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi, entro quindici giorni dal loro inserimento nella rete nazionale di farmacovigilanza, mentre le non gravi entro novanta giorni dal loro inserimento.

I titolari delle AIC hanno accesso alle segnalazioni che riguardano i propri medicinali sia attraverso la rete nazionale di farmacovigilanza sia attraverso la banca dati Eudravigilance.

#### **Sezione 2: Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

##### **Art. 133 ter. Obblighi di presentazione degli PSUR**

Quando l'EMA darà comunicazione di essere in grado di ricevere gli PSUR da parte dei Titolari AIC, gli stessi invieranno all'EMA i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza contenenti:

- sintesi dei dati pertinenti rispetto ai benefici e ai rischi del medicinale, compresi i risultati di tutti gli studi che esaminino il loro potenziale impatto sull'AIC;
- una valutazione scientifica del rapporto beneficio/rischio del medicinale;
- tutte le informazioni relative al volume delle vendite del medicinale ed eventuali dati in possesso del titolare dell'AIC e riguardante il volume delle prescrizioni del medicinale, compresa una stima della popolazione esposta al medicinale.

I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza saranno trasmessi per via elettronica.

L'EMA metterà gli PSURs a disposizione delle autorità nazionali competenti, dei membri del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, del comitato per i medicinali per uso umano e del gruppo di coordinamento attraverso l'archivio di cui all'articolo 25 bis del regolamento (CE) n. 726/2004.

In questa fase l'EMA non dispone ancora di un "archivio" per la gestione degli PSUR in formato elettronico e, pertanto, ogni titolare di AIC dovrà continuare ad inviarli, con le solite modalità, ai diversi Stati membri.

*Generici, medicinali di impiego medico ben noto, omeopatici e Traditional Herbal Medicinal Products (THMPs):*

I titolari dell'AIC per i medicinali di cui agli articoli 10, commi da 1 a 4, o all'articolo 11 e i titolari di registrazioni per i medicinali di cui agli articoli 16 o 21, presentano rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza relativi a tali medicinali nei seguenti casi:

- 1) se tale obbligo è stato prescritto quale condizione nell'AIC;
- 2) quando richiesto da una autorità competente sulla base di problematiche relative ai dati di farmacovigilanza o per l'assenza di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza relativi ad una sostanza attiva dopo che è stata concessa l'AIC;
- 3) se il medicinale è incluso nella lista *Union Reference Dates* (URDs).

#### **Art. 133 quarter. Frequenza di presentazione degli PSUR**

La frequenza con cui devono essere presentati i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza è specificata nell'AIC.

Per i medicinali soggetti a diverse autorizzazioni all'immissione in commercio e contenenti la stessa sostanza attiva o la stessa associazione di sostanze attive, la frequenza e le date di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza risultanti dall'applicazione dei commi 1, 2 e 2 bis possono essere modificate e armonizzate per consentire la realizzazione di una valutazione unica nel contesto di una procedura europea di condivisione del lavoro sui rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza e per fissare una data unica di riferimento per l'Unione a partire dalla quale sono calcolate le date di presentazione.

La frequenza armonizzata per la presentazione dei rapporti è resa pubblica dall'EMA. I titolari dell'AIC presentano di conseguenza una domanda di variazione dell'AIC.

#### **Art. 133 quinquies. Valutazione degli PSUR**

L'AIFA valuta i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza onde determinare la presenza di rischi nuovi o il cambiamento degli stessi o del rapporto beneficio/rischio dei medicinali.

#### **Art. 133 sexies. Valutazione unica degli PSUR**

Per i medicinali autorizzati in più Stati membri e per tutti i medicinali contenenti la stessa sostanza attiva o la stessa associazione di sostanze attive e per i quali è stata fissata una data di riferimento per l'Unione nonché la frequenza dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, va effettuata una valutazione unica di detti rapporti. La valutazione unica va effettuata da una delle seguenti figure:

- a) uno Stato membro nominato dal gruppo di coordinamento qualora nessuna delle autorizzazioni all'immissione in commercio in questione sia stata concessa secondo la procedura centralizzata di cui al capo 1 del titolo II del regolamento (CE) n. 726/2004; o
- b) un relatore nominato dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, se almeno una delle autorizzazioni in questione è stata concessa secondo la procedura centralizzata di cui al capo 1 del titolo II del regolamento (CE) n. 726/2004 (**Figura 2**).

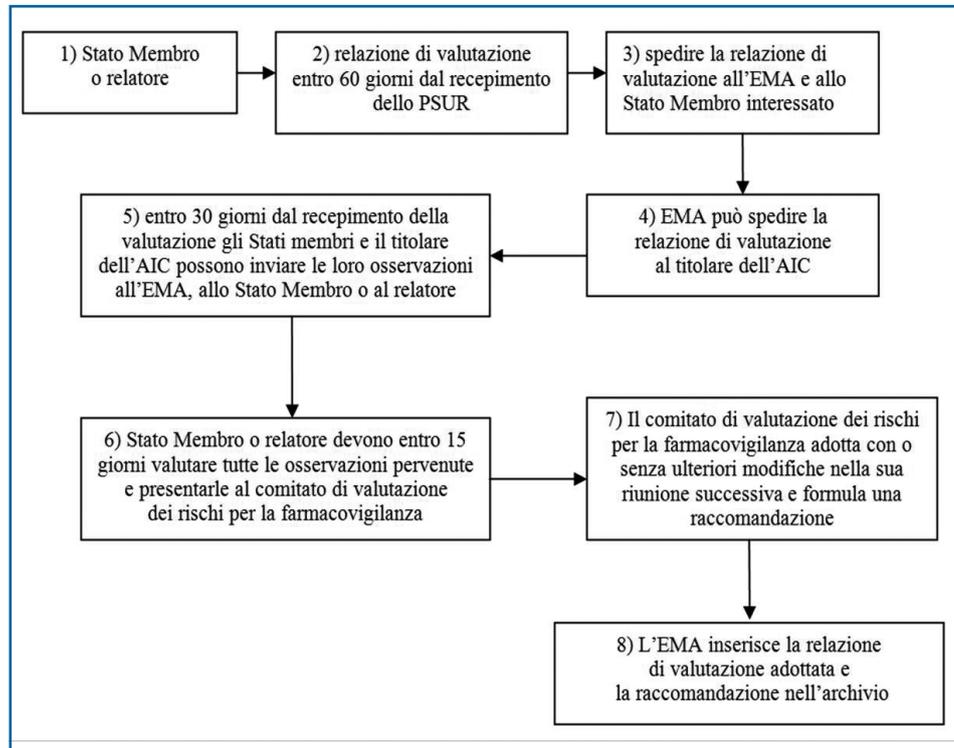
#### **Art. 133 septies. Sospensione, revoca o modifica di una AIC per ragioni di farmacovigilanza**

Basandosi sulla valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, l'AIFA stabilisce se sia necessaria qualsiasi azione concernente l'AIC del medicinale in questione. All'occorrenza, l'AIFA mantiene, modifica, sospende o revoca l'AIC.

#### **Art. 133 octies. Sospensione, revoca o modifica congiunta di una AIC per ragioni di farmacovigilanza.**

- 1) Se viene effettuata una valutazione unica dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza che raccomanda un'eventuale azione relativa a più autorizzazioni all'immissione in commercio, a norma dell'articolo 133-sexies, comma 1, tra le quali non figurano autorizzazioni rilasciate secondo la procedura centralizzata di cui al capo 1 del titolo II del regolamento (CE) n. 726/2004, il gruppo di coor-

**Figura 2**  
Diagramma riassuntivo della  
valutazione unica degli PSUR.



dinamento, entro trenta giorni dal ricevimento della relazione di valutazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, la esamina e raggiunge una posizione sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione o sulla revoca delle autorizzazioni in questione, comprendente le tempistiche di attuazione della posizione adottata.

- 2) Se all'interno del gruppo di coordinamento gli Stati membri rappresentati raggiungono un accordo sull'azione da adottare per consenso, il presidente registra l'accordo e lo trasmette al titolare dell'AIC e agli Stati membri. L'AIFA adotta le misure necessarie per mantenere, variare, sospendere o revocare le autorizzazioni all'immissione in commercio in questione in linea con le tempistiche per l'attuazione stabilite nell'accordo.
- 3) In caso di variazione, il titolare dell'AIC presenta all'AIFA idonea domanda di variazione, comprendente il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo aggiornati entro le tempistiche di attuazione stabilite.
- 4) Se non si raggiunge un accordo per consenso, la posizione di maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento viene trasmessa alla Commissione che applica la procedura di cui agli articoli 33 e 34 della direttiva 2001/83/CE.
- 5) Se l'accordo raggiunto dagli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento o la posizione della maggioranza degli Stati membri differisce dalla raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, il gruppo di coordinamento allega all'accordo o alla posizione della maggioranza una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze unitamente alla raccomandazione.
- 6) Se è effettuata una valutazione unica dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza che raccomanda un'eventuale azione relativa a più autorizzazioni, a norma dell'articolo 133-sexies, comma 1, tra le quali figura almeno un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata secondo la procedura centralizzata di cui al capo 1 del titolo II del regolamento (CE) n. 726/2004, il comitato per i prodotti medicinali per uso umano, entro trenta giorni dal ricevimento della relazione di valutazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, la esamina e adotta un parere sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione o sulla

revoca delle autorizzazioni in questione, comprendente le tempistiche di attuazione del parere. Se tale parere del comitato per i medicinali per uso umano differisce dalla raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, il comitato per i prodotti medicinali per uso umano allega al suo parere una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze unitamente alla raccomandazione.

- 7) Sulla base del parere del comitato per i medicinali per uso umano, la Commissione Europea:
  - a) adotta una decisione destinata agli Stati membri riguardante le misure da adottare nei confronti delle autorizzazioni rilasciate dagli Stati membri e oggetto della procedura di cui alla presente sezione; e
  - b) se il parere stabilisce che servono interventi regolatori relativi all'AIC, adotta una decisione con cui varia, sospende o revoca le autorizzazioni rilasciate secondo la procedura centralizzata di cui al regolamento (CE) n. 726/2004 e oggetto della procedura di cui alla presente sezione.
- 8) all'adozione della decisione di cui al comma 7, lettera a), e alla sua attuazione da parte degli Stati membri si applicano gli articoli 33 e 34 della direttiva 2001/83/CE
- 9) alla decisione di cui al comma 7, lettera b) si applica l'articolo 10 del regolamento (CE) n. 726/2004. Quando la Commissione europea adotta una tale decisione, può adottare anche una decisione destinata agli Stati membri a norma dell'articolo 127 bis della direttiva 2001/83/CE.

### *Sezione 3: Identificazione del segnale*

#### **Art. 133 nonies. Identificazione del segnale**

Nei confronti dei medicinali autorizzati ai sensi del presente decreto, l'AIFA, in collaborazione con l'EMA, adotta le seguenti misure:

- a) monitora i risultati delle misure di minimizzazione del rischio previsti dai piani di gestione del rischio e delle condizioni di cui agli articoli 32 bis, 33 o 33 bis;
- b) valuta gli aggiornamenti del sistema di gestione del rischio;
- c) monitora i dati della banca dati Eudravigilance per stabilire se vi siano rischi nuovi o che si sono modificati o se tali rischi abbiano un impatto sul rapporto beneficio/rischio.

L'AIFA per l'attività di identificazione del segnale e per l'adozione delle misure di cui al comma 1 si avvale della collaborazione dei Centri Regionali di farmacovigilanza.

Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza dell'EMA, a livello europeo, effettua l'analisi iniziale e stabilisce l'ordine di priorità dei segnali su rischi nuovi o su rischi che si sono modificati e su modifiche del rapporto beneficio/rischio. Qualora il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza ritenga che possa essere necessario intervenire successivamente, la valutazione di detti segnali e l'accordo sulle eventuali azioni successive riguardanti l'AIC vanno completati entro tempi congrui alla portata e alla gravità del problema.

L'EMA, le autorità nazionali competenti e il titolare dell'AIC si scambiano reciproche informazioni qualora vengano identificati rischi nuovi o rischi che si sono modificati o modifiche del rapporto beneficio/rischio.

L'AIFA chiede che i titolari dell'AIC informino l'EMA e le altre autorità nazionali competenti qualora vengano identificati rischi nuovi o rischi che si sono modificati o modifiche del rapporto beneficio/rischio.

### *Sezione 4: Procedura d'urgenza nell'Unione*

#### **Art. 133 decies. Avvio della procedura d'urgenza**

L'AIFA o la Commissione, se del caso, avvia la procedura di cui alla presente sezione, informando gli altri Stati membri, l'EMA e la Commissione, quando ritiene necessario un intervento urgente, a seguito della valutazione dei dati connessi alle attività di farmacovigilanza, in uno qualsiasi dei seguenti casi:

- a) se intende sospendere o revocare un'autorizzazione all'immissione in commercio;
- b) se intende vietare la commercializzazione di un medicinale;
- c) se intende negare il rinnovo di un'autorizzazione all'immissione in commercio;

- d) se il titolare dell'AIC comunica che, per motivi di sicurezza, ha interrotto l'immissione in commercio di un medicinale o ha avviato un'azione di ritiro di un'autorizzazione o intende farlo;
- e) se ritiene che sia necessaria una nuova controindicazione, una riduzione della dose raccomandata o una restrizione delle indicazioni.

**Art. 133 undecies. Comunicazioni pubbliche sui portali web dell'avvio della procedura d'urgenza**

Dopo aver ricevuto le informazioni di cui all'articolo 133 decies, l'EMA comunica pubblicamente l'avvio della procedura d'urgenza attraverso il portale web europeo dei medicinali. Contestualmente, l'AIFA può comunicare pubblicamente l'avvio della procedura sul proprio portale web.

Il comunicato specifica la problematica presentata all'EMA ai sensi dell'articolo 133 decies e i prodotti medicinali e, se del caso, le sostanze attive coinvolte. Contiene inoltre informazioni sui diritti dei titolari dell'AIC, degli operatori sanitari e dei cittadini di presentare all'EMA informazioni pertinenti alla procedura e sulle modalità di presentazione di dette informazioni.

Quando lo richiede l'urgenza della questione il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza può tenere audizioni pubbliche ai sensi dell'articolo 107j della direttiva 2001/83/CE.

Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza pubblica una raccomandazione in cui espone i motivi su cui essa si basa, tenendo in considerazione l'effetto terapeutico del medicinale, entro sessanta giorni dal ricevimento delle informazioni. La raccomandazione menziona le posizioni divergenti con le relative motivazioni. In caso di urgenza, e su proposta del presidente, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza può stabilire un termine più breve. La raccomandazione include una o più delle seguenti conclusioni:

- a) non sono necessarie altre valutazioni o altre azioni a livello dell'Unione;
- b) il titolare dell'AIC è tenuto a svolgere un'ulteriore valutazione dei dati unitamente al follow-up dei risultati di tale valutazione;
- c) il titolare dell'AIC è tenuto a promuovere lo svolgimento di uno studio sulla sicurezza dopo l'autorizzazione, nonché la successiva valutazione dei risultati di tale studio;
- d) gli Stati membri o il titolare dell'AIC sono tenuti ad implementare misure intese a minimizzare il rischio;
- e) l'AIC deve essere sospesa, revocata o non rinnovata;
- f) l'AIC deve essere variata.

**Art. 133 duodecies. Regolamentazione della procedura d'urgenza**

Se la procedura, come stabilita dall'articolo 133 decies, non comprende autorizzazioni rilasciate secondo la procedura di cui al capo 1 del titolo II del regolamento (CE) n. 726/2004, il gruppo di coordinamento, entro trenta giorni dal ricevimento della raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, esamina la raccomandazione e raggiunge una posizione sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione, sulla revoca o sul diniego di rinnovo dell'AIC, incluso le tempistiche di attuazione della posizione concordata. Se è urgente adottare una posizione, su proposta del presidente, il gruppo di coordinamento può stabilire un termine più breve.

Se all'interno del gruppo di coordinamento gli Stati membri rappresentati raggiungono un accordo sull'azione da adottare per consenso, il presidente registra l'accordo e lo trasmette al titolare dell'AIC e agli Stati membri. L'AIFA adotta le misure necessarie per mantenere, variare, sospendere o revocare l'AIC in questione in linea con le tempistiche di attuazione stabilite nell'accordo.

Se si raggiunge un accordo su una variazione, il titolare dell'AIC presenta all'AIFA idonea domanda di variazione, comprensiva di un riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo aggiornati entro le tempistiche di attuazione stabilite.

Se non si raggiunge un accordo per consenso, la posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento è trasmessa

alla Commissione che applica la procedura di cui agli articoli 33 e 34 della direttiva 2001/83/CE. Tuttavia, in deroga all'articolo 34, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE è applicata la procedura di cui all'articolo 121, paragrafo 2 della medesima direttiva.

Se l'accordo raggiunto dagli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento o la posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento differiscono dalla raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, all'accordo o alla posizione della maggioranza il gruppo di coordinamento allega una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze, unitamente alla raccomandazione.

Se la procedura, come indicata nell'articolo 133 decies, comprende almeno un'autorizzazione rilasciata secondo la procedura centralizzata di cui al capo 1 del titolo II del regolamento (CE) n. 726/2004, il comitato per i medicinali per uso umano, entro trenta giorni dal ricevimento della raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, la esamina e adotta un parere sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione, sulla revoca o sul diniego di rinnovo delle autorizzazioni in questione. Se è urgente adottare una posizione, su proposta del presidente, il comitato per i medicinali per uso umano può stabilire un termine più breve.

Se il parere del comitato per i medicinali per uso umano differisce dalla raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, il comitato per i medicinali per uso umano allega al suo parere una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze, unitamente alla raccomandazione.

Sulla base del parere del comitato per i medicinali per uso umano di cui al comma 6, la Commissione:

- a) adotta una decisione destinata agli Stati membri riguardante le misure necessarie nei confronti delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dagli Stati membri e oggetto della procedura di cui alla presente sezione; e
- b) quando il parere stabilisce che servono azioni regolatorie, adotta una decisione intesa a variare, sospendere, revocare o non concedere il rinnovo delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 e oggetto della procedura di cui alla presente sezione.

#### *Sezione 5: Pubblicazione delle valutazioni*

#### **Art. 133 terdecies. Pubblicazione delle valutazioni sul portale web europeo dei medicinali**

Le conclusioni finali della valutazione, le raccomandazioni, i pareri e le decisioni di cui agli articoli da 133 ter a 133 duodecies sono pubblicate dall'EMA sul portale web europeo dei medicinali.

## **Capo 4: Monitoraggio degli studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione**

### **Art. 133 quaterdecies. Studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione**

Il presente capo si applica agli studi sulla sicurezza non interventistici dopo l'autorizzazione avviati, gestiti o finanziati dal titolare dell'AIC su base volontaria o in conformità ad obblighi imposti ai sensi degli articoli 32 bis o 33 bis, che riguardano la raccolta di dati sulla sicurezza da pazienti od operatori sanitari.

Il presente capo non pregiudica le norme nazionali e dell'Unione volte a garantire il benessere e i diritti dei partecipanti agli studi sulla sicurezza non interventistici dopo l'autorizzazione.

Gli studi non vengono svolti per promuovere l'uso di un medicinale.

Gli aspetti economici per la partecipazione degli operatori sanitari agli studi non interventistici dopo l'autorizzazione, sono limitati al rimborso delle spese sostenute e del tempo impiegato e sono gestiti per il tramite dell'amministrazione di riferimento del centro clinico.

Il titolare dell'AIC presenta il protocollo e le relazioni sullo stato di avanzamento dello studio all'AIFA.

Il titolare dell'AIC trasmette la relazione finale all'AIFA entro dodici mesi dal termine della raccolta dei dati.

Durante lo svolgimento di uno studio, il titolare dell'AIC effettua un monitoraggio dei dati emersi e ne esamina le conseguenze sul rapporto beneficio/rischio del medicinale.

nale in questione. Qualsiasi nuova informazione in grado di influire sulla valutazione del rapporto beneficio/rischio del medicinale è comunicata, ai sensi dell'articolo 34, all'AIFA. Tale obbligo non pregiudica l'informazione sui risultati degli studi che il titolare dell'AIC mette a disposizione attraverso i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza di cui all'articolo 133-ter.

#### **Art. 133 quindecies. Protocollo degli studi**

Prima di svolgere uno studio, il titolare dell'AIC presenta una bozza di protocollo al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, ad eccezione degli studi che sono da condurre solo in territorio nazionale perché richiesti dall'AIFA a norma dell'articolo 33 bis. Per tali studi il titolare dell'AIC presenta una bozza di protocollo all'AIFA. Entro sessanta giorni dalla presentazione della bozza di protocollo, l'AIFA o il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, a seconda dei casi, rilascia:

a) una lettera di approvazione della bozza di protocollo;

b) una lettera di obiezione, che riporti in dettaglio i motivi dell'obiezione, nei casi seguenti:

- 1) qualora ritenga che lo svolgimento dello studio promuova l'uso del medicinale;
- 2) qualora ritenga che il disegno dello studio non corrisponda ai suoi obiettivi; oppure
- c) una lettera che notifica al titolare dell'AIC che lo studio è una sperimentazione clinica rientrante nell'ambito d'applicazione della direttiva 2001/20/CE.

Lo studio può iniziare solo quando è stata rilasciata l'approvazione scritta dall'AIFA o dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza.

#### **Art. 133 sexdecies. Modifiche del protocollo**

Dopo l'avvio di uno studio le eventuali modifiche sostanziali del protocollo vanno presentate, prima della loro applicazione, all'AIFA o al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, a seconda dei casi.

#### **Art. 133 septdecies. Rapporto finale degli studi**

Dopo la conclusione dello studio un rapporto finale sul medesimo è presentato all'AIFA o al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza entro dodici mesi dal termine della raccolta dei dati, a meno che l'AIFA o il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza non abbiano concesso una deroga scritta.

Il titolare dell'AIC valuta se i risultati dello studio hanno un impatto sulle condizioni dell'AIC e, se necessario, presenta all'AIFA una domanda di variazione dell'AIC medesima.

Unitamente al rapporto finale dello studio, il titolare dell'AIC presenta una sintesi dei risultati dello studio in forma elettronica all'AIFA o al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza.

#### **Art. 133 octodecies. Modifiche dell'AIC a seguito degli studi**

Basandosi sui risultati dello studio e previa consultazione del titolare dell'AIC, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza può adottare raccomandazioni sull'AIC, indicando i motivi sui quali si fondano. Le raccomandazioni indicano le posizioni divergenti e le relative motivazioni.

## **Capo 5: Attuazione, delega e linee guida**

#### **Art. 134. Armonizzazione delle attività di farmacovigilanza**

Le attività di farmacovigilanza sono armonizzate attraverso misure di attuazione adottate dalla Commissione nelle seguenti aree per le quali sono previste attività di farmacovigilanza, conformemente agli articoli 8, 129, 130, 130-bis, 133, 133-bis, 133noies, 133-quindecies e 133-septdecies, definendo:

- a) contenuto e conservazione del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza da parte del titolare dell'AIC;
- b) requisiti minimi per il sistema di qualità per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza da parte delle autorità nazionali competenti e del titolare dell'AIC;
- c) uso della terminologia, dei formati e degli standard concordati a livello internazionale per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza;

- d) requisiti minimi per il monitoraggio dei dati inseriti nella banca dati Eudravigilance al fine di stabilire se esistono rischi nuovi o se i rischi si sono modificati;
- e) formato e contenuto della trasmissione per via elettronica delle sospette reazioni avverse da parte degli Stati membri e del titolare dell'AIC;
- f) formato e contenuto dei rapporti periodici elettronici di aggiornamento sulla sicurezza e dei piani di gestione del rischio;
- g) formato dei protocolli, delle sintesi e dei rapporti finali relativi agli studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione.

Tali misure tengono conto dell'attività di armonizzazione internazionale svolta nel settore della farmacovigilanza e, ove necessario, sono revisionate al fine di tenere conto dei progressi tecnici e scientifici. Tali misure sono adottate secondo la procedura di regolamentazione di cui all'articolo 121, paragrafo 2 della direttiva 2001/83/CE.

#### **Art. 134 bis. Norme di buona pratica di farmacovigilanza**

Al fine di facilitare lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza all'interno dell'Unione, l'AIFA coopera con l'EMA e le altre parti interessate, nell'elaborazione di:

- a) linee guida sulle norme di buona pratica di farmacovigilanza sia per le autorità competenti sia per i titolari dell'AIC;
- b) linee guida scientifiche per gli studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione.

## **Capo 6: Osservanza delle norme di farmacovigilanza**

### **ART. 134-ter. Accertamenti sull'osservanza delle norme di farmacovigilanza**

In cooperazione con l'EMA, l'AIFA assicura con ispezioni, se necessario anche senza preavviso, che le disposizioni del presente titolo siano rispettate, ispezionando i locali, le registrazioni, i documenti e il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza del titolare dell'AIC o di quanti incaricati dallo stesso titolare di realizzare le attività di cui al presente titolo. Tale cooperazione consiste in scambi di informazioni con l'EMA sia sulle ispezioni programmate sia sulle ispezioni che sono state condotte. L'AIFA coopera con gli Stati membri e l'EMA nel coordinamento delle ispezioni nei paesi terzi.

Dopo ogni ispezione, l'AIFA redige un verbale in cui si riporta se il titolare dell'AIC o quanti incaricati dallo stesso titolare rispettano le disposizioni di cui al presente titolo. L'AIFA trasmette il verbale alle strutture ispezionate che possono fornire le proprie osservazioni prima che il verbale sia adottato.

Se l'ispezione accerta che il titolare dell'AIC non opera in conformità al sistema di farmacovigilanza come descritto nel fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza e nel presente titolo, l'AIFA richiama l'attenzione del titolare dell'AIC su tali insufficienze e gli fornisce l'opportunità di presentare osservazioni.

In tal caso l'AIFA informa gli altri Stati membri, l'EMA e la Commissione.

Su richiesta motivata, l'AIFA trasmette il verbale in forma elettronica alle autorità competenti di un altro Stato membro o all'EMA.

Se del caso, l'AIFA commina i provvedimenti sanzionatori previsti dall'articolo 148 del decreto e vigila sulla loro effettiva applicazione.

4. Alle ispezioni previste dal presente articolo, si applica quanto disposto dai commi 13 e 14 dell'articolo 53.

## **Discussione**

La bozza di decreto legislativo elaborato per il recepimento della nuova direttiva dall'AIFA, in collaborazione con il Ministero della Salute, sarà presentato al Dipartimento per le Politiche Comunitarie della Presidenza del Consiglio dei Ministri.

I cambiamenti più importanti e innovativi che questo recepimento porterà al sistema italiano di farmacovigilanza, sono elencati di seguito:

### **1) Nuova definizione di reazione avversa**

VECCHIA DEFINIZIONE:

“La reazione, nociva e non intenzionale, ad un medicinale impiegato alle dosi normalmente somministrate all'uomo a scopi profilattici, diagnostici o terapeutici o per ripristinarne, correggerne o modificarne le funzioni fisiologiche”.

**NUOVA DEFINIZIONE:**

“La reazione nociva e non intenzionale ad un medicinale”

Ora include non solo gli effetti nocivi e non voluti conseguenti all'uso autorizzato di un medicinale a dosi normali, ma anche agli errori terapeutici e agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio, incluso l'uso improprio e l'abuso del medicinale.

**2) Portale Web Nazionale: miglioramento della comunicazione**

Il Portale Web nazionale dovrà essere potenziato affinché includa anche i seguenti documenti:

- Relazioni di valutazioni pubbliche, unitamente alla loro sintesi;
- *Summary of Product Characteristics* (SPC) e *Patient Information Leaflet* (PIL) e condizioni per l'autorizzazione (database da aggiornare ogni 6 mesi);
- Sintesi dei piani di gestione dei rischi per i medicinali autorizzati a norma della presente direttiva;
- Protocolli e abstract di PASS nazionali;
- Elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo;
- Informazioni a pazienti e *Health Care Professionals* (HCPs) sulle differenti modalità di segnalazione.

(Art. 26 & Art. 57 Reg. 1235/2010 and Art. 102 & 106 Dir. 2010/84/EC)

**3) Rete Nazionale di Farmacovigilanza**

La Rete Nazionale di Farmacovigilanza dovrà essere modificata per permettere di:

- Ricevere *Individual case safety reports* (ICSRs) da Eudravigilance (inseriti dai *Marketing Authorization Holders* (MAHs));
- Ricevere segnalazioni direttamente da pazienti e HCPs;
- Avere lo stesso Form in tutta l'Unione Europea;
- Eliminare la presenza di duplicati, in collaborazione con EMA e Titolari di AIC.

**4) Incoraggiare la segnalazione di ADRs**

(Art. 102 della Dir. 2010/84/EU)

**SPC:** per tutti i prodotti medicinali, un testo standard deve essere incluso per chiedere esplicitamente agli operatori sanitari di segnalare qualsiasi sospetto di ADR. (Art. 11 Dir. 2010/84/UE);

**PIL:** per tutti i prodotti medicinali, un testo standard deve essere incluso per chiedere esplicitamente ai pazienti di comunicare qualsiasi sospetto di ADR al suo medico, farmacista, HCPs o direttamente al sistema nazionale di segnalazione spontanea. (Art. 59 Dir. 2010/84/UE);

**AIFA:** adotta tutte le misure adeguate per incoraggiare i pazienti, medici, farmacisti e altri HCPs a segnalare sospette ADR; agevola la segnalazione dei pazienti offrendo loro formati alternativi di segnalazione oltre a quelli via internet (Art. 129 bis).

La legislazione introduce il diritto per i cittadini Europei di segnalare ADR direttamente alle Autorità Nazionali competenti.

**5) PRAC**

Il comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) è operativo dal luglio 2012, con il primo rapporto mensile da settembre 2012, prendendo il posto del PhVWP. Le raccomandazioni del PRAC sono pubblicate con l'opinione del CHMP. Il PRAC copre tutti gli aspetti della gestione dei rischi dell'uso di medicinali per uso umano, anche per quanto riguarda l'individuazione, la valutazione, la riduzione e la comunicazione relative al rischio di reazioni avverse in riferimento all'uso terapeutico del medicinale, la definizione e la valutazione degli studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione e di audit in farmacovigilanza. La normativa ha anche rivisto il mandato della attuale gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrata (CMDh) in modo che le decisioni per i medicinali autorizzati al livello nazionale siano basate sulle raccomandazioni del PRAC. Questi cambiamenti garantiscono un'applicazione armonizzata di tutte le raccomandazioni di sicurezza in tutta l'UE. Il CMD(h) inizierà ad operare in base alle sue nuove responsabilità da settembre 2012 [8].

## 6) Monitoraggio Aggiuntivo

In collaborazione con l'AIFA e gli altri Stati membri l'EMA redige, conserva e pubblica un elenco dei medicinali che sono soggetti a monitoraggio aggiuntivo a partire dal 1 gennaio 2011.

L'elenco comprende:

- I prodotti medicinali autorizzati nell'Unione che contengono una nuova sostanza attiva che, al 1 gennaio 2011, non era contenuta in un medicinale autorizzato nell'Unione.
- Qualsiasi medicinale di origine biologica che è stato autorizzato dopo il 1 gennaio 2011.

L'elenco conterrà un link elettronico alle informazioni sui prodotti e al riassunto del piano di gestione del rischio, e verrà reso pubblico tramite il portale web europeo. L'EMA rivaluterà dopo cinque anni la possibilità di eliminare dall'elenco di monitoraggio aggiuntivo il medicinale.

L'AIFA può prorogare tale termine a seguito di una raccomandazione del PRAC.

## 7) PSUR

I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza sono documenti che forniscono una valutazione del rapporto beneficio-rischio del medicinale. Gli PSUR saranno trasmessi per via elettronica direttamente all'EMA.

Gli PSUR per i medicinali per i quali è stata concessa l'autorizzazione prima del luglio 2012 devono essere presentati in conformità all'articolo 107 quater comma 2 della direttiva 2010/84/EU e l'articolo 28 (2) del regolamento (UE) 1235/2010, vale a dire "ogni 6 mesi durante i primi 2 anni successivi alla prima immissione in commercio, una volta all'anno per i successivi 2 anni e poi ogni tre anni", se non diversamente specificato come condizione nell'AIC o nella lista URD.

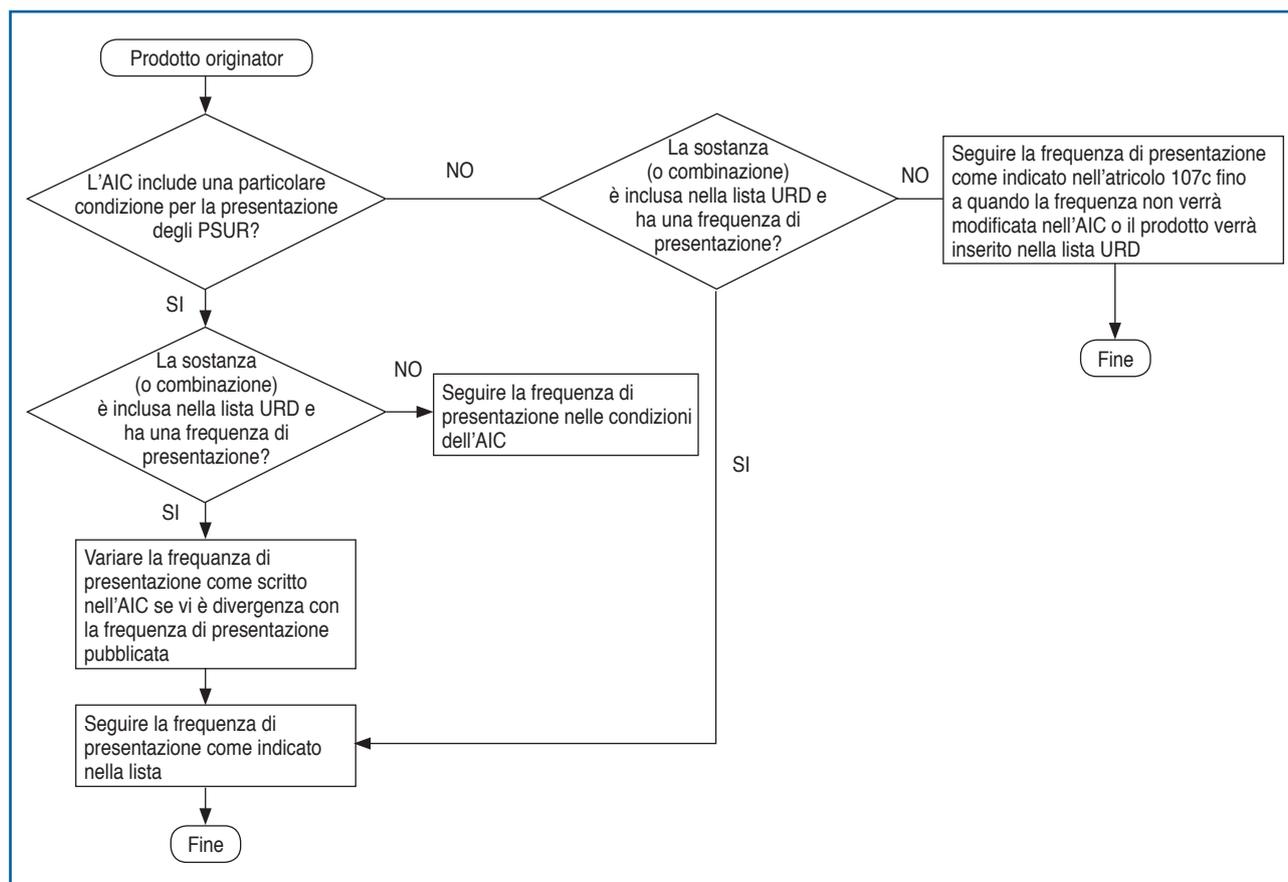


Figura 3 Requisiti per la presentazione degli PSUR.

Per i medicinali soggetti a diverse autorizzazioni e contenenti la stessa sostanza attiva (Lista URD) la frequenza e le date di presentazione degli PSUR possono essere armonizzate per realizzare una valutazione unica di detti rapporti. La valutazione viene effettuata da:

- 1) uno Stato Membro nominato dal gruppo di coordinamento, quando non c'è una procedura di autorizzazione centralizzata, o
- 2) un Relatore nominato dal PRAC, quando c'è una procedura di autorizzazione centralizzata.

Se saranno necessarie azioni regolatorie il PRAC e il gruppo di coordinamento dovranno essere in accordo. Valutazione e raccomandazioni verranno inserite nella banca dati dell'EMA (**Figura 3**).

Gli PSUR dovranno essere presentati immediatamente su richiesta dell'Autorità competente. [9]

### **8) Studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione**

Si sono poste le basi legali per la richiesta da parte dell'industria farmaceutica di studi post-autorizzativi sulla sicurezza e sull'efficacia (PASS/ PAES). [10]

Il PASS è uno studio su un medicinale autorizzato che permette di identificare, caratterizzare o quantificare i rischi, confermare il profilo di sicurezza, o misurare l'efficacia del piano di gestione del rischio nel corso della sua vita

L'AIFA può imporre un PASS al produttore prima dell'autorizzazione, dopo l'autorizzazione o come condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio. L'imposizione di tale obbligo deve essere debitamente motivato, notificato per iscritto e deve contenere gli obiettivi e le scadenze per la presentazione e per lo svolgimento dello studio. Nel caso in cui sussista lo stesso problema di sicurezza per più di un medicinale, l'AIFA/EMA devono incoraggiare i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessati a svolgere uno studio post-autorizzativo congiunto.

L'AIFA/EMA richiedono:

1. Protocollo dello studio approvato a priori;
2. L'approvazione degli emendamenti al protocollo;
3. Rapporti intermedi e finale degli studi con valutazioni;
4. Modifiche dell'AIC a seguito degli studi;
5. Lo studio non può essere condotto se è atto a promuovere l'uso del medicinale.

### **9) Studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione**

Gli studi PAES mirano a chiarire l'efficacia di un farmaco già presente sul mercato, tenendo in considerazione l'efficacia dimostrata nella pratica clinica quotidiana [8].

Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, EMA/AIFA possono imporre l'obbligo al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di condurre uno studio sull'efficacia dopo l'autorizzazione qualora le conoscenze relative alla malattia o la metodologia clinica indichino che le precedenti valutazioni dell'efficacia potrebbero essere riviste in misura significativa.

### **10) Referrals**

Nel corso del 2012, l'EMA attuerà una procedura d'urgenza (la cosiddetta procedura d'urgenza nell'Unione) specificamente progettata per valutare rapidamente significativi problemi di sicurezza legati ad un medicinale disponibile nell'UE, indipendentemente dal suo stato autorizzativo iniziale (centralizzato o nazionale). Durante un referral all'EMA viene richiesto di effettuare una valutazione scientifica di un particolare farmaco o classe di farmaci per conto dell'UE. Tutti i referrals saranno valutati dal nuovo Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza e dal CHMP o dal CMDh. [10] La decisione finale potrà portare ad una modifica del Riassunto delle caratteristiche del prodotto o del foglietto illustrativo, limitando così l'uso del medicinale fino al ritiro dello stesso dal mercato [8].

### **11) Risk Management Plan**

La nuova normativa rafforza le procedure per la presentazione dei piani di gestione del rischio all'EMA. Nell'Unione Europea le imprese presentano il piano di gestione

del rischio al momento della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Il piano include informazioni su come usare il medicinale, sul monitoraggio della sicurezza durante la fase di commercializzazione e descrive le attività intraprese per la minimizzazione del rischio [8].

L'AIFA può imporre l'obbligo al titolare dell'autorizzazione di programmare un sistema di gestione del rischio, qualora ci siano preoccupanti modifiche del rapporto beneficio-rischio per un medicinale autorizzato. In tale contesto, l'AIFA può obbligare il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare una descrizione dettagliata del sistema di gestione del rischio che intende introdurre per il medicinale in questione.

## 12) Ispezioni e sistema di farmacovigilanza

Al titolare di AIC è richiesto di mantenere il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza PSMF permanentemente a disposizione di controlli da parte dell'AIFA. Il PSMF sostituisce l'attuale Descrizione Dettagliata del Sistema di farmacovigilanza (DDPS) [10].

Fascicolo di riferimento del *sistema* di farmacovigilanza:

La nuova direttiva e il nuovo regolamento non contengono informazioni né sulla struttura né sul contenuto di questo nuovo documento. Questi dettagli sono contenuti nelle *Good Vigilance Practice* (GVP), modulo II che sono in fase di sviluppo.

Il PSMF deve contenere documenti essenziali che descrivono il sistema di farmacovigilanza, in particolare:

- 1) Un elenco di medicinali inseriti nel fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza, compreso il nome del medicinale, la denominazione internazionale del principio attivo, la procedura secondo la quale il medicinale è stato autorizzato, il numero di autorizzazione, lo/gli Stati membri in cui l'autorizzazione è valida e se il medicinale è stato effettivamente immesso sul mercato;
- 2) Informazioni relative alla persona qualificata per la farmacovigilanza, tra cui:
  - a) una descrizione delle responsabilità e dei compiti che garantiscano alla persona qualificata l'autorità sufficiente per gestire, promuovere, mantenere e migliorare il sistema di farmacovigilanza;
  - b) le sue qualifiche e l'esperienza in materia di farmacovigilanza;
  - c) recapiti per contattarla;
  - d) dettagli sul regime da applicare in assenza della persona qualificata incaricata della farmacovigilanza;
- 3) informazioni relative alla persona da contattare in caso di problemi in materia di farmacovigilanza;
- 4) la descrizione della struttura organizzativa del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, compreso l'elenco dei siti dove sono intraprese tutte le attività di farmacovigilanza;
- 5) Una descrizione dell'ubicazione, delle funzionalità e delle responsabilità operative del sistema informatizzato e del database usati per ricevere, raccogliere, registrare informazioni sulla sicurezza;
- 6) una descrizione dei processi, della gestione di dati e di documenti aziendali riguardanti la farmacovigilanza per i seguenti aspetti:
  - a) monitoraggio continuo del profilo rischio-beneficio applicato al medicinale e il risultato della valutazione;
  - b) sistema di gestione del rischio e il monitoraggio dei risultati delle misure di minimizzazione del rischio;
  - c) raccolta, valutazione e reporting delle ICSRs
  - d) PSUR
  - e) piani per la comunicazione dei problemi di sicurezza e per variazioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglietto illustrativo [11].

## 13) EudraVigilance

EudraVigilance è un network internazionale istituito dall'EMA nel dicembre 2001 e contiene i reports delle reazioni avverse ai farmaci autorizzati in tutta l'Unione Euro-

pea, inoltrati da parte delle agenzie regolatorie e delle aziende farmaceutiche dell'UE. Al fine di consentire a tutte le autorità competenti di ricevere, accedere simultaneamente e condividere tutte le informazioni sulla farmacovigilanza dei medicinali per uso umano autorizzati nell'Unione, il database Eudravigilance deve essere mantenuto e rafforzato come unico punto di raccolta di tutte le informazioni. L'AIFA non dovrebbe quindi imporre nessun requisito supplementare di segnalazione ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio. Il database dovrebbe essere costantemente accessibile da parte dell'EMA, dell'AIFA e della Commissione, e accessibile in misura adeguata ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e al pubblico. I titolari delle autorizzazioni segnalano le ADRs solo in Eudravigilance; mentre attualmente le segnalazioni confluiscono nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Il criterio di accesso in EV definisce 4 Stakeholder Groups: [12]

1. Stakeholder del Gruppo I - autorità regolatorie nazionali, Commissione Europea, EMA;
2. Stakeholder del Gruppo II - professionisti sanitari e il pubblico in generale;
3. Stakeholder del Gruppo III - titolari delle AIC e Sponsor;
4. Stakeholder del Gruppo IV - Organizzazioni di ricerca.

#### 14) Analisi dei segnali

La capacità di interrogare, analizzare e comprendere i dati è particolarmente importante quando applicata al profilo di sicurezza e rischio-beneficio di un medicinale [8]. Il PRAC effettua l'analisi iniziale e stabilisce l'ordine di priorità dei segnali su rischi nuovi o su rischi che si sono modificati e su modifiche del rapporto beneficio/rischio. L'AIFA monitora i dati della banca dati Eudravigilance e per l'attività di identificazione del segnale si avvale della collaborazione dei centri regionali di farmacovigilanza. L'EMA, le Autorità nazionali competenti e il titolare dell'AIC si scambiano reciproche informazioni qualora vengano identificati rischi nuovi o rischi che si sono modificati o modifiche del rapporto beneficio/rischio.

## Conclusioni

Per garantire la piena ed effettiva attuazione della nuova normativa in materia di farmacovigilanza è necessaria una stretta collaborazione tra tutte le parti coinvolte, al fine di raggiungere un risultato migliore. Per questo motivo l'AIFA sta valutando l'impatto che la nuova normativa avrà sulle diverse aree all'interno dell'Agenzia, coinvolgendo gli uffici: autorizzativo, assessment europeo, ricerca e sperimentazioni cliniche, stampa e comunicazione e quello, ovviamente, di Farmacovigilanza.

Verranno introdotte nuove attività e nuovi processi normativi che richiederanno risorse umane e risorse finanziarie. La mancanza di queste risorse è il più grande rischio per l'attuazione della nuova legislazione.

Il nuovo regolamento e la nuova direttiva sulla farmacovigilanza definiscono chiaramente i compiti e le responsabilità per tutte le parti coinvolte nel sistema di farmacovigilanza dell'UE; viene migliorato il processo decisionale all'interno dell'UE in materia di sicurezza dei medicinali, al fine di assicurare misure cautelative uguali per tutti i prodotti distribuiti in Europa. Si punta ad un rafforzamento della trasparenza e della comunicazione in materia di sicurezza dei medicinali in modo che la fiducia dei pazienti e degli operatori sanitari non possa che migliorare nel tempo.

Trasparenza, comunicazione, efficienza e potenziamento della regolamentazione post-autorizzativa sono gli obiettivi principali della nuova legislazione.

Per la prima volta, le aziende sono rese legalmente responsabili per svolgere studi PASS e PAES e dovranno lavorare anche sul miglioramento del sistema di qualità e di gestione del rischio.

Le modifiche al regolamento e alla direttiva rafforzeranno la rete europea per la farmacovigilanza e forniranno delle semplificazioni alle attuali procedure di farmacovigilanza della comunità con conseguente incremento di efficienza sia per l'industria farmaceutica che per le autorità competenti.

E' stato istituito il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), con sede presso l'EMA, che sarà responsabile di tutte le questioni relative alla farmacovigilanza al livello Europeo. Le tre banche dati europee saranno rafforzate (Eudra-

Vigilance, EudraPharm e *European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool* [EPITT]). Sarà inoltre istituito un portale web europeo sulla sicurezza dei medicinali che garantirà una migliore informazione a tutti i cittadini. Quando lo richieda l'urgenza, il PRAC può organizzare pubbliche audizioni che sicuramente miglioreranno la trasparenza del processo decisionale, mentre tutti i dettagli e i risultati degli studi PASS, previa autorizzazione del PRAC, saranno resi disponibili al pubblico. Questa serie di azioni a livello nazionale ed europeo e l'incremento della trasparenza e condivisione dei dati tra tutti i Paesi coinvolti consentirà una maggiore efficienza del sistema di farmacovigilanza ed una più evidente efficacia delle misure prese a tutela della salute pubblica.

## Glossario

ADR - Adverse Drug Reaction  
 AIC - Autorizzazione all'Immissione in Commercio  
 CHMP - Committee for Medicinal Products in Human use  
 CMDh - Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures human  
 DDPS - Descrizione Dettagliata del Sistema di farmacovigilanza  
 CE - Commissione Europea  
 EMA - European Medicines Agency  
 EPITT - European Pharmacovigilance issues Tracking Tool  
 ERMS FG - European Risk Management Strategy Facilitation Group  
 EU - European Union  
 GVP - Good Vigilance Practice  
 HCPs - Health care Professionals  
 HMA - Heads of Medicines Agencies  
 ICH - International Conference on Harmonization  
 ICSRs - Individual case safety reports  
 IWG PhV - Pharmacovigilance Inspectors Working Group  
 MAHs - Marketing Authorization Holders  
 PAES - Post-Authorization Efficacy Studies  
 PASS - Post-Authorisation Safety Studies  
 PhVWP - Pharmacovigilance Working Party  
 PIL - Patient Information Leaflet  
 PRAC - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee  
 PSMF - Pharmacovigilance System Master File  
 PSUR - Periodic safety update report  
 RMP - Risk Management Plan  
 RNF - Rete Nazionale di farmacovigilanza italiana  
 SPC - Summary of Product Characteristics  
 THMPs - Traditional Herbal Medicinal Products  
 URDs- Union Reference Dates

## Bibliografia

- [1] [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2010\\_1235/reg\\_2010\\_1235\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_en.pdf)
- [2] [http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PD\[3\]](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PD[3]) [http://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/index_en.htm) (visitato febbraio 2012)
- [4] [http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/pharmpack\\_12\\_2008/pharmacovigilance-iavol2\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/pharmpack_12_2008/pharmacovigilance-iavol2_en.pdf)
- [5] Planning for the Implementation of the New Legislation on Pharmacovigilance, EMA/58716/2011
- [6] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2011/04/WC500105349.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/04/WC500105349.pdf)
- [7] GU L 311, 28.11.2001, p. 67.
- [8] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2012/02/WC500121837.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/02/WC500121837.pdf)
- [9] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2011/10/WC500117078.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/10/WC500117078.pdf)
- [10] [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000492.jsp&mid=WC0b01ac058033e8ad&jsenabiled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000492.jsp&mid=WC0b01ac058033e8ad&jsenabiled=true)(visitato febbraio 2012)
- [11] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2011/10/WC500117083.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/10/WC500117083.pdf)
- [12] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2011/10/WC500117087.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/10/WC500117087.pdf)