

IL FARMACO

RICERCA, SVILUPPO E APPLICAZIONE IN TERAPIA

Ettore Novellino



Francesco De Tomasi
Valentina Calderazzo
Domenico Barone
Silvia Cammarata
Daria Putignano
Ilenia Bocchi

Luciano Fuccella
Enrica Menditto
Vincenzo Iadevaia
Antonella Piscitelli
Veronica Russo
Paolo Vinci

Francesca Guerriero
Valentina Orlando
Roberto Colonna
Giacomo Capone
Stefano Bonato
Silvia Romano

Federico II University Press



fedOA Press



Università degli Studi di Napoli Federico II
Phármakon

3

IL FARMACO
RICERCA, SVILUPPO E APPLICAZIONE IN TERAPIA

Federico II University Press



fedOA Press

Il farmaco: ricerca, sviluppo e applicazione in terapia / Ettore Novellino, Luciano Maria Fuccella, Domenico Barone, Vincenzo Iadevaia, Roberto Colonna, Giacomo Capone, Silvia Cammarata, Antonella Piscitelli, Enrica Menditto, Valentina Orlando, Veronica Russo, Daria Putignano, Paolo Vinci, Francesca Guerriero, Ilenia Bocchi, Valentina Calderazzo, Silvia Romano, Stefano Bonato, Francesco De Tomasi. – Napoli: FedOAPress, 2019. – 266 p.; 24 cm. – (Phármakon; 3)

Accesso alla versione elettronica:
<http://www.fedoabooks.unina.it>

ISBN: 978-88-6887-065-2

DOI: 10.6093/978-88-6887-065-2

Comitato scientifico

Ettore Novellino (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), Romano Silvestri (Dipartimento di Chimica e tecnologie del farmaco, Università La Sapienza, Roma), Federico Da Settimo Passeti (Dipartimento di Farmacia, Università di Pisa), Kessle Horst (Institute for Advanced Study, TU München (DO), Zoe Waller (School of Pharmacy, University of East Anglia, Norwich (UK), Udaya Kiran Marelli (Central NMR Facility CSIR-National Chemical Laboratory, Maharashtra (IND), Gorka Basañez (Biofisika, Basque Centre for Biophysics (ES), Marianna Yakubovskaya (Department of Chemical Carcinogenesis, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, RUS), Vittorio Limongelli (Institute of Computational Science, Università della Svizzera Italiana (CH), Maurizio Botta (Dipartimento Biotecnologie chimica e farmacia, Università di Siena), Claudia Martini (Dipartimento di Farmacia, Università di Pisa), Luciana Marinelli (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), Antonio Randazzo (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), Sandro Cosconati (Dipartimento di Scienze e tecnologie ambientali, biologiche e farmaceutiche, Università della Campania, Luigi Vanvitelli), Enrica Menditto (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), Valentina Orlando (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli)

L'immagine di copertina è stata creata a partire da un particolare della miniatura presente nel testo, per lungo tempo attribuito a Tommaso d'Aquino, dal titolo *Aurora consurgens* (< <https://archive.org/details/AuroraConsurgens/page/n43> >). L'immagine tuttavia è stata tratta da Wikipedia (< https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Aurora_Consurgens_manuscripts?uselang=it#/media/File:Aurora_consurgens_zurich_044_f-21v-44_dragon-pot.jpg > data di ultima consultazione, 10 gennaio 2019).

Questo volume è stato realizzato con il contributo del Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF) e il sostegno dell'AIFA attraverso il progetto "Osservatorio sull'appropriato uso del farmaco" (Fondo Farmacovigilanza Attiva 2012-2014).

© 2019 FedOAPress – Federico II University Press

Università degli Studi di Napoli Federico II
Centro di Ateneo per le Biblioteche "Roberto Pettorino"
Piazza Bellini 59-60
80138 Napoli, Italy
<http://www.fedoapress.unina.it/>

Published in Italy

Gli E-Book di FedOAPress sono pubblicati con licenza
Creative Commons Attribution 4.0 International

Autori

ETTORE NOVELLINO

È docente ordinario di Chimica farmaceutica e tossicologica. Nel 2004 ha fondato il “Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione” (CIRFF) che a tutt’oggi dirige. È stato direttore del Dipartimento di Farmacia dell’Università Federico II di Napoli, nonché presidente della Conferenza nazionale dei direttori di dipartimento di farmacia. La sua produzione scientifica, che vanta oltre settecentocinquanta lavori pubblicati sulle più importanti riviste internazionali, si concentra, in particolare, sulla chimica computazionale applicata al drug design e la nutraceutica.

DOMENICO BARONE

Biologo, specializzato in Farmacologia Applicata all’Industria, ha ricoperto vari ruoli nell’industria del farmaco, dalla ricerca allo sviluppo preclinico, dal controllo di qualità della produzione alla Direzione Tecnica. Dal 1996 è docente a contratto presso l’Università degli Studi di Torino ed è autore di oltre 280 pubblicazioni.

ILENIA BOCCHI

Pharmacovigilance Country Head deputy (PVCH deputy), presso il gruppo di Farmacovigilanza di Bayer SpA. Laureata in Biotecnologie Mediche con un Master di II livello in Farmacovigilanza, lavora nell’ambito della Drug Safety da più di 10 anni e ha maturato esperienza in diverse aziende farmaceutiche. Membro attivo e coordinatore del Gruppo di Lavoro di Farmacovigilanza della Società Italiana di Medicina Farmaceutica (SIMeF).

STEFANO BONATO

Pharmacovigilance Country Head (PVCH) in Bayer S.p.A. dal 1993 con precedenti esperienze nell’industria farmaceutica dal 1990, dopo 6 anni di corsia ospedaliera e la specializzazione in Gastroenterologia. Parallelamente a questa responsabilità ha maturato esperienze anche come Medical Adviser, Regulatory Affairs Country Head (settore etico) e Compliance Manager. Da quasi trent’anni Membro attivo del Gruppo di Lavoro di Farmacovigilanza della Società Italiana di Medicina Farmaceutica (SIMeF) e co-fondatore della branca italiana dell’International Society of Pharmacovigilance (ISoP). Affianca all’attività lavorativa quella di docenza in numerosi Master universitari e collabora con alcune società di formazione professionale.

VALENTINA CALDERAZZO

È responsabile locale del Servizio di Farmacovigilanza dell’azienda farmaceutica Boehringer Ingelheim Italia SpA. Laureata in Farmacia, con un Master di II livello in Farmacovigilanza, coordina il reparto di Farmacovigilanza dell’azienda farmaceutica tedesca e monitora i requisiti locali di farmacovigilanza

relativi a tutti i prodotti del portfolio autorizzati ed in sviluppo. Collabora con Farindustria (Gruppo di Lavoro di Farmacovigilanza), è membro attivo della Società Italiana di Medicina Farmaceutica (SIMeF) e collabora con varie associazioni. Le sue attività ed interessi scientifici si concentrano nella sensibilizzazione del concetto di rapporto rischio-beneficio e monitoraggio continuo dei farmaci per la sicurezza dei pazienti.

SILVIA CAMMARATA

È un farmacista ospedaliero con dottorato in farmacologia, socio di varie società scientifiche, membro del Comitato Unico Ricerca e Formazione e di altre aree scientifiche Sifo. Attualmente lavora come dirigente presso l'Agenzia Italiana del Farmaco. Ha esperienza in progetti di cooperazione internazionale, sanità globale e pediatria.

GIACOMO CAPONE

È dirigente delle Professionalità Sanitarie presso l'Agenzia Italiana del Farmaco, laureato in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche con dottorato di ricerca in Scienze del Farmaco (Farmacologia). Precedentemente ha svolto attività di ricerca di base in Italia e all'estero e attività di ricerca clinica profit e non-profit.

ROBERTO COLONNA

È editor, responsabile di diverse testate scientifiche. Dal 2014 si occupa soprattutto della redazione di testi e manuali di farmaceutica. Ha all'attivo numerose pubblicazioni, anche su riviste straniere.

FRANCESCO DE TOMASI

Laureato in Medicina e Chirurgia, ha lavorato prima in Ospedale, in reparto di pneumologia e poi presso l'Industria Farmaceutica come responsabile della Ricerca Clinica, in due multinazionali del farmaco, seguendo studi in Italia ed all'estero; è stato, per due mandati, Presidente di SSFA (Società di Scienze Farmacologiche Applicate), ora denominata SIMeF (Società Italiana di Medicina Farmaceutica); attualmente si occupa del Master di II livello presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma: "Sviluppo preclinico e clinico del farmaco: aspetti tecnico-scientifici regolatori ed etici".

LUCIANO MARIA FUCCELLA

È socio onorario della Società Italiana di Medicina Farmaceutica (SIMeF), docente a contratto del Master sullo Sviluppo Preclinico e Clinico dei Farmaci dell'Università di Milano Bicocca e Fellow della Faculty of Pharmaceutical Medicine (Londra). Nel 2018 gli è stato conferito il prestigioso titolo di "Hero in Pharmaceutical Medicine of IFAPP (International Federation of Associations of Pharmaceutical Physicians)".

FRANCESCA GUERRIERO

Specializzata in farmacia ospedaliera, svolge la sua attività di ricerca presso il "Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione" (CIRFF), occupandosi di outcome research e del monitoraggio relativo alle prescrizioni farmaceutiche.

VINCENZO IADEVAIA

È biologo e farmacista che si occupa dello sviluppo in clinica di nuovi farmaci. Autore di pubblicazioni di farmacoterapia e di testi di legislazione farmaceutica, insegna in diversi master universitari e corsi di formazione per farmacisti.

ENRICA MENDITTO

È ricercatrice presso il Dipartimento di Farmacia dell'Università Federico II di Napoli. La sua attività di ricerca ha come direttrice principale la progettazione e la realizzazione di studi osservazionali per la valutazione dell'uso dei farmaci in condizioni di "real-world" tramite l'utilizzo di banche dati sanitarie, network di medici di medicina generale e la rete delle farmacie private.

VALENTINA ORLANDO

È ricercatrice presso il Dipartimento di Farmacia dell'Università Federico II di Napoli. Svolge la sua attività di ricerca al "Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione" (CIRFF), occupandosi di outcome research a partire da database clinici e amministrativi e di valutazione dell'impatto delle politiche sanitarie nella reale pratica clinica.

ANTONELLA PISCITELLI

Specializzanda in Farmacia Ospedaliera, svolge attività di ricerca presso il "Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione" (CIRFF). Si occupa di realizzazione di studi di Farmacoutilizzazione finalizzati al monitoraggio delle prescrizioni, alla definizione e validazione di una reportistica, alla valutazione dell'appropriatezza dell'uso dei farmaci, sviluppo e validazione di indicatori della qualità delle cure.

DARIA PUTIGNANO

È ricercatrice presso il Laboratorio per la salute materno-infantile dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano. I suoi interessi scientifici riguardano soprattutto la revisione sistematica delle evidenze dell'uso dei farmaci in gravidanza, in allattamento e nell'età evolutiva. È autrice e coautrice di pubblicazioni su riviste scientifiche nazionali e internazionali.

SILVIA ROMANO

È Vaccine Safety Officer (VSO), Responsabile Vaccini Sanofi Pasteur, presso il dipartimento Pharmacovigilance and Safety di Sanofi SpA. Laureata in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche, con un Dottorato e un Post-Dottorato di ricerca in Farmacologia e un Master di II livello in Scienze Regolatorie del Farmaco, ha maturato significativa esperienza in Farmacovigilanza e Affari Regolatori in diverse aziende farmaceutiche. Membro attivo del Gruppo di Lavoro di Farmacovigilanza della Società Italiana di Medicina Farmaceutica (SIMeF).

VERONICA RUSSO

Si è specializzata in "Farmacia ospedaliera" ed è dottoranda in Scienze farmaceutiche. Svolge le sue ricerche presso il "Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione" (CIRFF) di Napoli. I suoi interessi di ricerca riguardano la realizzazione di studi di farmacoterapia finalizzati al monitoraggio delle prescrizioni, identificando i determinanti dell'uso dei farmaci a livello locale e ospedaliero. Ha diverse pubblicazioni su riviste internazionali.

PAOLO VINCI

È Avvocato a Milano, socio fondatore dello “Studio Legale Prof. Avv. Paolo Vinci e Associati”, che si occupa di responsabilità professionale civile e di macrolesioni, attivo sia in materia civile che penale. È autore di numerose pubblicazioni, ed è stato relatore presso importanti eventi congressuali nazionali ed internazionali, nonché docente universitario, prima alla Bicocca e attualmente all’Università Meier, ove è anche Direttore del Centro Vittime della Strada e della Malasanità.

CAPITOLO PRIMO

Storia, ricerca e sviluppo dei farmaci

**Ettore Novellino, Luciano Maria Fuccella, Domenico Barone
Vincenzo Iadevaia, Roberto Colonna**

1.1	Una breve storia della farmacologia occidentale	1
1.2	La progettazione di farmaci ieri e oggi	23
1.3	Il processo di ricerca e sviluppo di un farmaco	24
1.4	La Drug discovery	25
	a) High throughput screening (HTS)	26
	b) Ultra-high throughput screening (uHTS)	26
	c) High content screening (HCS)	27
	d) Screening virtuale (SV)	27
	e) Screening <i>in silico</i>	27
1.5	Lo sviluppo pre-clinico	27
	a) Studi di tossicologia	28
	b) Studi di Genotoxicology e test di mutagenesi	32
	c) Studi di Farmacodinamica	32
	d) Studi di farmacocinetica	32
1.6	Dalla pre-clinica alla clinica	33
1.7	Gli studi clinici	33
	a) Fase I	34
	b) Fase II	35
	c) Fase III	36
	d) Fase IV	37
1.8	L'uso compassionevole di un farmaco	38
1.9	La Good Clinical Practice (GCP - buona pratica clinica)	38
1.10	La normativa della sperimentazione clinica	43
1.11	Le tipologie degli studi clinici	51
1.12	Gli studi clinici osservazionali, prospettici, retrospettivi, di coorte, caso controllo	53

CAPITOLO SECONDO

L'Autorizzazione all'Immissione in Commercio dei farmaci a uso umano

Silvia Cammarata, Giacomo Capone, Antonella Piscitelli

Francesca Guerriero

2.1	La regolamentazione farmaceutica	55
2.2	Il sistema normativo europeo per i medicinali	56
2.3	La cooperazione internazionale	59
2.4	Il quadro regolatorio europeo	59
2.5	Le linee guida e l'International Council For Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)	61
2.6	Il dossier di registrazione: il Common Technical Document (CTD)	62
2.7	Le autorità regolatorie nazionali	64
2.8	Le basi legali dell'AIC	65
	a) Domande complete	66
	b) Domande semplificate	66
2.9	Le procedure di registrazione	68
	a) Procedura nazionale	69
	b) Procedura di mutuo riconoscimento (MRP)	69
	c) Procedura decentrata	70
	d) Procedura centralizzata (CP)	71
2.10	EMA: parere scientifico e assistenza al protocollo	73
2.11	Il processo decisionale	73
2.12	Le autorizzazioni speciali	74
2.13	Il programma PRIME (PRIority MEDicines) e l'Adaptive pathway	75
2.14	L'uso compassionevole	77
2.15	Le autorizzazioni in ambito pediatrico	78
2.16	I farmaci orfani	81
2.17	Le terapie avanzate	82
	a) Consulenza scientifica	83
	b) Raccomandazione scientifica circa la classificazione delle terapie avanzate	83
	c) Certificazione dei dati della qualità e dei dati non clinici	83
2.18	Medicina di precisione (Precision Medicine – Medicina personalizzata)	84
2.19	EMA e innovatività	84
2.20	AIFA e innovatività	85
	a) Bisogno terapeutico	86
	b) Valore terapeutico aggiunto	86
	c) Qualità delle prove	86
2.21	Sospensione, revoca, rinnovo, estensione rifiuto e rifiuto dell'AIC	86

CAPITOLO TERZO

La classificazione dei medicinali e il Codice Comunitario

**Enrica Menditto, Valentina Orlando, Silvia Cammarata,
Giacomo Capone, Antonella Piscitelli, Veronica Russo**

3.1	Il Codice Comunitario per i farmaci a uso umano	91
3.2	Definizioni e campo di applicazione	92
3.3	Altre modalità di classificazione del medicinale	94
3.4	Classificazione dei medicinali per uso umano ai fini della fornitura	95
	a) Medicinali soggetti a prescrizione medica ripetibile	96
	b) Medicinali soggetti a prescrizione medica da rinnovare volta per volta	97
	c) Medicinali soggetti a ricetta medica speciale	98
	d) Medicinali soggetti a ricetta medica limitativa	98
	e) Medicinali non soggetti a prescrizione medica	99
3.5	La ricetta medica per i medicinali a uso umano	100
3.6	La ricetta medica per medicinali a uso umano: la natura tecnico-scientifica	101
3.7	Prescrizioni di isotretinoina sistemica	103
3.8	Dispensazione di farmaci senza la prevista ricetta medica in casi di urgenza	106
3.9	Etichettatura e foglietto illustrativo	108
	Etichettatura	109
	Foglietto illustrativo	111
3.10	Disposizioni speciali relative ai medicinali di origine vegetale tradizionali	112
3.11	Pubblicità	113
3.12	I medicinali falsificati e contraffatti	115
	a) Pericolosità legata al principio attivo	116
	b) Pericolosità legata agli eccipienti	117
	c) Pericolosità legata al confezionamento	117
3.13	La tracciabilità dei medicinali	118
3.14	Stralci di sanzioni penali	120
3.15	Sistemi di raccolta di medicinali inutilizzati o scaduti	121

CAPITOLO QUARTO

La Farmacoutilizzazione

**Ettore Novellino, Enrica Menditto, Valentina Orlando
Francesca Guerriero, Antonella Piscitelli, Veronica Russo**

4.1	La farmacoutilizzazione	125
4.2	Tipologie di studi di farmacoutilizzazione	126
	a) Pattern di utilizzo	126
	b) Qualità di utilizzo	127
	c) Determinanti d'uso	127
	d) Outcomes di utilizzo	127
4.3	Tipologie di informazioni	127
4.4	Fonte dei dati	128
	a) Archivi amministrativi sanitari	128
	b) Archivi clinici	129
4.5	Record linkage	130
4.6	Il sistema di classificazione ATC/DDD	131
4.7	La classificazione ATC	131
4.8	Richiesta del codice ATC per le nuove sostanze	133
4.9	Domande di modifica della classificazione ATC	134
4.10	La Dose Definita Die (DDD)	135
4.11	Richiesta, revisione e modifica di una DDD	136
4.12	Gli indicatori di consumo e spesa	139
	DDD per 100 giorni di degenza	139
	La dose giornaliera prescritta (PDD)	139
	Gli indicatori di spesa	140
4.13	Confronto tra diverse realtà territoriali	140
4.14	Gli indicatori di esposizione e di durata d'uso dei farmaci	141
	a) Prevalenza d'uso	141
	b) DDD per utilizzatore	141
	c) Proporzioni di utilizzatori sporadici	141
4.15	I Real World Data e la Real World Evidence	141
4.16	I Real World Data a supporto dei decisori	142
	a) Aderenza alle terapie	143
	b) Politerapia	144
	c) Potenziale inappropriata prescrivibile	144

CAPITOLO QUINTO

La prescrizione dei medicinali off-label

**Enrica Menditto, Silvia Cammarata, Giacomo Capone
Daria Putignano, Antonella Piscitelli, Paolo Vinci**

5.1	Prescrizioni <i>off-label</i> nella pratica clinica	147
5.2	Uso unlicensed e uso <i>off-label</i>	148
5.3	Prescrizioni <i>off-label</i> : il quadro generale in Europa	149
5.4	Prescrizioni <i>off-label</i> : il quadro generale in Italia	152
5.5	Quadro normativo nazionale: evoluzione e attualità	153
5.6	Il “nodo” dell’uso compassionevole dei medicinali come <i>off-label</i>	154
5.7	Legge n. 648 del 23 dicembre 1996	155
5.8	Provvedimenti CUF-AIFA del 17 gennaio 1997 e del 20 luglio 2000	156
	a) Prescrizione e dispensazione	157
	b) Monitoraggio	158
	c) Spesa farmaceutica	158
5.9	L’informazione al paziente: il consenso informato (provvedimento CUF del 20 luglio 2000)	159
5.10	Legge n. 94 dell’8 aprile 1998	161
5.11	Decreti del Ministero della Salute dell’8 maggio 2003 e del 7 settembre 2017	164
5.12	Impiego clinico dei farmaci <i>off-label</i> in medicina generale	165
5.13	Impiego clinico dei farmaci <i>off-label</i> in pediatria	166
5.14	Impiego clinico dei farmaci <i>off-label</i> in oncologia	173
5.15	Impiego clinico dei farmaci <i>off-label</i> in psichiatria e in neurologia	177
5.16	Responsabilità medica per prescrizioni di medicinali <i>off-label</i>	182
5.17	La colpa	184
5.18	Il dolo	186
5.19	Il danno e il nesso di causalità nelle prescrizioni <i>off-label</i>	188
5.20	Cenni sulla responsabilità erariale per prescrizioni di medicinali <i>off-label</i>	189

CAPITOLO SESTO

La Farmacovigilanza dei medicinali per uso umano.

Il ruolo del titolare dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio

**Ilenia Bocchi, Valentina Calderazzo, Silvia Romano, Stefano Bonato, Francesco
De Tomasi**

6.1	Valutazione del profilo di sicurezza del medicinale e importanza crescente della Farmacovigilanza	191
6.2	La vigilanza durante la sperimentazione clinica	192

6.3	La normativa di farmacovigilanza europea e italiana	195
6.4	Il sistema di qualità in farmacovigilanza	197
6.5	Il sistema di farmacovigilanza italiano	198
6.6	La Rete Nazionale di Farmacovigilanza	199
6.7	Il sistema di farmacovigilanza del titolare dell’Autorizzazione all’immissione in Commercio	200
6.8	Il servizio di farmacovigilanza aziendale e il responsabile del servizio di farmacovigilanza aziendale	202
6.9	Gestione e monitoraggio delle reazioni avverse da parte dell’industria farmaceutica	203
6.10	La letteratura scientifica	204
6.11	Altre fonti di segnalazioni	205
6.12	I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza dei farmaci	206
6.13	La vaccinovigilanza	207
6.14	Farmacovigilanza, limiti e prospettive	209

CAPITOLO SETTIMO

La Farmacovigilanza dei medicinali per uso umano.

Il ruolo delle Agenzie Regolatorie

Silvia Cammarata, Giacomo Capone, Valentina Orlando, Antonella Piscitelli

7.1	Obiettivi e compiti della farmacovigilanza	211
7.2	Le reazioni avverse (Adverse Drug Reaction - ADR)	214
7.3	Farmacovigilanza: normative e linee guida europee e italiane	216
7.4	Il sistema nazionale di farmacovigilanza: organizzazione e ruolo di AIFA	217
7.5	Ruolo delle Regioni e dei Centri regionali di farmacovigilanza	218
7.6	Il Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015: un nuovo sistema di farmacovigilanza	219
7.7	La segnalazione di farmacovigilanza	220
7.8	Il flusso delle segnalazioni	224
7.9	La Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)	225
7.10	EudraVigilance	225
7.11	Il Comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC)	227
7.12	Il segnale in farmacovigilanza	228
7.13	La valutazione degli Individual Case Safety Report (ICSR)	230
7.14	Validazione, conferma e prioritizzazione del segnale	231
7.15	La valutazione del segnale	232
7.16	Il monitoraggio addizionale	232

7.17 Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)	233
7.18 Il Piano di gestione del rischio (RMP)	236
7.19 Le misure di minimizzazione del rischio	237
7.20 Studio sulla sicurezza post-autorizzazione (PASS)	240
7.21 Ispezioni di farmacovigilanza	242
7.22 Trasparenza e comunicazione nel sistema di farmacovigilanza europeo	244
ACRONIMI PRESENTI NEL TESTO	245
BIBLIOGRAFIA	253

Forse il futuro può attecchire solo sulle nostre ferite.

Rachel Cusk, *Transiti*

Capitolo Primo

Storia, ricerca e sviluppo dei farmaci

Ettore Novellino - Luciano Maria Fuccella - Domenico Barone - Vincenzo Iadevaia - Roberto Colonna

1.1 UNA BREVE STORIA DELLA FARMACOLOGIA OCCIDENTALE

La ricerca di rimedi efficaci contro il dolore e la malattia ha caratterizzato la storia dell'umanità sin dalle sue origini¹. Le prime forme di farmacologia si possono probabilmente già rintracciare in quei tentativi condotti dai cosiddetti uomini primitivi volti a riconoscere le proprietà benefiche contenute in erbe, acque sorgive e sostanze alimentari. A questi tentativi, che si andarono, via via, sempre più perfezionando, ben presto si affiancarono una serie di teorie accomunate dall'idea che l'azione terapeutica potesse essere potenziata con il ricorso a pratiche magico-religiose in grado di facilitare la guarigione "scacciando" dal corpo del malato lo "spirito cattivo" responsabile della patologia².

La medicina magico-sacerdotale ha avuto, del resto, per un lungo periodo, un ruolo predominante nelle dinamiche culturali di molteplici etnie, attraversando di fatto tutte le civiltà antiche, da quella assiro-babilonese a quella fenicia, dalla cretese alla micenea, dalla cinese all'indiana, dall'egizia alla greca pre-classica³. Sarà con Ippocrate, nell'Atene del Secolo V a.C., che la pratica medico-farmaceutica si emanciperà da questa sorta di teurgia scientifica, per puntare a un tipo di conoscenza basata sull'osservazione e sull'esperienza. Con la famosa "dottrina dei quattro umori" (flegma, sangue, bile nera e bile gialla), il medico di Coo svilupperà una teoria destinata a dominare la medicina dogmatica fino a Galeno che, a sua volta, la rielaborerà, consacrandola fino al Rinascimento quale punto di riferimento inconfutabile.

Partendo dalle suggestioni proposte da Alcmeone⁴, e prima ancora da Anassimene (la teoria dei quattro elementi fondamentali, aria, acqua, fuoco e terra) e da Empedocle (la teoria delle "radici" origine di ogni cosa), Ippocrate sostenne che gli umori, o liquidi organici, fossero molteplici e che agissero nell'organismo mediante indefinite *dynameis* (caratteristiche), una posizione quest'ultima poi sposata anche da Anassagora con l'idea di infinità dei "semi". In altre parole, gli umori non costituiscono qualcosa di "immobile", in quanto, proprio perché liquidi organici, possono trasmutare l'uno nell'altro e far interagire le varie *dynameis* presenti (per esempio, l'acidità, l'astringenza o la "zuccherosità"), generando innumerevoli possibili combinazioni e, dunque, situazioni⁵. Allo stesso modo, insieme a una quantità di altri fattori (anatomici, dietetici, geografici), gli umori influenzano la configurazione dei tipi psicosomatici che fungono «da regole orientative nella valutazione della molteplicità dei casi individuali»⁶. Sicché, soltanto dall'osservazione empirica è possibile rilevare l'importanza nei processi morbosi di alcuni umori rispetto ad altri, e ciò spiega la ragione per cui il «flegma era chiamato il liquido biancastro, freddo e acre che si manifestava nelle malattie dell'apparato

¹ Cfr., Fainzang S. 2001. *Médicaments et société*. Trad. it. di Talamonti A. 2009. *Farmaci e società. Il paziente il medico e la ricetta*, Milano: Franco Angeli, p. 14.

² Cfr., *ibidem*, pp. 14-15.

³ Cfr., Caprino L. 2011. *Il farmaco, 7000 anni di storia dal rimedio empirico alle biotecnologie*, Roma: Armando Editore, p. 29.

⁴ A questo proposito, è utile richiamare quel frammento di Alcmeone di Crotona, presente in un testo di medicina del Secolo V a.C., nel quale il medico calabrese afferma che «la salute dura fintantoché i vari elementi, umido secco, caldo freddo, amaro dolce, hanno uguali diritti e che le malattie vengono quando uno prevale sull'altro. Il prevalere dell'uno sugli altri è causa di distruzione (...). La salute è l'armonica mescolanza delle qualità opposte (Giannantoni G. 1993. *I presocratici: testimonianze e frammenti*, Bari: Laterza, p. 244).

⁵ Cfr., Vegetti M. 1965. *Il pensiero di Ippocrate*. In *Opere di Ippocrate*, Torino: UTET, p. 31.

⁶ *Ibidem*. L'interpretazione del Vegetti non vuol negare il ruolo di primo piano che l'ipotesi umorale possiede nella dottrina ippocratica, ma solo sottolineare che essa «non va vista come chiusa e autosufficiente, bensì integrata con la considerazione degli *schemata* o strutture anatomiche degli organi, e soprattutto delle *dynameis* agenti nell'organismo» (*ibidem*).

respiratorio o nelle affezioni acute degli occhi; la nozione di bile nera poteva allo stesso modo derivare dalle feci dei malati che soffrono di ulcere gastriche, da certi vomiti, dalle urine prodotte da una forma di malaria; la bile gialla pure dai vomiti e da altri tipi di feci»⁷.

La medicina greca, e, in generale, la medicina antica, non conosceva però l'attività patogena dei microorganismi e, anzi, attribuiva l'origine delle malattie epidemiche all'aria carica di miasmi (si pensi, per esempio, all'espressione “mala aria” da cui derivò il nome della malaria)⁸ e alle variazioni delle condizioni atmosferiche e climatiche⁹. I medicamenti greci, pertanto, si concentrarono sugli stati di intossicazione, veri o presunti, che si supponeva minassero l'equilibrio dell'organismo e, quindi, della salute. La continua ricerca di rimedi in questa direzione permise di accumulare un cospicuo bagaglio di esperienze, ponendo di fatto le basi della moderna tossicologia. A tal riguardo, è possibile indicare, quale una delle prime relazioni tossicologiche, l'accurato resoconto, fornito da Platone nel *Fedone*, sulle proprietà del succo di cicuta in occasione della morte di Socrate¹⁰: «la descrizione data dal filosofo greco della paralisi dei nervi sensitivi e motori, con depressione del Sistema Nervoso Centrale (SNC) e con comparsa della paralisi respiratoria, coincide molto bene con le azioni, oggi conosciute, dell'alcaloide della cicuta, la Coniina»¹¹.

L'osservazione diretta della natura, la classificazione dei suoi fenomeni, l'elaborazione di una casistica o la finale compilazione di *corpora*, furono alcuni dei tratti distintivi dell'approccio epistemologico degli etruschi e testimoniano come questo popolo avesse compreso gli elementi costitutivi di una scienza propriamente detta, per quanto maturata e gestita con stimoli e intenti magico-religiosi¹².

La civiltà etrusca, affermatasi a partire dal Secolo IX a.C. in un'area che comprendeva le attuali regioni italiane della Toscana, dell'Umbria e del Lazio settentrionale, ma anche ampie zone della Liguria, dell'Emilia Romagna, della Lombardia e della Campania¹³, per oltre mezzo millennio influenzò la cultura romana. Eppure, proprio i romani non solo li sconfissero militarmente ma – è il caso di dirlo – ne fagocitarono usi e costumi, cancellando le stimate della loro esistenza, di cui, infatti, sopravvive eco nei saltuari riferimenti in opere di autori greci e latini e nei numerosi, imponenti, siti archeologici¹⁴.

⁷ *Ibidem*.

⁸ Cfr., Zanca A. 1992. *Esseri senza nucleo*. In Pianca U., *Il Farmaco nei tempi*, Parma: Farmitalia Carlo Erba, p. 3 e 6.

⁹ Cfr., Ippocrate. *Aria, acque e luoghi*. In Capsoni G. (a cura di). 1839. *Sulle arie, sulle acque e sui luoghi: trattato politico-medico-statistico d'Ippocrate*, Milano: Tipi di P.A. Molina, pp. 129-132 (< <https://archive.org/details/sulleariesulleac00hipp/page/n3> >, data di ultima consultazione 19 settembre 2019. Da ora in avanti questo riferimento temporale non sarà più indicato e sarà dunque considerato sottinteso per i successivi rinvii a pagine internet. Si tenga inoltre presente che non saranno segnalate le eventuali aggiunte, per motivi di giustificazione, di spazi vuoti all'interno degli indirizzi delle pagine internet citate).

¹⁰ Cfr., Platone. *Φαίδων*, 118. Trad. it. di Prieri B. 1843. *Fedone*. In *L'Apologia di Socrate, il Critone ed il Fedone*, Torino: Pomba, pp. 471-472.

¹¹ Caprino L. *Op. cit.*, p. 34.

¹² Cfr., Cherici A. 2006. *Science and technology for cultural heritage*. “Per scienza degli Etruschi”, 15 (1-2): pp. 9-28. Si vedano in particolare le pp. 9-11. A tal riguardo, risulta di grande interesse anche Hus A. 1980. *Les Etrusques et leur destin*, Parigi: Picard.

¹³ La principale struttura sociale etrusca era la città, che aveva caratteristiche organizzative per molti aspetti simili a quelle sviluppate in Grecia (cfr., Camporeale G. 2015. *Gli Etruschi. Storia e Civiltà*, Torino: UTET, p. 42). E come quelle greche, anche le città etrusche si associarono ben presto in leghe, la più nota delle quali fu la cosiddetta Dodecapoli o Lega dei dodici popoli (cfr., Torelli M. 2005. *Storia degli etruschi*, Roma: Laterza, p. 51). La Dodecapoli etrusca – i cui appartenenti si riunivano periodicamente in un ufficiale incontro plenario nel Fanum Voltumnae (un santuario “federale” dedicato a Voltumna, una divinità ctonia associabile vagamente al Giove latino) presso la città di Volsini (l'odierna Orvieto) – comprendeva Vulci, Volterra, Volsini, Veio, Vetulonia, Arezzo, Perugia, Cortona, Tarquinia, Cere, Chiusi e Roselle. Oltre a quest'area di riferimento, che di fatto si estendeva tra i fiumi Tevere e Arno, l'egemonia etrusca si affermò a nord dell'Appennino, a Velzna (latinizzata in Felsina, ossia Bologna), Mantova, Adria, Spina e Marzabotto. A tutto ciò è necessario aggiungere che nel Secolo VI a.C., gli etruschi imposero il loro dominio su Roma, attraverso le dinastie dei Tarquini e la campagna militare di Lars Porsenna, e fondarono Capua. La presenza etrusca in Campania fu probabilmente l'effetto di un processo di colonizzazione che ebbe origine dalle città dell'Etruria meridionale costiera e che si spinse da un lato verso la già ricordata Capua e dall'altro verso l'agro Picentino nell'attuale Pontecagnano (cfr., D'Agostino B. 2003. *Gli etruschi*, Milano: Jaca Book, p. 9), come testimoniano le tracce linguistiche e archeologiche a Pompei e a Salerno (cfr., Pellegrino C., 2008. “Pontecagnano: la scrittura e l'onomastica in un centro etrusco di frontiera”. *Annali della Fondazione «Claudio Faina»*, XV: pp. 423-463; Alfano D., Aurino P., Basile F., Caracciolo E., D'andrea M., Pellegrino C., Rossi A., Viscione M. 2006. *Pontecagnano tra Etruschi, Sanniti e Romani. Gli scavi dell'Università di Salerno e dell'Università di Napoli “L'Orientale” lungo l'autostrada SA-RC*, in Osanna M. (a cura di), *Verso la città*, Venosa: Osanna edizioni, pp. 463-496).

¹⁴ La riscoperta degli etruschi, il cosiddetto *revival*, avvenne a partire dal Rinascimento (cfr., per esempio, Cipriani G. 1980. *Il mito etrusco nel Rinascimento fiorentino*, Firenze, Olschki; Camporeale G. 2003. *Atene e Roma. “La scoperta degli etruschi”*, anno

Non deve dunque destare sorpresa se nel mondo antico gli etruschi godettero di eccezionale fama per le loro conoscenze in ambito medico (e, in particolare, nelle tecniche odontoiatriche di cui furono, in quei tempi, indiscussi maestri¹⁵), chirurgico e fitoterapico. La loro *Weltanschauung* si fondava sull'idea che ogni aspetto ed elemento nella natura avesse un senso, un valore, un'efficacia, perché espressione di un'energia capace di agire sull'uomo sia in modo benefico, sia malefico¹⁶. Proprio a partire da questo assioma, gli etruschi definirono un sistema medicale che, retto da una ristretta cerchia di membri dell'ordine sacerdotale, si fondava su una estesa farmacopea e sull'utilizzo a scopo curativo delle acque termali¹⁷.

PRINCIPALI IMPIEGHI TERAPEUTICI DELLE PIANTE PRESSO GLI ETRUSCHI		
	<i>Piante</i>	<i>Indicazioni e proprietà</i>
Acanto	<i>Acanthus spinosus</i>	Emorragie, diarrea
Alloro	<i>Laurus nobilis</i>	Emorragie, catarsi
Biancospino	<i>Crataegus oxyacantha</i>	Astringente
Bosso	<i>Buxus sempervirens</i>	Antidolorifico, sudoriparo
Calamo aromatico	<i>Acarus calamus</i>	Sudoriparo, emmenagogo, sedativo
Canna	<i>Arundo donax</i>	Sudoriparo
Cipresso	<i>Cupressus sempervirens</i>	Tisi
Convolvolo	<i>Convolvulus sepium</i>	Purgativo
Corniolo	<i>Cornus mas</i>	Astringente, febbrifugo
Edera	<i>Hedera elix</i>	Disinfettante, antiulcera
Efemero	<i>Colchicum autumnale</i>	Antidolorifico
Giglio	<i>Lilium candidum</i>	Antidolorifico, risolvente
Larice	<i>Larix decidua</i>	Catarro, tisi
Melograno	<i>Punica granatum</i>	Antielmintico
Millefoglio	<i>Achillea millefolium</i>	Antisettico, cicatrizzante, emostatico
Nardo	<i>Valeriana officinalis</i>	Sedativo, ipnotico
Olmo	<i>Ulmus campestris</i>	Ustioni, ferite, malattie della pelle
Papavero	<i>Papaver rhoeas</i>	Sedativo
Pino	<i>Pinus pinaster</i>	Cicatrizzante
Pioppo	<i>Populus alba</i>	Antisettico, Balsamico
Quercia	<i>Quercus robur</i>	Antisettico, astringente, febbrifugo
Rosa selvatica	<i>Rosa gallica e canina</i>	Malattie degli occhi
Salice	<i>Salix alba</i>	Dolori articolari
Tifa	<i>Typha latifolia</i>	Astringente
Tiglio	<i>Tilia platyphilla</i>	Catarro, infezioni del cavo orale
Trifoglio	<i>Menyanthes trifoliata</i>	Antireumatico, febbrifugo

Figura 1 - Principali impieghi terapeutici delle piante presso gli etruschi¹

XLVIII, fascicolo 4, ottobre dicembre: pp. 145-165). A tal proposito, Luciano Sterpelloni nel suo saggio sulla medicina etrusca riporta un avvenimento di cui, purtroppo, non cita la fonte, ma che oltre a essere di sicura suggestione, offre uno spaccato di quella che dovette essere l'improvvisa riscoperta durante il Cinquecento di questa civiltà credeva perduta: «stava tranquillamente arando il suo campicello nella zona di Vulci quando vide l'aratro sprofondare pesantemente nel terreno. Nell'apertura che s'era formata, si chinò a guardare dentro la voragine... Si stropicciò più volte gli occhi, credendo di sognare, due scheletri disposti sulla nuda pietra si dissolvevano rapidamente come cera al sole man mano che l'aria penetrava nella voragine. In breve, quei due corpi che avevano resistito incorrotti al volgere dei millenni s'erano ridotti a due mucchi di cenere. E il contadino corse terrorizzato a chiamare i compagni» (Sterpellone L. 2002. *La medicina etrusca*, Noceto (PR): Edizioni Essebienne, p. 7).

¹⁵ Cfr., Becker M.J., MacIntosh Turfa J. 2017. *The Etruscans and the History of Dentistry: The Golden Smile through the Ages*, Londra, New York: Routledge.

¹⁶ Cfr., Sterpellone L. 2002. *La medicina etrusca*, cit., p. 71.

¹⁷ L'uso curativo ed edonistico delle acque termali da parte degli etruschi, successivamente ripreso dai romani, può essere anche spiegato dalla straordinaria concentrazione di siti termali nelle zone in cui essi vivevano (Sterpellone L. 2002. *La medicina etrusca*, cit., p. 59). Gli etruschi non solo ne compresero gli effetti benefici per il corpo e per la salute umana, ma furono perfino

L'importanza di questa farmacopea fu sottolineata già da Dioscoride, il quale ricorda ben tredici essenze vegetali a cui gli etruschi riconoscevano virtù officinali, tra l'altro tutt'oggi ancora accettate¹⁸. Del resto, la possibilità di avere a disposizione con una certa facilità un'abbondante vegetazione mediterranea bassa e cespugliosa di piante ricche di succhi corroboranti e stimolanti, come, per esempio, la Salvia, il Rosmarino, il Timo e la Maggiorana, o di piante arbustive ed erbacee ad alto contenuto di olii essenziali, agevolò non di poco la progettazione di efficaci fitofarmaci¹⁹. A ciò deve aggiungersi che gli etruschi includevano nella loro farmacologia anche alcuni minerali come la limatura e l'ossido di ferro (per contrastare le anemie), il rame (per lenire le infiammazioni) e alcuni sali (sodio e potassio). Non è dato sapere invece se adoperassero i loro medicamenti come "semplici" o in combinazione tra di loro, mentre è probabile che le piante medicinali venissero sfruttate sotto forma di empiastri, unguenti e pomate, preparati utilizzando grassi di varia natura e olio di oliva come veicoli eccipienti²⁰.

Le cognizioni greche ed etrusche di farmacologia furono acquisite e perfezionate a Roma, dove il numero dei prodotti vegetali impiegati in terapia aumentò considerevolmente. D'altronde, per lungo tempo i romani vissero in una condizione di inferiorità scientifica rispetto a queste civiltà che, come si è visto, svilupparono le loro conoscenze sulla base di esperienze concrete e risultati verificati²¹. A Roma, invece, dominarono per diversi secoli una serie di medicine e farmacologie di stampo primitivo, come quella teurgica²², sacerdotale²³, magica²⁴ e patriarcale²⁵, espressioni di superstizioni o, al massimo, di esperienze empiriche quotidiane. Il passaggio da queste concezioni primitive, che comunque non scomparvero mai del tutto²⁶, a una medicina-farmacologia imperniata su criteri più razionali, fu lento e graduale. Una tappa significativa di questo cammino

abili costruttori di infrastrutture dedicate. Tale abilità proveniva probabilmente dal fatto che la presenza, a quel tempo, di numerose zone malariche tra le pianure della Versilia e della Maremma, li aveva costretti a drenare le acque in modo artificiale al fine di bonificare i territori palustri. Non fu quindi un caso se il primo re etrusco di Roma (il quinto dopo Romolo, Numa Pompilio, Tullo Ostilio e Anco Marzio), vale a dire Lucio Tarquinio Prisco, grazie ai proventi delle guerre vittoriose intraprese contro le vicine popolazioni, avviò la costruzione di numerose opere pubbliche, tra cui, appunto, la celebre Cloaca Maxima (cfr., Torelli M. *Op. cit.*, p. 141).

¹⁸ Cfr., Cherici A. *Op. cit.*, p. 11.

¹⁹ Cfr., Frati F., Giulierini P. 2002. *Medicina Etrusca: alle origini dell'arte del curare*, Cortona: Calosci, pp. 89-91; Sterpellone L. 2002. *La medicina etrusca*, cit., p. 71.

²⁰ Il largo uso di empiastri, unguenti e pomate sarebbe provato dai numerosi "unguentari" e "balsamari" (piccoli recipienti atti a contenere e a preservare a lungo medicamenti in forma solida o semisolida) rinvenuti negli scavi archeologici dei siti etruschi (cfr., Sterpellone L. 2002. *La medicina etrusca*, cit., p. 79).

²¹ Cfr., Penso G. 2002. *La medicina romana. L'arte di Esculapio nell'antica Roma*, Noceto (PR): Edizioni Essebiemme, p. 82.

²² All'inizio della loro storia, i romani non conobbero che una scienza medico-farmacologica di tipo teurgico, vale a dire basata sull'invocazione, attraverso varie pratiche, agli dèi per richiedere la guarigione dei malati e per ricevere da essi suggerimenti utili alla terapia da seguire: «per i romani, gli dèi rappresentavano delle forze che agivano con finalità ben definite e ciò che li differenziava gli uni dagli altri era, essenzialmente, il loro ruolo, le loro specifiche attività e i riti del culto a loro dedicato. Non esistevano accenti poetici per attribuire a ciascuno di essi una spiccata e distinta individualità come accadeva per gli dèi celebrati da Omero. La religione era qualcosa di estremamente pratico: gli dèi, le cui funzioni erano spiegate dal loro stesso nome, spesso assai significativo, soprintendevano a fenomeni ben definiti e intervenivano nell'interesse dell'uomo. Per tale motivo era essenziale sapere a quale dio rivolgersi per ogni evenienza» (*ibidem*, p. 10).

²³ Le pratiche teurgiche richiedevano l'intervento di intermediari che permettessero il contatto tra il richiedente e gli dèi invocati. Suddetti intermediari erano i sacerdoti consacrati al culto delle differenti divinità, che stabilivano i riti da seguire per ogni cerimonia. Tali sacerdoti pian piano diventarono creatori e organizzatori di questi riti, dando avvio a un sapere frutto della loro esperienza e ascrivibile soltanto a loro stessi (cfr., *ibidem*, p. 47).

²⁴ In opposizione alla medicina teurgica e sacerdotale, a Roma se ne affermò anche una di tipo magico (cfr., *ibidem*, p. 63). Ciò che differenzia la religione dalla magia è il fatto che la religione, basandosi sui possibili rapporti tra gli uomini e gli dèi, delega tutto il potere agli dèi, che l'uomo può solo implorare tramite la preghiera o altre manifestazioni del culto, fatte personalmente o con la mediazione di un sacerdote. La magia, invece, nega il potere divino e afferma l'onnipresenza dell'uomo che, mediante atteggiamenti simbolici e irrazionali, riesce a piegare il corso degli eventi a suo piacere. Le pratiche magiche hanno, infatti, come obiettivo la modifica dell'ordine previsto delle cose attraverso azioni *stra-ordinarie* che l'interessato non può o non vuole richiedere con l'attuazione di pratiche scientifiche o religiose. In altre parole, si tratta di ottenere, al di fuori dei mezzi considerati e percepiti come naturali, vantaggi improbabili quanto suggestivi. Per questa ragione, il segreto, l'incomprensibile, il fantastico, ma anche assunti e risposte generiche che possono coprire errori e fallimenti, diventano caratteristiche imprescindibili della magia e fondamento di procedure in cui tutto, volutamente, si confonde, sovente a vantaggio di chi le pratica.

²⁵ A Roma, accanto alle medicine teurgica, sacerdotale e magica, ebbe grande considerazione la cosiddetta medicina patriarcale, ossia quella esercitata dal *pater familias* il quale, a sua volta, l'aveva appresa dal proprio padre e la applicava empiricamente secondo le regole non scritte di una presunta tradizione (cfr., *ibidem*, p. 69).

²⁶ Cfr., *ibidem*, p. 11.

fu senza dubbio il decreto del 46 a.C. di Giulio Cesare che concedeva la “preziosa” e “desiderata” cittadinanza romana ai medici e ai maestri non appartenenti alla repubblica²⁷. A seguito di tale decreto, il numero di medici crebbe esponenzialmente e la maggioranza di essi, che proveniva dalle scuole greche o egiziane, diffusero a Roma la medicina scientifica del loro tempo²⁸.

I medicamenti nella Roma imperiale divennero così la sintesi di tradizioni differenti che, oltre alle cure termali, annoveravano farmaci ricavati dal regno minerale, animale e vegetale²⁹, somministrati attraverso infusioni, macerazioni, decotti, succhi, polveri, pillole, pasticche, unguenti, impiastri, cataplasmi, colliri e tamponi³⁰. Un elenco dettagliato dei preparati che i romani usavano fu stilato in epoca neroniana da Dioscoride de Pedanio di Anazarba. A Dioscoride spetta il merito di essere stato il primo a raccogliere il complesso dei principi esistenti a quell'epoca sui farmaci, ordinandoli in maniera sistematica nel trattato *Sulla materia medica*³¹, un'opera destinata a rimanere per quindici secoli la più autorevole del genere. Tra i clinici illustri, invece, spicca la figura di Galeno, medico di corte dell'imperatore Marco Aurelio, che ripropose con un nuovo e originale approccio la combinazione tra la medicina di ispirazione ippocratea e la filosofia³².

²⁷ Secondo Antonio Gramsci, Giulio Cesare con questa legge si proponeva sia di «far stabilire a Roma gli intellettuali che già vi si trovavano, creando così una permanente categoria di essi, perché senza la permanenza non poteva crearsi un'organizzazione culturale», sia «di attirare a Roma i migliori intellettuali di tutto l'impero romano, promuovendo una centralizzazione di grande portata». Così ebbe inizio «quella categoria di intellettuali “imperiali” a Roma che continuerà nel clero cattolico e lascerà tante tracce in tutta la storia degli intellettuali italiani, con la loro caratteristica di cosmopolitismo, fino al Settecento» (Gramsci A. 1977. *Quaderno 8 (XXVIII)* in *Quaderni del carcere*, Torino, Einaudi, p. 954 (< https://it.wikisource.org/wiki/Pagina:Gramsci_-_Quaderni_del_carcere,_Einaudi,_II.djvu/279 >).

²⁸ Cfr., Penso G. *Op. cit.*, p. 103.

²⁹ Cfr., *ibidem*, p. 433.

³⁰ Cfr., *ibidem*, pp. 445-453.

³¹ Una recente e raffinata edizione del *De Materia Medica* di Pedanio Dioscoride è stata realizzata da Aboca Edizioni in collaborazione con l'Università degli Studi di Napoli Federico II e la Biblioteca Nazionale di Napoli. L'opera, in due volumi, è la riproduzione facsimilare dal prezioso codice Ms. ex-Vind. Gr. I, vale a dire la riscrittura del Secolo VII del testo originale di Dioscoride, noto come *Dioscurides Neapolitanus* (che, insieme al *Dioscurides Costantinopolitanus* di Vienna, Vindob. Med. Gr., è il più antico codice conosciuto redatto sulla base degli scritti di Dioscoride). Il libro, che per la prima volta si avvale della traduzione integrale italiana dal testo greco, è arricchito dai contributi di Guido Trombetti (Presentazione), Mauro Giancaspro e Valentino Mercati (Prefazione), Paolo Caputo, Paolo De Luca, Roberto De Lucia, Roberto Romano, Manuela De Matteis Tortora, Hans Walter Lack, Pietro Baraldi, Paolo Bensi, Alessandro Menghini (saggi) e Alain Touwaide (Postfazione). Cfr., Dioscoride P. 2013. *De materia medica. Il Dioscoride di Napoli*, Sansepolcro: Aboca.

³² A Galeno sono attribuite oltre quattromila opere, scritte in greco e distinte in sette gruppi: anatomia, patologia, terapia, diagnostica e prognostica, commentari agli scritti ippocratici, filosofia e grammatica. Attualmente se ne conoscono però solo centootto, parte nella stesura originale greca, parte nella traduzione araba. Fra i più noti, la *Τέχνη ἰατρική* (*Ars medica*) e la *Θεραπευτική μέθοδος* (*Methodus medendi*), un'opera in quattordici libri che riassume il sistema galenico e che per lungo tempo costituì il testo fondamentale dell'insegnamento medico (cfr., Vegetti M. 2018. *Scritti sulla medicina galenica*, Pistoia: Petite Plaisance Editrice, p. 21).

SECOLI	MEDICINA ITALICA	MEDICINA ELLENICA	MEDICINA ELLENISTICA	MEDICINA ROMANA
VI	Alcmeone di Crotona Ippone di Reggio Democede di Crotona			
V	Empedocle di Agrigento Filolao di Taranto Icco di Taranto Ecfanto di Siracusa Erodico di Lentini Gorgia di Lentini	Ippocrate di Cos Diocle di Caristo Prossagora di Cos		
IV		Aristotele Teofrasto	Erofilo Erasistrato Filino di Cos	Arcagáte
III				
II				
I				Asclepiade Temisone
NASCITA DI CRISTO				
I				Musa Sorano Areteo Ateneo di Ataleia Scribonio Largo Dioscoride Andromaco il vecchio
II				Celso Plinio Agatino di Sparta Rufo Marino Antillo Galeno Apuleio
V				Celio Aureliano

Figura 2 - Uomini e tempi della medicina antica³³

³³ Cfr., Sterpellone, L. 2002. *La medicina greca*, Noceto (PR): Edizioni Essebiemme, p. 7.

L'idea di fondo era che il medico da un lato dovesse «impossessarsi di un grande patrimonio di conoscenze in campo anatomico, fisiologico, chirurgico, farmacologico³⁴ e dietetico»³⁵, e dall'altro «acquisire una notevole padronanza dei grandi ambiti di indagine filosofica, tra i quali soprattutto la gnoseologia, la psicologia e l'etica»³⁶. In tal modo, sarebbe stato possibile curare contemporaneamente la condizione fisica e lo stato mentale e morale di un paziente. Secondo Galeno, infatti, corpo, mente e anima costituivano un tutt'uno che non poteva essere scisso durante la terapia e che doveva tendere a una dimensione di costante equilibrio. Non a caso, oltre alla dieta e all'esercizio fisico, nella terapia galenica un ruolo di primo piano era svolto dagli evacuanti, somministrati rispettando il principio *contraria contrariis curantur*, ossia provocare sintomi antagonisti alle manifestazioni della malattia. La perfetta condizione di equilibrio poteva dunque essere raggiunta dall'individuo mediante lo sviluppo di una vera e propria “etica della temperanza” volta non solo alla cura, ma alla prevenzione di comportamenti nocivi, morigerando i desideri tanto nella sfera alimentare che nelle abitudini di vita³⁷.

L'enorme successo che ebbero le idee di Galeno – diventando per lungo tempo l'architrave, indiscusso e indiscutibile, della medicina occidentale – costituirà, quale incredibile paradosso, un freno non indifferente al progredire della scienza medica, fin quando, a partire dal Seicento, tecnologie e nuove conoscenze ne metteranno in discussione i capisaldi.

La cultura araba che, con il disgregarsi dell'impero romano, si sovrappose e si sostituì a quella greco-latina in vaste aree del bacino del Mediterraneo, in ambito farmacologico valorizzò ulteriormente l'uso delle erbe medicinali e si fece interprete, recuperandoli dall'oblio provocato dalle “invasioni-migrazioni barbariche”, dei grandi classici dell'epoca – Galeno in massima parte, ma anche Ippocrate e Dioscoride – che in questo modo poterono rientrare di nuovo nel circuito europeo³⁸.

Del resto, con la conquista araba di Alessandria d'Egitto nel 642 d.C., iniziò quel processo di ellenizzazione dell'islam che ebbe il suo momento di maggior splendore durante il califfato abbaside, tra la fondazione di Baghdad (762 d.C.) e il Secolo IX: in particolare, nel regno del califfo al-Ma'mun venne fondata la Casa della Sapienza (Bayt al-Ḥikma), un'accademia per scienziati, filosofi e traduttori³⁹. Proprio la traduzione, che avrà un ruolo di primo piano in questa fase, ebbe come mentore e figura d'eccezione Ḥunayn ibn Ishāq, un nestoriano⁴⁰ che padroneggiava il greco, l'arabo e il siriano, a riprova della varietà e dell'ampiezza degli influssi culturali presenti nel mondo islamico di quel tempo. Ḥunayn, oltre a essere un filosofo, il principale traduttore delle opere di Galeno e l'inventore, sia sul piano lessicale sia sintattico, dell'arabo scientifico, è considerato, benché non lo fosse in senso stretto, il primo esponente della medicina islamica⁴¹.

Il più importante pensatore del periodo d'oro della cultura islamica fu tuttavia Ibn-Sīnā, noto in Occidente come Avicenna, che fu filosofo, matematico, alchimista e medico: nella sua sterminata produzione bibliografica, insieme ai celebri *Il libro dei rimedi* e *Libro della guarigione*, occupa un posto di primo piano *Il canone*

³⁴ Galeno s'interessò per tutta la vita di problemi farmacologici e per tale ragione viaggiò spesso nelle regioni d'Oriente dell'impero per scoprire e provare nuove sostanze medicamentose. D'altronde, dal suo nome deriva la galenica, vale a dire l'arte di preparare i farmaci (Caprino L. *Op. cit.*, pp. 40-41).

³⁵ Cosmacini, G., Menghi M. 2012. *Galeno e il galenismo: scienza e idee della salute*, Milano: Franco Angeli, p. 15.

³⁶ *Ibidem*.

³⁷ Cfr., *ibidem*. L'intuizione del legame tra corpo, mente e anima, permetterà a Galeno di combinare la teoria degli umori con lo studio dell'anatomia, di cui era grande esperto per le dissezioni fatte su cadaveri di animali, soldati e gladiatori (cfr., *ibidem*).

³⁸ Cfr., Conforti M. 2010. *Dal testo alla pratica: la farmacologia, la clinica, la chirurgia nel mondo islamico*. In Eco U., *Il medioevo: barbari, cristiani, mussulmani*, Milano: Encyclomedia, p. 364.

³⁹ Cfr., Al-Khalili J. 2010. *Pathfinders: The Golden Age of Arabic Science*. Trad. it. di Migliori A., *La casa della saggezza: l'epoca d'oro della scienza araba*, 2013, Torino: Bollati Boringhieri, pp. 101-113. La Bayt al-Ḥikma sorse a Baghdad come biblioteca privata del califfo abbaside Hārūn al-Rashīd, ma fu suo figlio al-Ma'mūn che, a partire dall'832 d.C., la trasformò in un'accademia pubblica, dotandola di un patrimonio librario di oltre mezzo milione di volumi. La Bayt al-Ḥikma non era, infatti, solo la più grande biblioteca del mondo arabo-islamico, con opere in lingua greca, siriana, ebraica, copta, medio-persiana e sanscrita, ma anche un'università dove, connesso all'insegnamento delle discipline mediche, vi era un ospedale a cui avevano libero e gratuito accesso tutti i malati di ogni sesso ed etnia (Lo Jacono C. 2003. *Storia del mondo islamico (VII-XVI secolo)*, Torino: Einaudi, p. 209).

⁴⁰ Il nestorianesimo è una dottrina della Chiesa cristiana che sostiene le posizioni di Nestorio, patriarca di Costantinopoli tra il 428 e il 431 d.C., anno in cui fu condannato dal Concilio di Efeso. Il nestorianesimo «afferma la totale separazione delle due nature del Cristo, quella divina e quella umana» (Couliano I.P., Eliade M. (a cura di). 1992. *Religioni*, Milano: Jaca Book, p. 236) da cui deriva anche che Maria sia generatrice dell'uomo Gesù (Christotókos), ma non di Dio (cfr., *ibidem*, p. 237).

⁴¹ Cfr., Conforti M. 2010. *Dal testo alla pratica: la farmacologia, la clinica, la chirurgia nel mondo islamico*. In Eco U., *op. cit.*, p. 364.

di medicina, un testo avanguardistico che, riprendendo e riordinando in modo sistematico gli insegnamenti di Ippocrate e Galeno, diventerà il manuale di medicina più utilizzato e studiato almeno fino al Secolo XVIII⁴².

Se le cognizioni mediche islamiche riconoscevano una derivazione quasi interamente greco-latina, nel campo della farmacologia gli arabi assorbirono nozioni ed esperienze provenienti dalle numerose, e spesso remote, culture con cui per motivi commerciali venivano a contatto⁴³. In tal modo, conobbero farmaci e medicamenti che giungevano dall'Egitto, dalla Siria, dalla Persia, dall'India, dalla Cina, dall'Asia sudorientale, dall'Himalaya e dall'Africa centrale, e che sino ad allora erano sconosciuti agli abitanti che vivevano sulle sponde del Mediterraneo⁴⁴. Agli arabi va, inoltre, il merito di aver avviato l'estrazione dei principi attivi da erbe e piante medicinali, utilizzando una nuova pratica nota come alchimia. L'alchimia (*al-kimiya*), nata in ambiente ellenistico nell'Egitto del Secolo I d.C., fondeva competenze scientifiche con quelle “magiche”, e può essere considerata una delle progenitrici delle attuali chimica e chimica farmaceutica⁴⁵.

Un'altra caratteristica sorprendente della farmacologia araba fu l'esistenza di raccolte di “farmaci sperimentati sui pazienti” per catalogare e conoscere le reazioni fisiologiche a un determinato stimolo o a una determinata patologia, che attestava la preferenza della terapeutica farmacologica rispetto a quella chirurgica⁴⁶. D'altro canto, in questo periodo, la professione del farmacista si separò da quella del medico e ciò permise l'apertura a Bagdad tra il 699 e il 765 d.C. delle prime farmacie intese in senso moderno e la compilazione, per la preparazione dei farmaci, di vari “antidotari” e “dispensari” che svolsero il ruolo delle future farmacopee⁴⁷.

La presenza degli arabi in Europa durante quella fase storica di frequente etichettata come Medioevo permise alle società del Vecchio Continente di non “dimenticare” le conquiste scientifiche acquisite nei secoli precedenti e, allo stesso tempo, di arricchire il bagaglio di conoscenze tanto in campo umanistico che terapeutico⁴⁸. Accanto a questo sapere d'importazione orientale, in questi anni una preziosa opera di approfondimento delle proprietà curative delle piante medicinali fu svolta prima nei monasteri e nei conventi, poi nelle nascenti università⁴⁹ di Salerno, Bologna e Padova⁵⁰.

La medicina conventuale nacque in Italia nell'abbazia di Montecassino, fondata nel 529 d.C. da Benedetto da Norcia, e si espanse di monastero in monastero in gran parte dell'Europa continentale, tramandando il proprio patrimonio culturale attraverso gli *Hortuli*, libri redatti a mano che contenevano la descrizione dei “simplex” (semplici)⁵¹ coltivati negli orti dei conventi e con cui si preparavano le medicine. Tra i Secoli XIII e XIV si affermò la “galenica”, successivamente chiamata “tecnica farmaceutica”, che aveva il compito di mettere a punto il modo di preparare le varie formulazioni medicamentose per essere somministrate nella forma più opportuna. Nel 1231, nel Regno di Sicilia, come già era accaduto nel mondo islamico, la professione di farmacista si scisse da quella del medico: nel settembre di quell'anno, infatti, Federico II di Svevia, con l'ausilio di insigni giuristi del calibro di Pier della Vigna e Taddeo di Sessa, emanò il *Liber Augustalis*, noto con

⁴² Cfr., Califano S. 2016. *Storia dell'alchimia. Misticismo ed esoterismo all'origine della chimica moderna*, Firenze: Firenze University Press, p. 27 e 29.

⁴³ Cfr., Sterpellone L., Salem Els Sheikh M. 2002. *La medicina araba*, Noceto (PR): Edizioni Essebiemme, p. 281.

⁴⁴ Cfr., *ibidem*, p. 282.

⁴⁵ Secondo Salvatore Califano, l'evoluzione dell'alchimia ha visto sovrapporsi nei secoli concetti che hanno aperto la strada alla scienza moderna, malgrado essa abbia conservato a lungo connotati mistici ed esoterici. A questo proposito, egli afferma che «l'alchimia, antica progenitrice della chimica, è nata prima che il metodo scientifico divenisse parte integrante delle moderne teorie chimiche. Sin dall'inizio della storia dell'umanità, i protagonisti del suo sviluppo hanno cercato di scoprire e ricostruire in laboratorio i meccanismi nascosti con cui la natura realizzava lo sviluppo di piante e animali, riproducendosi da millenni sempre eguale a sé stessa, secondo regole ben precise e costanti che sfuggivano all'umana comprensione. I tentativi d'interpretazione dei processi che accadevano nel mondo fisico erano inevitabilmente mescolati e confusi con tanti altri aspetti diversi dello scibile umano, dallo studio del comportamento e del movimento degli astri e dei pianeti, alle cure delle ferite e delle malattie, a concezioni mistiche e religiose, che affidavano il futuro a divinità arcane, al trattamento dei metalli, perfino a miti che richiamavano le gesta dei tanti personaggi che popolavano le storie tramandate da generazioni» (Califano S. *Op. cit.*, pp. IX-X).

⁴⁶ Cfr., Conforti M. 2010. *Dal testo alla pratica: la farmacologia, la clinica, la chirurgia nel mondo islamico*. In Eco U., *op. cit.*, p. 367.

⁴⁷ Cfr., Caprino L. *Op. cit.*, p. 62.

⁴⁸ Cfr., Sterpellone L., Salem Els Sheikh M. *Op. cit.*, p. 281.

⁴⁹ Cfr., Fainzang S. *Op. cit.*, p. 15.

⁵⁰ Cfr., Cosmacini G. 2016. *Storia della medicina e della sanità in Italia. Dalla peste nera ai giorni nostri*, Bari: Laterza, pp. 28-31.

⁵¹ Gli speciali del Medioevo suddividono i farmaci in due categorie, “simplex” e “composita”, a seconda che fossero naturali o elaborati artificialmente (cfr., Suozzi R.M. 1994. *Le piante medicinali*, Roma: Newton & Compton, pp. 19-20).

il nome di *Costituzioni di Melfi*, in cui si distingueva con estrema precisione l'esercizio del medico⁵² rispetto a quello del farmacista, detto "aromatario", ossia venditore di aromi (che, in seguito, diventerà speciale)⁵³. Questa separazione fu resa necessaria per l'accresciuta disponibilità di droghe vegetali – garantite fin dal Secolo XI dalla riapertura dei commerci con Asia e Africa a opera delle cosiddette Repubbliche marinare – che i medici, spesso, non sapevano gestire e che richiedeva la figura di uno specialista.

Un altro elemento caratterizzante della farmacologia medioevale fu la ripresa della teriaca (o anche triarca), una mistura medicinale costituita da svariati composti, tra cui spiccava la carne di vipera e l'oppio, usata inizialmente come antidoto contro il veleno dei serpenti, e poi come medicamento ritenuto capace di risolvere quasi ogni tipo di patologia. Questa sorta di polifarmaco *ante litteram*⁵⁴ era conosciuto da lunghissimo tempo, addirittura, secondo la leggenda, pare che fosse stato inventato da Mitriade re del Ponto nel Secolo I d.C. per combattere la sua ossessiva paura di essere avvelenato dai suoi rivali⁵⁵. Quando le legioni di Gneo Pompeo Magno sconfissero in modo definitivo Mitriade, i medici romani vennero a conoscenza di questo rimedio, nello specifico, «spetta ad Andromaco il *Vecchio*, l'archiatra di Nerone, il perfezionamento della ricetta del "Mitridato", alla quale aggiunse la carne di vipera, sicuro che l'uso della "fiera velenosa" avrebbe accresciuto l'utilità, il vigore e le virtù dell'antidoto. Nacque così la "Theriaca Magna" o "Theriaca di Andromaco"»⁵⁶. Quasi scomparso dopo la caduta dell'impero romano d'occidente, tale preparato ricomparve grazie ad Avicenna⁵⁷, il quale esaltò la teriaca quale rimedio universale⁵⁸ per curare dalle coliche addominali a qualsiasi tipo di febbre, dall'emicrania all'insonnia, dall'angina ai morsi di vipere e cani, dall'ipoacusia alla tosse.

Nel Secolo XVI questo medicamento ebbe un eccezionale successo⁵⁹ al punto che «nelle spezierie di Venezia, Bologna, Napoli e Roma, preparato in grandi quantità, divenne un'importante voce per l'economia di quelle città e specialmente per quella di Venezia che, con le spezierie "Tre Torri", "Allo Struzzo" (sita al Ponte dei Baretieri), "al Paradiso", "alli Due Mori", "al Redentore", "al Doge", "al Pellegrino", "al Pomo d'Argento", e da altre ancora, soddisfaceva le richieste provenienti da tutta Italia e dall'estero»⁶⁰.

⁵² In riferimento ai medici, è interessante ricordare che la Costituzione di Melfi disciplinava che nessun medico poteva esercitare la professione se non era laureato alla Scuola Medica di Salerno, stabilendo pene severe per i ciarlatani (cfr. Caprino L. *Op. cit.*, p. 61).

⁵³ Luciano Caprino fa giustamente notare come «lo spirito della Costituzione di Melfi si ritrovi in molti statuti delle Arti degli Speciali che fiorirono in varie città dell'Italia centro-settentrionale, come Firenze e Siena. In essi, si fissarono i principi fondamentali su cui basare l'esercizio della professione, quali l'obbligo del giuramento, l'osservanza di un codice ufficiale, il divieto di fare società tra medici e speciali, la proibizione per questi ultimi di esercitare l'arte medica» (Caprino L. *Op. cit.*, p. 62).

⁵⁴ Cfr., Caprino L. *Op. cit.*, p. 64.

⁵⁵ Cfr., Mayor A. 2010. *The Poison King: The Life and Legend of Mithradates, Rome's Deadliest Enemy*. Trad. it. di Giaccone L., *Il re Veleno. Vita e leggenda di Mitriade, acerrimo nemico dei romani*, Torino: Einaudi, 2010. Mitridate, secondo la leggenda, sarebbe divenuto refrattario all'azione dei veleni ingerendone giorno dopo giorno dosi progressivamente maggiori. Da qui la parola "mitridatismo" che nel vocabolario medico si riferisce a una particolare forma di resistenza acquisita ai veleni introdotti a dosi dapprima minime e poi pian piano crescenti. Tale fenomeno si verifica però soltanto per certe tossine presenti in alcuni veleni somministrati per via orale, grazie a un meccanismo individuabile in un diminuito assorbimento intestinale nei confronti della sostanza tossica in causa (cfr., *ibidem*, p. 152).

⁵⁶ Bassetti S. 2011. *L'Orviétan: Medicina Universale 1504-1828*, Cologno Monzese (MI): Lampi di stampa, p. 66.

⁵⁷ Goodman L.E. 2003. *Islamic Humanism*, Oxford: Oxford University Press p. 155.

⁵⁸ Craig Brater D. Daly W.J. 2000. "Clinical pharmacology in the Middle Ages: Principles that presage the 21st century". *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 67, (5): pp. 447-450.

⁵⁹ Il successo della teriaca fu assai duraturo, «se fino alla fine del Secolo XVIII continuò a essere approntata a Bologna, fino alla metà del Secolo XIX a Venezia e fino agli inizi del Secolo XX a Napoli» (Caprino L. *Op. cit.*, p. 67), oltre a essere ancora iscritta per tutto l'Ottocento all'interno delle farmacopee di diversi Paesi (cfr., *ibidem*).

⁶⁰ Bassetti S. *Op. cit.*, p. 66. La preparazione della teriaca a Venezia avveniva in pubblico con una fastosa cerimonia alla presenza delle più alte cariche della Serenissima durante il mese di maggio, poiché si pensava che solo in quel periodo vi fossero influssi astrali favorevoli per dare facoltà speciali al rimedio. Inoltre, maggio era il momento migliore per approntare i trocisci di vipera, vale a dire la carne di esemplari femmina e non gravidi, catturati sui Colli Euganei qualche settimana dopo il letargo invernale. Le vipere venivano prima private della testa, della coda e dei visceri, poi bollite in acqua di fonte, salate e aromatizzate con aneto, triturate e impastate con pane secco e una serie imprecisata di spezie (tra le quali oppio, mirra, cannella, genziana, incenso, rabarbaro e trementina) e, infine, lavorate in forme tondeggianti della dimensione di una noce. Per raggiungere il massimo dell'efficacia, la teriaca doveva "maturare" per almeno sei anni, trascorsi i quali manteneva la sua capacità terapeutica per trentasei anni (cfr., Caprino L. *Op. cit.*, p. 66).

Questa dimensione che intrecciava erudizione e credenze troverà compimento nel Rinascimento quando saliranno alla ribalta, insieme ai grandi uomini di scienza, anche ciarlatani⁶¹ e alchimisti. I Secoli XV e XVI furono in effetti popolati da un gran numero di medici tacciati di ciarlataneria, di cui uno dei più noti fu il bolognese Leonardo Fioravanti che iniziò a praticare il mestiere di chirurgo ma si inimicò le istituzioni mediche poiché a suo parere non erano in grado di adempiere ai propri compiti a causa di una impostazione prevalentemente teorica⁶². Questa accusa si rifaceva alle teorie dello svizzero Paracelso, nome italianizzato dal latino (Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus Paracelsus) del medico, naturalista e filosofo Philipp Theophrast Bombast von Hohenheim. Paracelso rifiutava la dottrina accademica e rigettava le idee di Ippocrate, Galeno e Avicenna sostenendo l'importanza dell'esperienza concreta e diretta con la natura. La sua medicina, che egli definiva “spagirica”, era appunto fondata sullo studio della natura, delle sue leggi fisiche, telluriche e cosmiche, sull'esame critico dei fenomeni biologici e sul ricorso, per la terapia, a mezzi chimici⁶³, in decisa opposizione alla tradizione ippocratica, galenica e araba. Paracelso, per certi aspetti, può essere considerato un pioniere della chimica farmaceutica poiché creò numerose preparazioni a scopo curativo con sostanze minerali (come mercurio, piombo, zolfo, ferro, arsenico, antimonio, solfato di rame) e vegetali (come il laudano) che puntavano a separare il “buono” dal “cattivo”⁶⁴, isolando, a seconda dei casi, attraverso la distillazione o la concentrazione, uno dei cinque principi attivi da lui individuati, ossia l'*ens astrale*, *ens venemi*, *ens naturale*, *ens spiritual* ed *ens dei*⁶⁵.

La figura di Paracelso è di fondamentale importanza per comprendere i grandi cambiamenti che si verificarono tra il tardo Medioevo e il Rinascimento. La sua ambiguità, il suo stare a metà strada tra un'epoca e un'altra, la sua forza nello scardinare saperi consolidati e forti nelle accademie, la sua incongruenza tra l'essere uomo di scienza e, al contempo, alchimista, fanno di Paracelso l'emblema di una società complessa, che riflette negli stilemi della sua personalità le caratteristiche di un'intera epoca⁶⁶. Le apparenti contraddizioni di Paracelso, d'altronde, possono essere comprese a pieno solo storicizzando il suo approccio e il suo pensiero in un momento in cui, come si è visto, convivevano scienza e misticismo, rigore dell'osservazione medica e formule della superstizione e della magia popolare⁶⁷.

Nel corso del Rinascimento due importanti eventi condizioneranno la farmacologia in modo sostanziale, l'invenzione della stampa e l'arrivo degli europei nel continente americano.

⁶¹ Giorgio Cosmacini nel suo suggestivo *Ciarlataneria e medicina. Cure, maschere, ciarle* sostiene che il termine “ciarlatano” derivi dall'unione di “ciarla”, vale a dire “chiacchiera”, e “cerretano”, che invece si riferirebbe agli abitanti di Cerreto, in Umbria, ai quali nel corso del Trecento era stata data la facoltà di richiedere elemosine in favore di alcuni ospedali. La loro funzione era quella di mediatori sociali tra ricchi e poveri, ma ben presto molti di essi cominciarono a rubare parti sempre più considerevoli delle elemosine, arricchendosi e diventando per questo famosi in gran parte del centro Italia (cfr., Cosmacini G. 1998. *Ciarlataneria e medicina. Cure, maschere, ciarle*, Milano: Raffaello Cortina Editore, pp. 11-12). Ai cerretani, si affiancarono i norcini, ossia macellai che, per denaro, si improvvisarono chirurghi (cfr., *ibidem*, pp. 22-25), e gli orvietani, venditori ambulanti che con una comunicazione molto scenica vendevano nelle piazze dei paesi e delle città un presunto farmaco capace di risolvere qualsiasi problema di salute (cfr., *ibidem*, pp. 28-29). Per l'orvietano si veda pure il già richiamato Bassetti S. 2011. *L'Orvietano: Medicina Universale 1504-1828* e, soprattutto, Castellani P., Console R. 2004. *L'Orvietano*, Pisa: Ets). Il ciarlatano era conosciuto anche come “cantimbanco” per la sua abitudine di declamare in versi o in filastrocche i pregi della mercanzia in vendita, in una sorta di spettacolo di piazza al quale partecipavano, dietro compenso, musicisti, pagliacci e vari complici che fingevano di guarire miracolosamente (cfr., Corsini A. 1923. *Medici ciarlatani e ciarlatani medici*, Bologna: Zanichelli, p. 16 e pp. 53-61, < <https://archive.org/details/mediciciarlatani00cors/page/n5> >).

⁶² Cfr., Cosmacini G. *Op. cit.*, pp. 47-50.

⁶³ Paracelso, per esempio, fu tra i primi a sperimentare l'azione antidolorifica dell'etere solforico come anestetico, provato con successo prima sui pulcini e poi sull'uomo (Sterpellone L. 2004. *I grandi della medicina*, Roma: Donzelli, p. 69).

⁶⁴ Cfr., Caprino L. *Op. cit.*, p. 74.

⁶⁵ Cfr., Sterpellone L. 2004. *I grandi della medicina*, Roma: Donzelli, pp. 66-67. Nello specifico, l'*ens astrale* indica l'influenza delle stelle, l'*ens venemi* si riferisce all'idea che ogni cibo contenga sia nutrimento sia veleno, entrambi sono scissi nello stomaco dall'*archaeus*: se tale scissione non avviene correttamente si producono “malattie tartariche” come la gotta, la renella e i calcoli urinari. L'*ens naturale* è anch'esso sotto l'influenza delle stelle, mentre l'*ens spiritual* è la prova che anche lo spirito può soffrire come il corpo; infine, l'*ens dei* dimostra come la salute dell'uomo dipenda, in sostanza, da Dio (cfr., *ibidem*).

⁶⁶ Cfr., De Nicola S. 2015. *Paracelso: Il medico alchimista*, Bologna: Area 51 Publishing, p. 41.

⁶⁷ Cfr., Bianchi M. 1995. *Introduzione a Paracelso*, Bari: Laterza, pp. 29-34.

La stampa modificherà irreversibilmente la fruizione della conoscenza⁶⁸, rendendone possibile l'accesso a tutti coloro capaci di comprendere la scrittura. La diffusione dei libri, che nei secoli passati era stato il risultato di un lungo e complesso processo realizzativo centrato sulla figura dell'amanuense, sarà semplificata dalla produzione seriale. Il primo manuale farmaceutico stampato, che trattava la preparazione di pozioni vegetali, oli, sciroppi, pillole e unguenti, fu il *Luminare Maius* di Giovanni Giacomo Manlio Del Bosco, edito a Pavia il 9 Aprile 1494. Questo manuale fu un formidabile ausilio pratico per medici e speziali e, nonostante i suoi limiti, divenne uno strumento insostituibile, «tanto da imporsi alla generale attenzione, in molte città italiane, per circa un secolo»⁶⁹. Nondimeno, proprio l'opera di Del Bosco, pose la necessità dell'intervento «di una autorità costituita per conferire il crisma della ufficialità a un testo che doveva essere imposto in ogni spezieria, in modo da garantire la qualità e l'efficacia di quanto venisse realizzato»⁷⁰. Nacque così la prima farmacopea, pubblicata a Firenze nel 1499 e intitolata *Nuovo Receptario composto dal famosissimo Chollegio degli eximii Doctori della Arte et Medicina della inclita ciptà di Firenze*⁷¹.

La colonizzazione europea dell'America a partire dal 1492 trasformerà nel giro di pochi decenni gli assetti politici, culturali ed economici del mondo fino ad allora conosciuto. Dal punto di vista della farmacologia, i viaggi di Colombo ebbero due contraddittorie conseguenze. La prima fu che l'Europa scoprì nuove piante da impiegare come medicinali, quali, per esempio, la Gialappa, il Guanaco o Guajaco, l'Hydrastis, l'Ipercacuana, la Ratania, la Salsapariglia. La necessità di studiare le varie specie erboristiche provenienti da quello che fu chiamato, etnocentricamente⁷², “Nuovo Mondo” spinse inoltre le università di Padova, Pisa, Bologna e Heidelberg alla creazione di erbai (raccolte di piante essiccate e classificate) e alla costruzione di orti botanici⁷³. La seconda conseguenza delle nuove rotte “aperte” dal navigatore genovese fu che Europa e America si *scambiarono*⁷⁴ due infezioni, vaiolo e sifilide, a cui le rispettive popolazioni non erano mai state esposte⁷⁵ e che ebbero effetti rilevanti non soltanto sul piano epidemiologico, ma anche sociale ed economico in entrambi i continenti, benché a pagare il prezzo più caro furono senza dubbio le popolazioni indigene di quella che sarà chiamata America latina⁷⁶.

⁶⁸ In termini di fruizione delle conoscenze, la portata rivoluzionaria dell'invenzione della stampa ha, forse, due soli eguali nella storia dell'umanità, entrambi sconvolgenti nei sistemi storico-sociali nei quali sono intervenuti: l'avvento della scrittura e quello, più recente, di Internet. In particolare, Internet, attraverso l'utilizzo degli schermi (di computer, telefoni, televisori), ha di fatto “ubiquizzato” la conoscenza, *liberandola* dal supporto libro prometicamente imprigionato alle catene “della spazialità fisico-materiale”. Su questo tema esiste oramai una estesa bibliografia, ma in tale sede si preferisce rinviare al bellissimo, e, benché datato, sempre valido, testo di Carlo Formenti, *Incantati dalla Rete*, e nello specifico alle pp. 29-32 (Formenti C. 1998. *Incantati dalla Rete*. Milano: Raffaello Cortina).

⁶⁹ Cipriani G. 2015. *La via della salute. Studi e ricerca di storia della Farmacia*. Firenze: Nicomp, p. 11.

⁷⁰ *Ibidem*.

⁷¹ Il *Nuovo Receptario composto dal famosissimo Chollegio degli eximii Doctori della Arte et Medicina della inclita ciptà di Firenze*, «noto come *Ricettario Fiorentino*, fu pubblicato “in folio” il 21 gennaio 1498 dalla Compagnia del Drago, “Ad instantia delli Signori Chonsoli della Università delli Spetiali”. La data sul frontespizio, 1498, può trarre in inganno in quanto l'anno a Firenze, fino al 1750, aveva il suo inizio non il primo di gennaio ma il 25 di marzo, giorno della Annunciazione: «i fiorentini computavano il tempo dal momento in cui Cristo si era “incarnato” nella Vergine Maria. Dunque, la data del 21 gennaio 1498 è stilata secondo il calendario fiorentino e deve essere letta 21 gennaio 1499, secondo il calendario oggi in uso» (Cipriani G. *Op. cit.*, p. 12). È possibile consultare una riproduzione del *Nuovo Receptario* in formato microfilm sul sito web della Bibliothèque nationale de France (cfr., < <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k592074/f2.image> >).

⁷² «L'etnocentrismo», per William Graham Sumner, sociologo statunitense a cui si attribuisce la paternità di questo concetto, «è il termine tecnico che designa una concezione per la quale il proprio gruppo è considerato il centro di ogni cosa, e tutti gli altri sono classificati e valutati in rapporto a esso» (Sumner W.G. 1906. *Folkways: a study of the sociological importance of usages, manners, customs, mores, and morals*. Trad. it. di Gilardoni V. 1962. *Costumi di gruppo*, Milano: Edizioni di Comunità, p. 17).

⁷³ Cfr., Caprino L. *Op. cit.*, p. 70.

⁷⁴ cfr. Gerbi A. 1928. *La politica del Settecento: storia di un'idea*, Bari: Laterza, p. 85, nota 3.

⁷⁵ Zanca A. *Op. cit.*, pp. 23-27.

⁷⁶ A questo proposito, William Hardy McNeill sostiene che la Storia dell'umanità è anche la storia di individui «stretti in equilibrio precario fra il microparassitismo degli organismi patogeni e il macroparassitismo dei grossi predatori, i più importanti fra i quali sono stati altri esseri umani» (McNeill, W. H. 1976. *Plagues and peoples*. Trad. it. di Comoglio L. 1981. *La peste nella storia: epidemie, morbi e contagio dall'antichità all'età contemporanea*, Torino: Einaudi, p. 7). Non c'è dubbio, infatti, che oltre alle guerre suscitate dai grossi predatori umani e alle carestie, i germi e i parassiti abbiano influito, spesso molto profondamente, sulle vicende umane (cfr. Zanca A. *Op. cit.*, p. 3). Uno degli esempi più drammatici in tal senso è proprio quello che vide vittime le popolazioni indigene dell'America latina a partire dal Cinquecento. «Gli spagnoli introdussero nel Nuovo Mondo non soltanto

In questi anni il sapere naturalistico, e quindi anche quello farmaceutico e medico, iniziò ad assumere le sembianze di scienza intesa in senso moderno con Galileo Galilei, soprattutto per merito del metodo sperimentale in cui all'osservazione diretta e agli esperimenti di laboratorio (le «sensate esperienze»⁷⁷) si associava l'uso rigoroso di relazioni matematiche (le «necessarie dimostrazioni»⁷⁸). Questa metodologia, basata, come è noto, sulla verifica sperimentale delle ipotesi, troverà tuttavia riscontro solo nella seconda metà del Secolo XIX in medicina, con la pubblicazione nel 1865 della monumentale *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*⁷⁹ di Claude Bernard, e in farmacologia, con la nascita dei primi farmaci di sintesi.

I più interessanti e importanti tentativi per indirizzare il pensiero medico seicentesco verso le nuove idee scientifiche galileiane furono compiuti dalle scuole di iatromeccanica e iatrochimica⁸⁰. La iatromeccanica affermava l'idea che l'essere vivente fosse una macchina composta da “carrucole”, “pulegge” e “setacci”, per cui i farmaci “funzionavano” «dilatando o restringendo i pori, aumentando o diminuendo il tono delle fibre, penetrando più o meno profondamente nell'organismo con le loro particelle»⁸¹. Elaborata da William Harvey, ma consolidata come disciplina da Marcello Malpighi⁸², la iatromeccanica ebbe tra i suoi principali sostenitori il medico istriano Santorio Santorio (con il suo libro *Ars de statica medica* del 1614 e i suoi studi sul metabolismo, la termoregolazione umana e la *perspiratio insensibilis*) e il galileiano napoletano Giovanni Alfonso Borelli – la cui opera, pubblicata postuma nel 1681, *De motu animalium*, può essere ritenuta un riuscito breviario della medicina iatromeccanica –, il quale riteneva «la vita una serie coordinata di fenomeni motori rappresentabili e misurabili con gli strumenti della matematica»⁸³.

La iatrochimica, in cui non può non riconoscersi l'influenza del pensiero di Paracelso, fu fondata dall'olandese François de La Boë con l'obiettivo di ricondurre le malattie alle alterazioni di tipo chimico⁸⁴, considerate alla base di qualsiasi fenomeno vitale: «tutte le forze del corpo devono seguire i processi chimici della fermentazione e delle effervescenze», di conseguenza, «i farmaci devono agire riducendo l'acidità e l'alcalinità degli umori o producendo fermentazioni, ribollimenti, trasformazioni nel sangue e nei liquidi che irrorano i tessuti»⁸⁵. La iatrochimica fu il primo colpo concreto inferto, dopo secoli, alla validità delle teorie galeniche⁸⁶ e diede il via all'affermazione di un nuovo modo di intendere la salute imperniata, piuttosto che sulle caratteristiche del paziente specifico, sull'osservazione empirica della malattia in senso generale, nel tentativo, almeno formale, di recuperare un ippocratismo delle origini e non travisato dagli autori successivi.

i suini e i polli, le pecore e le capre e i bovini, i cavalli e le armi da fuoco, ma tutta una serie di batteri e di virus, che provocarono un tremendo disastro demografico fra le popolazioni americane» (McNeill, W. H. *Op. cit.*, p. 121). In particolare, concorsero a causare questo “disastro demografico” malattie quali «rosolia, difterite, pertosse, parotite, meningiti, epatiti, oltre che dissenterie varie, ma il ruolo più distruttivo fu sostenuto dal vaiolo, dal morbillo e dall'influenza. Queste infezioni, che nel Vecchio Mondo erano endemiche, con riacensioni epidemiche d'importanza spesso relativa, si trasformarono in epidemie terribilmente distruttive fra le popolazioni americane mancanti del tutto di difese immunitarie acquisite. Si può affermare che sia Hernan Cortés in Messico, sia Francisco Pizarro in Perù non sarebbero riusciti a conquistare quei territori senza l'intervento decisivo di un alleato invincibile come il vaiolo. Ancor più micidiali furono poi gli effetti culturali. Una malattia che uccideva solo i nativi, mentre gli invasori non erano colpiti, poteva essere spiegata unicamente come fenomeno sovranaturale. Così le antiche divinità delle popolazioni americane furono rinnegate, le strutture gerarchiche si disgregarono, la loro civiltà andò rapidamente e irreversibilmente declinando. Nelle zone tropicali e subtropicali si stabilirono verso la metà del Secolo XVII, altre due infezioni, ossia la febbre gialla e la malaria, con il risultato di estinguere quasi totalmente la popolazione preesistente. Gli europei, sprovvisti di adeguate difese immunitarie verso il virus della febbre gialla, importato dall'Africa, e gli Indiani d'America, altrettanto vulnerabili, subirono assalti spesso letali dalla malattia, ma fu certamente la malaria a provocare il maggior numero di morti fra le popolazioni indigene, con il risultato che gli schiavi africani presero il posto di queste ultime lungo la costa caraibica e in gran parte delle isole dei Caraibi» (Zanca A. *Op. cit.*, p. 26).

⁷⁷ Galilei G. 2008. *Lettera a Cristina di Lorena*. In *Lettere copernicane*, Roma: Armando Editore, p. 58.

⁷⁸ *Ibidem*.

⁷⁹ La traduzione italiana più recente del capolavoro di Bernard è degli inizi degli anni Novanta: Bernard C. 1994. *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale* (1865). Trad. it. di Ghirelli F., *Introduzione allo studio della medicina sperimentale*, Padova: Piccin.

⁸⁰ Armocida G. 1993. *Storia della Medicina dal XVII al XX Secolo*, Milano: Jaca Book, p. 15.

⁸¹ Caprino L. *Op. cit.*, p. 74.

⁸² Sulla figura di Marcello Malpighi si rinvia a Minelli G. 1987. *All'origine della biologia moderna*, Milano: Jaca Book.

⁸³ Armocida G. *Op. cit.*, p. 16.

⁸⁴ Cfr., *ibidem*.

⁸⁵ Caprino L. *Op. cit.*, p. 74.

⁸⁶ Cfr., Armocida G. *Op. cit.*, p. 304.

Benché la terapia tradizionale “individualizzata” non fu accantonata del tutto, e continuò a essere utilizzata nell’ambito del contesto dottrinario della patologia umorale, durante l’illuminismo gli approcci terapeutici abbandonarono gradualmente l’usanza di trattare ogni singolo sintomo e disturbo secondo la condizione personale di ciascun paziente, ed evolsero verso un meccanismo di interpretazione che si serviva di classificazioni patologiche (nosologie) e teorie fisiopatologiche⁸⁷. Così, mentre il medico che seguiva un approccio galenico si concentrava sulle condizioni del paziente e dei suoi bisogni specifici, il medico che faceva ricorso alla nosologia doveva prima di tutto stabilire una diagnosi identificando la malattia tra quelle in precedenza descritte e classificate, e poi, in conseguenza di ciò, indicare il trattamento appropriato.

Il sistema nosologico ebbe in Thomas Sydenham il suo precursore e in William Cullen il suo esponente di punta. Assistito dall’amico, medico e filosofo John Locke, Sydenham compilò, con buona probabilità, le prime cartelle cliniche della storia, annotando di ogni paziente il manifestarsi, lo sviluppo e l’eventuale scomparsa di ciascun sintomo. Sulla scorta del metodo induttivo baconiano, Sydenham trasformò le sue cartelle cliniche in resoconti sulla malattia in senso più ampio, le cosiddette “*historiae morborum*”, che contenevano descrizioni ancora più minuziose della sequenza dei sintomi, ma tralasciavano le variazioni rilevate nei singoli pazienti⁸⁸.

Il credito nei confronti di Bacone e Sydenham da parte dei nosologi è evidente, specie nei casi di Giorgio Baglivi, François Boissier de Sauvages⁸⁹ e, soprattutto, del già ricordato Cullen. Il modello terapeutico di Cullen, che diventerà dominante verso la fine del Settecento, stabiliva che, per un trattamento efficace, i rimedi dovevano essere adattati al genere, alla specie e, perfino, alla varietà della malattia: per tale ragione, erano previste quattro classi (*pyrexiae*, *neuroses*, *cachexiae* e *locales*), suddivise in un totale di diciannove ordini e centotrentadue generi⁹⁰. Il modello di Cullen, non privo di ambiguità e contraddizioni, ben rappresentava la situazione in cui versavano le scienze del medicamento in quegli anni, vale a dire un precario equilibrio tra rigurgiti di un’alchimia socialmente ancora piuttosto forte e i prodromi di quella che a breve avrebbe assunto il nome di chimica farmaceutica. Sintomatico di questo clima il fatto che Samuel Johnson, critico letterario, poeta e saggista britannico, inserisse nel suo famoso *Dictionary of the English Language* la maggior parte degli elementi chimici conosciuti verso la metà del Secolo XVIII, incluso il cobalto che era stato appena isolato. All’interno di questo dizionario, la voce dedicata all’antimonio, oltremodo maliosa nonché, per molti aspetti, non priva di involontaria ironia⁹¹, può reputarsi una sorta di cerniera tra due epoche della chimica. Johnson, infatti, ipotizzava che la ragione della denominazione moderna dell’antimonio, rispetto a quella latina *stibium* si potesse ricondurre «a Basilio Valentino»⁹², un monaco tedesco che, narra la tradizione, dopo aver gettato un po’ di antimonio ai porci, osservò che la sostanza aveva avuto su di essi un forte effetto lassativo, terminato il quale gli animali avevano iniziato subito a ingrassare; una dose del genere pensò quindi, avrebbe potuto far bene anche ai suoi compagni

⁸⁷ Cfr., Maehle A.H. 2002. “L’Età dei Lumi: le scienze della vita. Sistemi e metodi terapeutici”. *Storia della Scienza*, vol. 2, Roma: Enciclopedia Italiana Treccani, p. 946.

⁸⁸ Cfr., *ibidem*, p. 947.

⁸⁹ Cfr., *ibidem*.

⁹⁰ Cfr., *ibidem*, p. 948. Tuttavia, è doveroso segnalare che la metodologia nosologica di Cullen non era priva di ambiguità; testimonianze documentate riferiscono, infatti, che «Cullen evitava di utilizzare criteri diagnostici prestabiliti quando gli veniva richiesto, per lettera, di dare consigli medici a pazienti appartenenti alle classi medio-alte, e preferiva somministrare prescrizioni tradizionali secondo la costituzione caratteristica di ciascun individuo; trattava invece i pazienti poveri – nella Royal Infirmary di Edimburgo – in modo molto più schematico, confezionando le sue prescrizioni sulla base della malattia piuttosto che dell’ammalato» (*ibidem*).

⁹¹ Cfr., Aldersey-Williams H. 2010. *Periodic tales*. Trad. it. di Didero D. 2012. *Favole periodiche. Le vite avventurose degli elementi chimici*, Milano: Bur saggi, p. 193.

⁹² Con il nome Basilius Valentinus apparvero all’inizio del Secolo XVII una serie di trattati di alchimia che ebbero grande diffusione e successo. Tuttavia, il chimico tedesco Hermann Frantz Moritz Kopp ha sostenuto che l’autore di quei libri fosse in realtà l’editore Johann Thölde che li aveva pubblicati, e che un individuo chiamato Basilius Valentinus non sia in mai esistito (cfr., von Kopp H. 1886. *Die Alchemie in älterer und neuerer Zeit: ein Beitrag zur Culturgeschichte*, vol. 1, Heidelberg: Carl Winter’s Universitätsbuchhandlung, pp. 29-32).

monaci. L'esperimento, tuttavia, andò così male che i monaci morirono tutti; di conseguenza da allora la medicina ha chiamato questa sostanza *antimoine*, ossia *antimonaco*⁹³.

Sarà soltanto al principio del Secolo XIX che la fisiologia e la chimica abbandoneranno in modo definitivo il percorso alchemico e assumeranno le caratteristiche di vere e proprie scienze. Gli studiosi di entrambe le discipline iniziano ad affidarsi finalmente a una metodologia di ricerca impostata sulla sperimentazione sistematica realizzata prima in laboratorio (in *vitro*) e poi sugli organismi viventi (in *vivo*)⁹⁴. Così, la fisiologia può approfondire il funzionamento del corpo sia in condizioni normali, sia in condizioni patologiche, mentre la chimica può selezionare i principi attivi delle preparazioni ottenute in gran parte da erbe e piante⁹⁵.

Un primo tangibile segno di questo nuovo corso, che cambierà per sempre la storia della medicina, sarà l'individuazione dei primi vaccini di concezione moderna, il cui uso su larga scala migliorerà, e salverà, l'esistenza di milioni di individui con evidenti e positive ricadute sociali⁹⁶. Tutto ebbe inizio nel 1796, quando Edward Jenner sperimentò, a partire dal vaiolo bovino, una preparazione capace di garantire una resistenza specifica nei confronti di una determinata malattia infettiva. Jenner aveva infatti notato che i mungitori che contraevano il vaiolo bovino dalle vacche non si ammalavano poi della versione umana dello stesso morbo⁹⁷. Il medico e naturalista britannico, supponendo che l'infezione di vaiolo bovino potesse fornire una qualche forma di protezione nei confronti di quella umana, approntò una sostanza liquida contenente il virus bovino che poi iniettò in un ragazzino inglese di otto anni, James Phipps, usando come siringa una spina⁹⁸. Dopo qualche settimana, per verificarne l'efficacia, somministrò a Phipps una dose di vaiolo umano che, però, non attivò la malattia poiché il virus bovino inoculato in precedenza aveva stimolato la produzione di anticorpi e immunizzato il bambino⁹⁹. L'eccezionale risultato conseguito da Jenner, aprì la strada nei decenni successivi a nuove ricerche che permisero a Robert Koch e Louis Pasteur di creare i vaccini per il carbonchio e la rabbia¹⁰⁰.

La farmaceutica compie in questi anni enormi progressi, iniziano a essere riconosciute le relazioni tra dose ed effetto e quelle fra struttura e attività farmacologica. Giovanni Semmola nel suo *Trattato di farmacologia e terapia generale* del 1853 affronta le modalità di assorbimento dei medicinali, partendo dal presupposto che non solo il farmaco riesce a modificare l'organismo, ma che anche l'organismo influenza l'attività del farmaco¹⁰¹.

Sempre in questo periodo viene compreso che, nelle droghe vegetali, l'attività medicamentosa è dovuta a uno o più principi attivi, i quali, concentrati nei semi, nelle cortecce, nelle foglie, nei fiori e nelle radici, sono sintetizzati dalla pianta durante un ciclo biologico annuale o pluriennale. A tale scopo sono isolati

⁹³ Voce *Antimony* (< <https://archive.org/details/dictionaryofengl01johnuoft/page/n159> >). In Johnson S. 1755. *Dictionary of the English Language*, Londra: p. 160. Fino alla pubblicazione nel 1928 del *Oxford English Dictionary*, quello di Johnson è stato considerato come il dizionario più autorevole della lingua inglese. È possibile consultare una copia digitalizzata della prima edizione del *Dictionary of the English Language* in < <https://archive.org/details/dictionaryofengl01johnuoft> >.

⁹⁴ Cfr., Caprino L. *Op. cit.*, p. 110.

⁹⁵ A partire dalla prima metà dell'Ottocento si scoprono e si isolano molti dei principali costituenti attivi nelle droghe vegetali: la morfina nel 1806, la stricnina nel 1817, la chinina e la caffeina nel 1820, la nicotina nel 1828, l'atropina nel 1833, la cocaina nel 1855, la digitalina nel 1868 e l'efedrina nel 1887 (cfr., Capasso F. 2011. *Farmacognosia. Botanica, chimica e farmacologia delle piante medicinali*, Milano: Springer, p. 11).

⁹⁶ Su questo argomento si veda l'interessante Assael M.B. 1996. *Il favoloso innesto. Storia sociale della vaccinazione*, Roma-Bari, Laterza.

⁹⁷ Il vaiolo bovino o vaiolo vaccino – da cui trae origine la stessa parola “vaccino”, probabilmente introdotta da Richard Dunning, e comunque usata da Louis Pasteur – è una malattia virale molto meno grave del vaiolo umano (cfr., *ibidem*, p. 21).

⁹⁸ Cfr., Jenner E. 1801. “On the Origin of the Vaccine Inoculation”. *The Medical and physical journal*, giugno, 5 (28): pp. 505-508. È opportuno ricordare che la scelta di Jenner, apparentemente grossolana, di utilizzare una spina per inoculare il vaccino a base di vaiolo bovino nel corpo di Phipps, si rese necessaria perché in quel periodo le siringhe ancora non esistevano. Per la prima siringa metallica con ago cavo (poi sostituita da quella in vetro e, solo nel Novecento, da quella in plastica) sarà necessario aspettare il 1853, quando il chirurgo e ortopedico francese Charles Gabriel Pravaz la inventò nel tentativo di praticare una cura incruenta degli aneurismi mediante iniezioni di percloruro di ferro usato come coagulante. Prima di allora, per introdurre una sostanza nel corpo di un malato, i medici potevano far ricorso alla bocca per le pozioni, al retto per i clisteri e alla via respiratoria per le inalazioni (cfr., Sournia J.C. 1994. *Storia della medicina*, trad. it. di Licinio G., Bari: Dedalo, p. 269).

⁹⁹ Cfr., Aldridge S. 1999. *Il filo della vita. Storia dei geni e dell'ingegneria genetica*, Bari: Dedalo, p. 218.

¹⁰⁰ Cfr., Hussein I.H., Chams N., Chams S., El Sayegh S., Badran R., Raad M., Gerges-Geagea A., Leone A., Jurjus A. 2015. “Vaccines Through Centuries: Major Cornerstones of Global Health”. *Frontiers in public health*, 3: p. 269.

¹⁰¹ Cfr., Semmola G. 1853. *Trattato di farmacologia e terapeutica generale*, Napoli: tipografia di Federico Vitale, pp. 123-129.

allo stato di purezza molti costituenti, come i glucosidi¹⁰² e gli alcaloidi¹⁰³: proprio questi ultimi, sono da considerarsi, secondo Egidio Pollacci, «una delle più belle conquiste scientifiche della prima metà del Secolo XIX»¹⁰⁴. Di fatto, i tempi sono maturi per la nascita della farmacologia come scienza autonoma. Saranno Rudolf Buchheim e il suo discepolo Oswald Schmiedeberg a fondarla, dedicandosi alla correlazione tra la struttura chimica delle sostanze e la loro efficacia come farmaci. Schmiedeberg, in particolare, si impegnerà a raggruppare tutti i composti capaci di esplicare un'azione farmacologica analoga, ponendo le basi della classificazione scientifica dei farmaci.

Nell'Ottocento, la farmacologia ebbe un ruolo cruciale anche per lo sviluppo della chirurgia che poté beneficiare delle scoperte dell'anestesia e dell'antisepsi: William Green Morton, attraverso l'uso di un etere, riuscì a sedare per la prima volta nel 1846 un paziente durante un'operazione¹⁰⁵; in modi e forme diverse, Ignác Semmelweis (con l'ipoclorito di calcio nel 1847) e poi – ispirato dai contributi di Louis Pasteur – Joseph Lister (con l'acido fenico nel 1865) riuscirono a debellare le conseguenze degli agenti patogeni nelle sale operatorie¹⁰⁶.

L'avvio della fabbricazione dei medicinali per sintesi chimica – vale a dire prodotti da sostanze non più estratte da vegetali o animali, ma ricavate artificialmente in laboratorio – provocò una rivoluzione che investì l'intera società ottocentesca¹⁰⁷. Si innescò, infatti, un processo di industrializzazione della produzione farmaceutica che se da un lato trasformò il farmaco in «un rimedio innovativo per le sue enormi capacità curative e per la sua ampia e facile disponibilità»¹⁰⁸, dall'altro lo rese “merce”, «in grado di determinare un profitto economico e come tale sottoposto alle rigide regole del mercato commerciale»¹⁰⁹.

Tra il 1880 e la Prima Guerra Mondiale, l'industria farmaceutica visse un periodo di straordinaria crescita, soprattutto in Germania e in Svizzera, Paesi dove sussistevano molteplici fattori che si riveleranno decisivi: «la presenza di una importante industria chimica, quella dei coloranti, che determinò la scoperta degli Arsenobenzoli e dei Sulfamidici, (...) la disponibilità di rilevanti capitali e un concreto spirito imprenditoriale nei riguardi dello sviluppo dei farmaci»¹¹⁰.

¹⁰² I glucosidi o glicosidi sono composti organici che, analogamente agli alcaloidi, sono presenti soprattutto nei vegetali. Il loro nome deriva dal fatto che, quando si scindono, danno luogo a glucosio e a un composto denominato aglicone (cfr., Caprino L. *Op. cit.*, p. 114)

¹⁰³ Nel 1818 il farmacista tedesco Karl Friedrich Wilhelm Meissner ha coniato il termine “alcaloide” per descrivere le sostanze che avevano proprietà alcaline: «molti alcaloidi, infatti, sono di natura alcalina in quanto possiedono un'ammina primaria, secondaria o terziaria e le proprietà alcaline (basiche) di questi gruppi possono essere sfruttate per favorirne l'estrazione e la purificazione. Tuttavia, alcuni alcaloidi esistono come sali amminici quaternari in cui una coppia di elettroni viene utilizzata dall'atomo di azoto per formare un legame con un gruppo (per esempio, un metile): si forma, quindi, una carica positiva sull'azoto, rendendo questo gruppo sostanzialmente neutro. Nella definizione di alcaloide si deve pertanto tenere conto che, oltre alle caratteristiche alcaline o basiche, alcuni sono neutri, specialmente le ammidi, e che alcuni possiedono gruppi fenolici che effettivamente contribuiscono all'acidità della molecola» (Heinrich H., Barnes J., Gibbons S., Williamson E.M. 2004. *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy*. Trad. it. a cura di Di Sotto A., Galeotti N., Toniolo C., Vitalone A. 2015. *Fondamenti di farmacognosia e fitoterapia*, Milano, Edra, p. 101).

¹⁰⁴ Pollacci E. 1892. *Corso di Chimica Medico-Farmaceutica*. Cit. in Caprino L. *Op. cit.*, p. 114. Pollacci chiosa che «questa conquista è di origine farmaceutica, perché gli alcaloidi più importanti sono usciti appunto, sul principiare di questo secolo, dai laboratori di Serturmer, Derosne, Pelletier e Caventou, i quali non erano che farmacisti. Si conoscevano, e da lungo tempo, le proprietà attive venefiche dell'oppio, della china, dell'elleboro, dell'aconito, del tabacco, della cicuta, della Fava di S. Ignazio e d'un gran numero di altre droghe usate in medicina; ma i principi, cui tali proprietà sono dovute, sono rimasti fino al 1816 un segreto della natura» (*ibidem*).

¹⁰⁵ Cfr., Cagliano S. 1994. *Dieci farmaci che sconvolsero il mondo*. Bari: Laterza, p. 10.

¹⁰⁶ Cfr., Nuland S.B. 2005. *Storia della medicina. Dagli antichi greci ai trapianti d'organo*, Milano: Mondadori, p. 165. Benché non siano saggi scientifici, ma romanzi, si rinvia a due testi che ben descrivono il clima pionieristico, non privo di rigide ostilità, della farmacologia del Secolo XIX: il bellissimo *Il dottor Semmelweis* di Louis-Ferdinand Céline (trad. it. Fatica O., Czerkl E. 1975. Torino: Adelphi,) e *L'arte del macello. Come Joseph Lister cambiò il mondo raccapricciante della medicina vittoriana* di Lindsey Fitzharris (trad. it. di Serrai R. 2017. Milano: Bompiani).

¹⁰⁷ Cfr., Fainzang S. *Op. cit.*, p. 16.

¹⁰⁸ Sironi V.A. 1992. *Le officine della salute. Storia del farmaco e della sua industria in Italia*, Roma-Bari: Laterza, p. 49.

¹⁰⁹ *Ibidem*.

¹¹⁰ Caprino L. *Op. cit.*, p. 232.

Alcune di queste realtà industriali, come le tedesche Bayer (1863), BASF (1865) e Schering (1871) o le svizzere CIBA (1884), Sandoz (1886)¹¹¹ e Hoffman La Roche (1894), diventeranno celebri aziende multinazionali tuttora esistenti. In Italia, le aziende farmaceutiche nacquero dalla trasformazione dei laboratori di antiche farmacie, per esempio, a Torino per opera di Giovanni Battista Schiapparelli (1823), e a Milano per opera di Carlo Erba (1853), di Ludovico Zambelletti (1868) e di Roberto Giorgio Lepetit (1864).

Le logiche del profitto si intrecciarono così con quelle della ricerca, permettendo la nascita di numerose nuove medicine. Il primo vero farmaco sintetico utilizzato in clinica prodotto dall'industria farmaceutica¹¹² fu l'Acetofenetidina che, conosciuta come Fenacetina, precursore dell'odierno Paracetamolo, fu brevettata e introdotta sul mercato nel 1888 dalla Bayer¹¹³. Sempre la Bayer, dieci anni dopo commercializzò il secondo farmaco di sintesi, ossia l'acido Acetilsalicilico con il nome di Aspirina¹¹⁴. Nel 1903 Emil Hermann Fischer e Joseph von Mering, sfruttando l'acido barbiturico che Adolf von Bayer nel 1863 aveva sintetizzato a partire dall'urea e dall'acido malonico, prepararono il Barbitale che, venduto con il nome di Veronal, fu molto usato fino alla metà del Secolo XX quando fu sostituito dalle benzodiazepine.

Nel 1909, Paul Ehrlich creò un composto arsenicale, il Salvarsan, che fu il primo vero rimedio per la cura della sifilide¹¹⁵ e, fino all'avvento della penicillina, il solo farmaco per contrastare questa malattia¹¹⁶. Il Salvarsan è stato però importante più che per gli effetti terapeutici, per la qualità degli studi che ne permisero la realizzazione e che ebbero significativi sviluppi successivi. In particolare, Ehrlich aveva capito che esisteva un'affinità chimica che regolava i processi biologici, per cui alcune sostanze (che battezzò "pallottole magiche") potevano neutralizzare determinati microrganismi senza provocare danni alla struttura che li ospitava. Nel corso dei suoi esperimenti di colorazione selettiva delle cellule del sistema immunitario, Ehrlich aveva testato gli effetti della tintura all'anilina blu di metilene sul Plasmodio della malaria¹¹⁷, sfruttando l'esame della colorazione dei batteri messa a punto dal patologo danese Hans Joachim Christian Gram nel 1884¹¹⁸. Il premio Nobel tedesco concentrò poi la sua attenzione sul *Treponema pallidum*, il batterio della sifilide individuato nel 1905 da Fritz Schaudinn e Paul Erich Hoffmann. Dopo prolungate e pazienti ricerche di laboratorio, con la preparazione 606, che riprendeva quella dei coloranti azoici, ma con l'arsenico al posto dell'azoto, nacque il Salvarsan (un gioco di parole per contrazione di "l'arsenico che salva"), il primo chemioterapico con una tossicità accettabile attivo contro la sifilide¹¹⁹.

¹¹¹ La Gesellschaft für Chemische Industrie Basel (Società per l'industria chimica di Basilea, fondata nella città svizzera nel 1884, che in seguito assunse l'acronimo CIBA) nel 1918 sottoscrisse un accordo di cooperazione con altre due società chimiche di Basilea, la Geigy e la Sandoz che durò fino al 1951 quando questa collaborazione s'interruppe. Un'interruzione tuttavia di breve durata poiché nel 1970 la Ciba si fuse con la Geigy. Nel 1996, allo scopo di creare un gruppo di primaria importanza nel settore farmaceutico, la Ciba Geigy acquisì la Sandoz, dando vita alla Novartis che, a sua volta, nel 2006 ha inglobato la statunitense Chiron (cfr., Fatelli D. 2015. *La filiera dei prodotti ottici*, Milano: Franco Angeli, pp. 86-87).

¹¹² Cfr., Caprino L. *Op. cit.*, p. 233.

¹¹³ Cfr., Landau R., Achilladelis B., Scriabine A. 1999. *Pharmaceutical Innovation: Revolutionizing Human Health*, Philadelphia: Chemical Heritage Press, p. 42.

¹¹⁴ Cfr., *ibidem*.

¹¹⁵ Cfr., Le Goff J., Sournia J.C. (a cura di). 1986. *Per una storia delle malattie*. Trad. it. di Coviello N., Licinio R., Petrocelli C., Bari: Dedalo, p. 148.

¹¹⁶ Cfr., Caprino L. *Op. cit.*, pp. 162-163.

¹¹⁷ Cfr., Novellino E. 2004. *L'invenzione della salute: la storia del farmaco*. In *Come alla corte di Federico II*, Napoli.

¹¹⁸ L'esame della colorazione di Gram permette di distinguere tra batteri Gram-positivi e batteri Gram-negativi (anche indicati come Gram+ e Gram-), i primi attraverso un complesso di cristalli di iodio-violetto, mentre i secondi con una colorazione di contrasto safranina. Le pareti cellulari degli organismi che risultano Gram-positivi mantengono il complesso di cristalli di iodio-violetto dopo il trattamento con l'alcol e appaiono viola, mentre i microrganismi Gram-negativi si decolorano in seguito a tale trattamento e appaiono rosa. Questa metodologia permette di valutare la contaminazione batterica delle colture di tessuto o esaminare le caratteristiche morfologiche di batteri tratti da colture miste o isolate (cfr., per esempio, Sizar O, Unakal C.G. 2019. "Gram Positive Bacteria". *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Coico R. 2005. "Gram staining". *Current protocols in microbiology*, ottobre (1): pp. 1-2).

¹¹⁹ Cfr., Macorini E. 1974. *Scienziati e tecnologi contemporanei*, Milano: Mondadori, p. 299; ripreso anche in Abbri F. 1994. *Storia delle scienze*, vol. 4, Torino: Einaudi, p. 363. Il Salvarsan fu sostituito nel 1912 dal Neosalvarsan (preparazione 914), una soluzione meno incisiva ma maggiormente solubile, più facile da realizzare e da somministrare ai pazienti (cfr., *ibidem*).

Benché, come accennato, sul piano curativo i risultati ottenuti sulla sifilide dagli arsenobenzoli non furono brillanti, le idee di Ehrlich rappresentarono una tappa fondamentale per la nascita della farmacoterapia antimicrobica e per la formulazione del concetto di recettore¹²⁰. A partire dalle sue intuizioni, infatti, negli anni Trenta diversi scienziati si concentrarono sugli effetti antibatterici dei gruppi sulfanilamidici contenuti in alcuni coloranti industriali, allora molto utilizzati per la loro proprietà di fissarsi in modo intenso e selettivo alle fibre di lana e di seta dei tessuti. Questi sforzi permisero nel 1934 a Gerhard Domagk, ricercatore della Bayer, di identificare l'attività antibatterica di un colorante rosso (la p-sulfanilcrisoidina), a cui venne dato il nome di Prontosil Rubrum (Prontosil Rosso), capace di bloccare la moltiplicazione dello pneumococco, responsabile della polmonite, dello streptococco e del meningococco¹²¹.

La vera svolta, tuttavia, si ebbe con la scoperta della penicillina. Alexander Fleming, nel 1929, si accorse, per caso, che in un terreno di coltura dove erano stati seminati degli stafilococchi, la caduta non voluta di una spora aveva creato una colonia di una comune muffa, il *Penicillium notatum*, intorno alla quale gli stafilococchi non si sviluppavano. Fleming capì che questo fenomeno era provocato dall'attività antibatterica esercitata dalla sostanza prodotta dalla muffa, che, per tale ragione, chiamò penicillina¹²². La penicillina fu però isolata solo nel 1940 per merito di Ernst Boris Chain e Howard Walter Florey, i quali ne dimostrarono le capacità *in vivo*, che, di fatto, ne permise l'avvio della produzione industriale. Questi studi valsero a Fleming, Chain e Florey il premio Nobel per la medicina e la fisiologia nel 1945.

Una quarantina di anni prima che Fleming riscontrasse la colonia di *Penicillium notatum* in una coltura di stafilococchi, vale a dire nel 1893, un medico della Marina militare italiana, Vincenzo Tiberio, «aveva già formulato l'ipotesi, avvalorata poi dai risultati di ricerche sperimentali da lui condotte, (...) e documentata in uno studio, del potere di distruzione sui batteri di certe muffe»¹²³. Tutto ebbe inizio nella casa di via Zanardelli ad Arzano, un paese vicino Napoli, dove Tiberio viveva e dove vi era un pozzo per la raccolta dell'acqua piovana utilizzata per bere. L'umidità del luogo faceva sì che sul bordo della cisterna crescesse spesso un denso strato di muffa che veniva periodicamente rimosso. Tiberio notò che ogni qual volta il pozzo veniva ripulito, gli abitanti della casa andavano incontro a gastroenteriti, mentre ciò non accadeva nei periodi in cui le muffe erano presenti¹²⁴. Egli intuì che tali muffe fossero dotate di un'azione battericida e chemiotattica, pertanto, le isolò, ne testò l'effetto benefico, sia *in vitro*, sia *in vivo* su varie cavie, e preparò un farmaco sperimentale con effetti antibiotici. Nel gennaio del 1895 Tiberio pubblicò sulla rivista universitaria napoletana *Annali di Igiene sperimentale* i risultati di queste ricerche in un articolo dal titolo *Sugli estratti di alcune muffe*¹²⁵. Purtroppo per Tiberio, l'articolo era in italiano ed ebbe una pressoché nulla diffusione all'estero, e comunque i colleghi italiani ritennero i suoi risultati il frutto di fortunate coincidenze e di nessun interesse scientifico¹²⁶. In realtà, mentre Fleming aveva scoperto la muffa della penicillina per caso, Tiberio ci era arrivato con consapevolezza e, rispetto al premio Nobel inglese, aveva appunto preparato un farmaco sperimentale, chiudendo così il ciclo di ricerca¹²⁷.

¹²⁰ Sebbene il concetto di recettore sia attribuito a Paul Ehrlich, in realtà fu un precedente studio di Claude Bernard ad aprire la strada alla teoria dei recettori. In questi studi Bernard dimostrò la separazione tra il sistema nervoso sensitivo e il sistema nervoso motorio, evidenziando l'importanza di "sostanze circolanti" che producevano effetti selettivi su organi bersaglio. Successivamente, il concetto di "selettività dell'effetto" permise a Ehrlich di affermare la tesi che "corpora non agunt nisi fixata (gli agenti non possono agire se non sono legati)", a partire dalla quale definì la teoria dei recettori. È doveroso sottolineare che il termine di "sostanza recettiva", da cui poi si è arrivati a quello di recettore, fu coniato da John Newport Langley (cfr., Miller D.R. 2005. Trad. it. a cura di Agrò F.E. 2006. *Miller Anestesia*. Milano, Elsevier Italia, pp. 85-86).

¹²¹ Cfr., Caprino L. *Op. cit.*, pp. 166-167.

¹²² «Il nome penicillina», scrive Fleming nel suo *La penicillina e le sue applicazioni pratiche*, «fu dato da me nel 1929 a una sostanza antibatterica prodotta da una muffa del genere *Penicillium*» (Fleming A. 1946. *Penicillin: its practical application*. Trad. it. di Aloisi M., Buffa P. *La penicillina e le sue applicazioni pratiche*, 1948. Roma: Sansoni ediz. scientifiche, p. 6).

¹²³ Caprino L. *Op. cit.*, p. 192.

¹²⁴ Cfr., Testa I. 2011. *Le grandi figure della medicina molisana*. Campobasso: Palladino editore, p. 191.

¹²⁵ Cfr., Tiberio V. 1895. "Sugli estratti di alcune muffe". *Annali di Igiene sperimentale*, 5 (1): pp. 91-103.

¹²⁶ Cfr., Caprino L. *Op. cit.*, p. 193.

¹²⁷ Cfr., Testa I. *Op. cit.*, p. 200. Solo nel 1947, Giuseppe Pezzi, un altro ufficiale medico della Marina italiana, ritrovò nell'Archivio dell'Istituto di Igiene dell'Università di Napoli il lavoro di Tiberio del 1895 e pubblicò la notizia in un articolo, *Un italiano precursore degli studi sulla penicillina*, su due riviste scientifiche, *Annali di medicina navale e coloniale* e *Pagine di storia della medicina*, rendendo nota la vicenda (cfr., *ibidem*, p. 192).

Per certi aspetti la vicenda di Giuseppe Brotzu è molto simile a quella di Vincenzo Tiberio. Brotzu, direttore dell'Istituto di Igiene dell'Università di Cagliari, con il suo collaboratore Antonio Spanedda, scoprì alla fine degli anni Quaranta le cefalosporine. Le loro intuizioni nacquero osservando i bagnanti della zona di Su Siccu di Cagliari, i quali pur venendo a contatto con acque allora fortemente inquinate, non contraevano nessuna infezione di salmonellosi, tifo o paratifo. I due studiosi isolarono una moniliacea del genere *Cephalosporium*, in seguito identificata come *Cephalosporium acremonium*, da cui trassero una preparazione *ad hoc* che prima provarono su loro stessi e poi somministrarono ad alcuni pazienti affetti da salmonellosi, ricoverati nell'Ospedale San Giovanni di Dio di Cagliari. Il preparato diede ottimi risultati senza scatenare nessun effetto collaterale di rilievo, ma tutto ciò non bastò per ottenere dai principali enti di ricerca italiani i fondi per proseguire gli studi. Il medico sardo decise, perciò, di inviare attraverso un ex ufficiale sanitario inglese in forza nell'esercito di occupazione in Sardegna, alcuni campioni delle sue culture a Florey¹²⁸, nei cui laboratori un gruppo diretto da Edward Panley Abraham e Guy Newton estrasse e purificò tra il 1951 e il 1961 differenti sostanze, tra cui la cefalosporina C, capostipite di una nuova generazione di antibiotici¹²⁹. Se le ricerche di Tiberio non riscossero quella considerazione che avrebbe senz'altro meritato, a Brotzu fu perlomeno riconosciuta la paternità della scoperta, benché soltanto nel 1970.

Tra il 1950 e il 1970 le industrie farmaceutiche investirono ingenti finanziamenti e tecnologie sempre più all'avanguardia per individuare e produrre antibiotici. Questo incredibile sforzo permise di realizzare nuovi antibiotici, come, per esempio, l'eritromicina (*Streptomyces erythreus*), la neomicina (*Streptomyces fradice*), la vancomicina (*Streptomyces orientalis*)¹³⁰ e la rifampicina (*Amycolaptosis rifamycinica*). Tra questi, la rifampicina (negli Stati Uniti d'America nota come rifampina) merita un breve quanto doveroso approfondimento. Nel 1965, durante una ricerca sistemica condotta da un gruppo di studiosi capitanato da Piero Sensi per i Laboratori di Ricerca Lepetit di Milano, fu isolato da un campione di terra proveniente dalla Costa Azzurra, un microorganismo dapprima considerato appartenente al genere *Streptomyces* e poi riclassificato come *Nocardia*¹³¹. Il prodotto di semisintesi che se ne ricavò, venne introdotto in commercio nel 1968 con il marchio Rifadin e si rivelò subito molto efficace per il trattamento della lebbra, della legionella e soprattutto della tubercolosi¹³². Molte evidenze cliniche dimostrarono che la rifampicina, che all'inizio fu utilizzata come medicinale alternativo di supplemento nei trattamenti convenzionali¹³³, se usata come farmaco di prima scelta in associazione con altri agenti antitubercolari, e in particolare con l'isoniazide, produceva risultati sorprendenti rispetto alle precedenti terapie, sia per le tempistiche di guarigione molto più brevi, sia per la minor frequenza di ricadute¹³⁴. La commercializzazione della rifampicina fu, probabilmente, una delle vette più alte e prestigiose della farmaceutica italiana degli anni Sessanta, un periodo in cui l'Italia viveva, parallelamente al cosiddetto "miracolo economico", un autentico «miracolo farmacologico e farmaceutico»¹³⁵.

I farmaci durante il Novecento diventano dunque un articolo industriale che se permette di curare molte persone e molte malattie, allo stesso tempo, arricchisce chi lo produce. D'altronde, come si è visto, il farmaco acquisisce già sul finire del Secolo XIX lo status di merce ed è, quindi, sottoposto a quelle logiche di mercato e di profitto che non sempre rispettano le esigenze e i diritti del consumatore-paziente. E, infatti, accanto ai grandi trionfi, non tardano ad arrivare immani tragedie frutto di errori o, più spesso, di "convenienti" superficialità. Tra il settembre e l'ottobre del 1937 una preparazione liquida di un sulfamidico – l'Elixir Sulfanilamide, prodotta dalla Samuel Evans Massengill Company, un'azienda di Bristol in Tennessee, contenente, per solubilizzare il farmaco, un veicolo tossico, il glicole dietilenico (un

¹²⁸ Cfr., Bo. G. 1999. "Un ricordo del Prof. Giuseppe Brotzu". *Annali di igiene: medicina preventiva e di comunità*. Gennaio-febbraio; 11 (1): pp. 3-9 (in particolare, p. 7).

¹²⁹ Cfr., *ibidem*.

¹³⁰ Cfr., Caprino L. *Op. cit.*, p. 200.

¹³¹ Cfr., Sensi P. 1978. *Storia della rifampicina* in Blasi A., Donatelli L., Zanussi C., *Rifampicina*. Milano: Edizioni Minerva Medica, p. 13.

¹³² Cfr., Sensi P. 1983. "History of the development of rifampin". *Clinical infectious diseases*. Luglio-agosto; 5 (3): pp. 402-406.

¹³³ Prima dell'introduzione in terapia della rifampicina, la cura della tubercolosi era basata sulla somministrazione di isoniazide e streptomina con l'aggiunta di un terzo agente antitubercolare durante la fase iniziale (cfr., Giunchi G. (a cura di). 1986. *Enciclopedia medica italiana*. Firenze: Usus Edizioni Scientifiche Firenze, vol. 13, p. 1399).

¹³⁴ Cfr., *ibidem*.

¹³⁵ Sironi V.A. *Op. cit.*, p. 174.

composto base dei liquidi anticongelanti) – provocò negli Stati Uniti d’America la morte di almeno centocinque persone in ben quindici Stati dell’Unione¹³⁶. Ma l’episodio più grave fu senza dubbio quello legato alla talidomide, un farmaco ad azione ipnotica che, se assunto in gravidanza, determina nei nascituri una gravissima malformazione, la focomelia. Tutto ebbe inizio quando l’industria tedesco occidentale Chemie Grünenthal nel 1954 depositò e ottenne il brevetto per il Contergan, un antinausea e sedativo a base di talidomide. Sfruttando un’imponente campagna di marketing, e il fatto che nell’allora Repubblica Federale Tedesca il Contergan potesse essere acquistato senza prescrizione medica, questo farmaco ebbe un tale successo di vendite che ne fu decisa la distribuzione e la vendita in quarantasei Paesi¹³⁷. Nel 1959 alcuni studi europei evidenziarono possibili effetti neuropatologici correlati all’uso di talidomide e, nel medesimo anno, Frances Kelsey, farmacologa in servizio presso il Food and Drug Administration (FDA), nonostante le pressioni della casa farmaceutica, negò la licenza di commercializzazione del farmaco negli Stati Uniti d’America. L’anno successivo durante un congresso pediatrico tenutosi a Düsseldorf, Widukind Lenz, commentando due casi clinici con difetti congeniti agli arti, suggerì che tali malformazioni potevano essere connesse all’uso della talidomide in gravidanza. Lenz avviò una serie di indagini che sfociarono in un esplicito rapporto contro il farmaco a cui furono imputati in tutto il mondo circa diecimila casi di malformazioni. Il 2 dicembre del 1961 la talidomide venne ritirata dal mercato in Gran Bretagna, nove mesi dopo fu il turno dell’Italia e poi in breve tempo in tutti gli altri Paesi in cui era stata commercializzata¹³⁸.

Il caso talidomide incise profondamente sulla coscienza popolare dell’epoca e costrinse le autorità sanitarie a rivedere e a emanare nuove normative indirizzate a una più corretta sperimentazione farmacologica e clinica dei medicinali, tale da garantire l’assenza di gravi effetti avversi e collaterali e la reale efficacia terapeutica dei medicinali immessi in commercio¹³⁹. Così, negli Stati Uniti d’America, il 10 ottobre del 1962, fu firmato dal presidente John Kennedy il “Kefauver Harris Amendment”¹⁴⁰ che modificò il Federal Drug and Cosmetic Act¹⁴¹, introducendo i requisiti etici della sperimentazione clinica e il protocollo randomizzato a gruppi paralleli in “single o double blind”. Questa norma, nata per scopi regolatori, fu di fatto adottata dalla comunità scientifica per le dimostrazioni di efficacia e promosse un cambiamento sostanziale dei protocolli tossicologici, integrati da farmacocinetica e tossicocinetica. Allo stesso modo, il 26 gennaio del 1965 l’allora Consiglio della Comunità Economica Europea (CEE) adottò la Direttiva n. 65 “per il ravvicinamento delle disposizioni legislative e amministrative relative alle specialità medicinali”¹⁴², che diventerà un punto di riferimento imprescindibile per tutte le legislazioni in materia di farmaci in quei Paesi che, dopo qualche decennio, entreranno a far parte della Comunità Europea. Tale norma, che adeguava l’Europa a quanto già fatto negli Stati Uniti d’America, stabiliva che la documentazione per ottenere l’autorizzazione alla commercializzazione di un nuovo farmaco doveva

¹³⁶ Cfr., Wax P.M. (1995). “Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act”. *Annals of Internal Medicine*. 122 (6): pp. 456-61.

¹³⁷ Il Contergan assunse nomi commerciali diversi a seconda dei Paesi in cui fu distribuito, per esempio in Spagna assunse il nome di “Noctosediv”, nel Regno Unito e in Australia “Distavel”, in Giappone “Isomin” e in gran parte d’Europa “Softenon” (cfr., Sjöström, H. Nilsson R. 1973. *Thalidomide and the power of the drug companies*. Trad. it. di Maccacaro G. A. *Il talidomide e il potere dell’industria farmaceutica*, Milano: Feltrinelli, p. 33).

¹³⁸ Cfr., Luzzi S. 2004. *Salute e Sanità nell’Italia repubblicana*, Roma, Donzelli: pp. 201-202.

¹³⁹ Cfr., Caprino L. *Op. cit.*, p. 236. Attualmente, l’immissione sul mercato di un medicinale è preceduta da un processo autorizzativo durante il quale l’autorità preposta ne valuta la qualità, la sicurezza e l’efficacia sulla base di dati chimico-farmaceutici, di studi farmaco-tossicologici e di sperimentazioni cliniche controllate in modo rigoroso. L’iter registrativo segue poi una serie di procedure comuni nei tre grandi raggruppamenti di nazioni a livello mondiale, Europa, America e Giappone (cfr., *ibidem*).

¹⁴⁰ Cfr., Greene J. A., Podolsky S. H. 2012. “Reform, Regulation, and Pharmaceuticals - The Kefauver-Harris Amendments at 50”. *The New England journal of medicine*, ottobre, 367 (16): pp. 1481-1483.

¹⁴¹ Il Federal Food, Drug and Cosmetic Act è un insieme di leggi promosse dal senatore democratico Royal S. Copeland e approvate dal Congresso degli Stati Uniti d’America il 25 giugno 1938 a seguito del già ricordato caso dell’Elixir Sulfanilamide. Il Federal Food, Drug and Cosmetic Act di fatto autorizzava la Food and Drug Administration (FDA) a supervisionare la sicurezza degli alimenti, dei farmaci, dei dispositivi medici e dei cosmetici. Questa legge, sebbene ampiamente modificata negli anni successivi, rimane ancora oggi uno dei riferimenti normativi principali per le attività svolte dalla FDA (cfr., Mindy J. A.S. 2010. *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act: The United States Federal FD&C Act Concise Reference*, PharmaLogika, 2010, pp. 121-164).

¹⁴² Direttiva del Consiglio della Comunità Economica Europea (CEE) n. 65 del 26 gennaio 1965 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31965L0065&from=IT> >).

essere costituita da «prove fisico-chimiche, biologiche o microbiologiche; farmacologiche e tossicologiche; cliniche»¹⁴³. L'evoluzione di questa normativa ha portato all'emanazione di un codice condiviso da tutti gli Stati dell'UE e alla creazione di un'agenzia regolatoria comunitaria, l'EMA (European Medicines Evaluation Agency), dal 2005 denominata EMA (European Medicines Agency), che ha stimolato la nascita di agenzie regolatorie nazionali¹⁴⁴: per esempio, in Italia nel 2004, con il Decreto legge n. 269 del 30 settembre 2003, nasce, sostituendo la vecchia autorità preposta al rilascio dell'AIC dei prodotti medicinali, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)¹⁴⁵.

Eppure, non si può non rimarcare che il sorprendente sviluppo delle scienze, delle tecnologie e, in generale, delle tecniche, che aveva reso protagonista l'Ottocento rispetto alla Storia, assumerà durante il Novecento forme e proporzioni tali da incidere, come non mai, sulle esistenze degli individui. E non saranno solo gli straordinari traguardi raggiunti a contrassegnarlo rispetto alle epoche precedenti, ma anche i tempi, estremamente brevi, tra una tappa e l'altra. Il Novecento, del resto, si può dire, si erga a spartiacque stigio tra un mondo che scompare e un altro proiettato verso un futuro sempre più vicino e, in tutte le sue accezioni, *presente*¹⁴⁶. La farmacologia novecentesca non fa eccezione e consegue, come già in parte accennato nelle pagine precedenti, un'incredibile serie di successi che miglioreranno la vita e, soprattutto, le possibilità di sopravvivenza dell'umanità. Basti pensare che «i sulfamidici, la penicillina, l'insulina, le vitamine, gli anticoagulanti vengono scoperti nella prima metà di questo secolo, mentre negli anni successivi alla seconda guerra mondiale vengono introdotti in terapia, insieme ai nuovi antibiotici, i farmaci per l'ipertensione arteriosa, i farmaci per le malattie metaboliche-degenerative, quali l'arteriosclerosi, e per le loro complicanze (trombosi coronariche e cerebro-vascolari), nuovi farmaci antitumorali, nonché farmaci per i disturbi mentali gravi come le psicosi. Vengono altresì scoperti i farmaci “inibitori della pompa protonica”, come l'Omeprazolo, capaci di bloccare o ridurre la secrezione acida gastrica e quindi efficaci nella terapia dell'ulcera gastro-duodenale e dell'esofagite da reflusso»¹⁴⁷. Tutti questi nuovi farmaci contribuiscono ad aumentare in modo notevole la durata media della vita degli individui. In tal senso, se si utilizza l'Italia come caso paradigmatico dei miglioramenti che si sono avuti nei cosiddetti Paesi occidentali in relazione alla speranza di vita alla nascita, bisogna ricordare che se nel 1861 i bambini del Regno d'Italia avevano un'aspettativa di vita alla nascita di ventinove/trent'anni¹⁴⁸, nel 2015 il medesimo indicatore si attestava a 80,1 anni per gli uomini e 84,6 anni per le donne¹⁴⁹.

¹⁴³ Art. 4, c. 8, della Direttiva del Consiglio della Comunità Economica Europea (CEE) n. 65 del 26 gennaio 1965.

¹⁴⁴ Cfr., Caprino L. *Op. cit.*, p. 237.

¹⁴⁵ Cfr., art. 48 c. 2 del Decreto legge n. 269 del 30 settembre 2003 (< <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2003/11/25/03A12911/sg> >).

¹⁴⁶ Il concetto di “presente” applicato al Novecento è una questione complessa, che investe numerosi campi di studio che spaziano dalla fisica alla filosofia e che ha maturato una bibliografia sconfinata. Ciononostante, al fine di tratteggiare con un breve cenno la faccenda, si possono richiamare le parole dello storico Giovanni De Luna, il quale afferma che nel Novecento, «il tempo ha smesso di essere “principio ordinatore” degli eventi umani e della loro rappresentazione storica fondata sulla successione e sulla concatenazione: il continuum passato-presente-futuro è stato ripristinato smarrendo, però, il suo tradizionale assetto lineare per assumere una configurazione in cui il presente (un presente enormemente dilatato) è un punto di incrocio costantemente mobile tra passato e futuro» (De Luna G. 2004. *La passione e la ragione: il mestiere dello storico contemporaneo*, Milano: Mondadori, p. 10). Un “incrocio” che ha acquisito, come precisa Marc Augé, una dimensione egemonica: «agli occhi del comune mortale», la percezione del presente da parte dell'individuo «non deriva più dalla lenta maturazione del passato e non lascia più trasparire i lineamenti di possibili futuri, ma si impone come un fatto compiuto e satura l'immaginazione del futuro» (Augé M. 2009. *Che fine ha fatto il futuro? dai nonluoghi al nontempo*, Milano: Elèuthera, p. 88). Il futuro appare così sempre più simile a una *palla di cannone accesa* che l'umanità, o per meglio dire, una parte di essa, *si illude di stare quasi raggiungendo*.

¹⁴⁷ Caprino L. *Op. cit.*, p. 238.

¹⁴⁸ Cfr., Atella V., Francisci S., Vecchi G. 2011. “La salute degli italiani, 1861-2011”. *Politiche sanitarie*, 12, 4: pp. 165-189. In particolare, p. 166 (< [http://www.politichesanitarie.it/r.php?v=1047&a=11411&l=15747&f=allegati/01047_2011_04/fulltext/3.-Atella\(165-189\).pdf](http://www.politichesanitarie.it/r.php?v=1047&a=11411&l=15747&f=allegati/01047_2011_04/fulltext/3.-Atella(165-189).pdf) >).

¹⁴⁹ Cfr., Istituto nazionale di statistica (ISTAT). 2017. *Annuario Statistico Italiano 2017*, Roma: p. 92 (< <https://www.istat.it/it/files//2017/12/Asi-2017.pdf> >).

La scoperta che tuttavia distinguerà il “secolo breve”¹⁵⁰ è senz’altro quella dell’acido desossiribonucleico (DNA)¹⁵¹, la cui struttura molecolare e i rapporti esistenti fra essa e i meccanismi connessi all’ereditarietà del patrimonio genetico, furono descritti nel 1953 da Harry Francis Crick e James Dewey Watson, i quali, proprio per queste ricerche, nove anni dopo vinsero il premio Nobel.

L’identificazione del DNA ha avuto un’importanza che è andata ben oltre la spiegazione della struttura e della funzionalità della molecola, poiché è stata l’innescò per una serie di nuove conoscenze che si riveleranno significative sia in termini scientifici, sia per le ricadute, non soltanto farmaco-sanitarie, sulle società umane. In tal senso, la più influente tecnologia scaturita dalla scoperta di Watson e Crick è stata, forse, l’ingegneria genetica.

L’ingegneria genetica, nata agli inizi degli anni Settanta per merito di Paul Berg, Herbert Boyer e Stanley Cohen, può essere brutalmente descritta come un’operazione di “taglio, cucito e copiatura”¹⁵². Nello specifico, il gene viene dapprima escisso dal DNA dell’organismo da cui proviene, quindi “cucito” dentro una nuova molecola di DNA, ossia nel vettore, che lo trasporta nell’organismo ospite. Infine, viene copiato numerose volte, ovvero clonato, man mano che l’organismo ospite si riproduce¹⁵³. Questo processo di acquisizione in laboratorio di un gene estraneo, in realtà, non è tanto innovativo, per certi aspetti, «ogni volta che un individuo si ammala di raffreddore, acquisisce – contro la sua volontà – geni virali estranei»¹⁵⁴; ciò che distingue l’ingegneria genetica rispetto a ciò che avviene in natura è il fatto che tale trasferimento possa avvenire in modo, almeno in parte, controllabile¹⁵⁵.

Con il trasferimento di un DNA estraneo in un animale, in una pianta o in un microbo, si ottiene un organismo transgenico. Queste nuove forme di vita, presenti, sempre più spesso, in svariati e diversi settori del quotidiano¹⁵⁶, hanno però posto una seria problematica etica. Infatti, benché posseggano nel proprio DNA un solo gene di una specie estranea, hanno comunque genomi diversi da tutte le creature emerse nel corso di quella che è considerata la naturale evoluzione delle specie che vivono sulla Terra. Quanto sia *radicale* questa differenza, dipende dal punto di vista con il quale si interpreta la questione: «si può sostenere che gli esseri umani abbiano da sempre “interferito” con suddetta evoluzione, con lo sviluppo delle tradizionali tecniche d’incrocio delle piante e degli animali, e che l’ingegneria genetica non sia altro che una tecnologia più sofisticata per realizzare incroci. Oppure ci si può schierare con chi guarda all’ingegneria genetica con profondo sospetto per la sua capacità di infrangere le barriere tra le specie»¹⁵⁷.

Il primo caso di applicazione commerciale dell’ingegneria genetica in campo farmaceutico si è avuto con l’introduzione del gene per l’insulina in un comune batterio intestinale, l’*Escherichia coli* che ha, di fatto, dato avvio alla nascita dei farmaci biotecnologici. I farmaci biotecnologici non sono il risultato di una sintesi chimica ma, attraverso la tecnica del DNA ricombinante, sfruttano i meccanismi molecolari intrinseci della duplicazione del materiale genetico di un organismo. Tale tecnica consiste nel mettere insieme (“combinare”, appunto) geni di origine diversa e di inserirli all’interno di un microorganismo.

¹⁵⁰ La fortunata ed efficace espressione “secolo breve” si riferisce al Novecento ed è stata coniata dallo storico inglese Eric J. Hobsbawm nel suo celebre omonimo libro (cfr. Hobsbawm E. J. 1994. *The age of extremes. The short twentieth century: 1914-1991*. Trad. it. di Lotti. B. 1997. *Il secolo breve. 1914-1991*, Milano: BUR).

¹⁵¹ È doveroso sottolineare che il DNA fu inizialmente isolato dal biochimico svizzero Friedrich Miescher, nel 1869, da una sostanza microscopica contenuta nel pus presente in alcune bende chirurgiche e battezzata “nucleina” per la sua localizzazione nel nucleo (cfr., Dahm R. 2005. “Friedrich Miescher and the discovery of DNA”. *Developmental Biology*, febbraio 15, 278 (2): pp. 274-88).

¹⁵² Aldridge S. 1999. *Op. cit.*, p. 124.

¹⁵³ Cfr., *ibidem*, p. 124. Per meglio comprendere questo complesso processo si può fare riferimento alla sintesi dell’enzima chimosina con cui si fabbrica il “formaggio vegetariano”. Come è noto, la produzione del formaggio dipende dall’azione cagliante dell’enzima chimosina sul latte; la chimosina però si estrae dallo stomaco dei vitelli (motivo per il quale molti vegetariani rifiutano di mangiare, al pari della carne, un formaggio così prodotto). Esistono nondimeno enzimi simili alla chimosina nelle piante, ma non riescono a riprodurre l’aroma e la consistenza del formaggio fatto con la chimosina di vitello. Mediante l’ingegneria genetica è stato possibile trasferire in un lievito i geni della chimosina del vitello e produrre un formaggio con tutte le qualità tradizionali, usando così un enzima proveniente dalla fonte microbica anziché da quella animale (cfr., *ibidem*, p. 125).

¹⁵⁴ *Ibidem*, p. 123.

¹⁵⁵ Cfr., *ibidem*, p. 124.

¹⁵⁶ Gli organismi transgenici sono stati creati per numerosi scopi: per migliorare le caratteristiche naturali di un essere vivente, per usarli come “reattori biologici” da cui ricavare prodotti utili o per farne modelli su cui condurre ricerca biologica di base (cfr., *ibidem*, p. 133).

¹⁵⁷ Aldridge S. *Op. cit.*, pp. 133-134.

Per esempio, con l'appena ricordato inserimento del gene umano che presiede alla sintesi dell'insulina all'interno del genoma del batterio *Escherichia coli*, è stato possibile produrre per la prima volta l'insulina umana in modo artificiale. Prima di allora, l'insulina veniva estratta chimicamente dalle ghiandole pancreatiche di cavalli e maiali provenienti dai macelli¹⁵⁸ e, proprio per questo, poteva indurre nell'essere umano reazioni allergiche¹⁵⁹. La produzione di insulina con la tecnologia del DNA ricombinante, che sarà commercializzata dalla statunitense Genetech a partire dal 1982¹⁶⁰, ha assicurato, oltre a una riserva pressoché infinita di questa sostanza, grandi vantaggi in terapia: l'insulina così ottenuta è identica a quella prodotta dall'organismo e presenta dunque un minor rischio di reazioni avverse.

Dopo l'insulina, sono state create numerose sostanze con la tecnica del DNA ricombinante che si sono rivelate fondamentali in terapia (si pensi, per esempio, all'ormone follicolo-stimolante o all'eritropoietina); non deve, perciò, stupire se i farmaci di provenienza biotecnologica erano nel 2000 meno del 10% dei farmaci disponibili, mentre quindici anni dopo hanno acquistato uno spazio rilevante con una tendenza in continua crescita¹⁶¹.

Lo studio dei genomi e dei loro meccanismi biologici rappresenta pertanto una feconda frontiera che, in futuro, condizionerà non solo i destini della farmacologia, ma di molti altri settori della conoscenza, da quelli medici e biomedici¹⁶² a quelli sociali o politici. Per ciò che concerne la farmacologia, la gran parte degli investimenti, umani e finanziari, profusi in questo campo si stanno concentrando sugli effetti dei farmaci generati su base molecolare e sulle potenzialità che posseggono quelle terapie concepite sulla conoscenza della struttura del materiale genetico. In particolare, «le variazioni nella sequenza di DNA da un individuo all'altro, hanno introdotto il concetto di impronta digitale del DNA» che dovrebbe permettere la possibilità di «studi predittivi, capaci cioè di indentificare il rischio reale di sviluppare una determinata patologia»¹⁶³. D'altronde già con le odierne tecniche di sequenziamento genomico è possibile definire l'ereditarietà genetica delle malattie e di comprendere la modulazione dell'ambiente sul genoma nei diversi individui¹⁶⁴, e attuare così una certa “personalizzazione” della medicina e delle terapie¹⁶⁵: «il sequenziamento genetico su vasta scala e la bioinformatica consentono l'analisi massiva di dati correlati alle informazioni sugli stili di vita mediante algoritmi. Sulla base dell'analisi di enormi quantità di dati (correlazione tra sequenziamento genetico, stili di vita e ambiente), con la comparazione tra sani e malati si identificano i diversi fattori di rischio e le tipologie di gradi di suscettibilità a malattie. Gli algoritmi consentono le predizioni di patologie o di progressioni di patologie. Questo nuovo approccio esige tuttavia un'imprescindibile interazione tra ricercatori (biologi, genetisti, medici, farmacologi) e fisici, matematici, ingegneri e informatici»¹⁶⁶.

¹⁵⁸ Cfr., Klug W.S., Spencer C.A. 2007. *Concetti di genetica*. Torino: Paravia, p. 603. L'insulina era stata isolata nel 1921 dai futuri premi Nobel Frederick Grant Banting e Charles Herbert Best.

¹⁵⁹ Il trattamento del diabete basato sull'insulina estratta da bovini o suini può avere effetti collaterali negativi: «dato che la struttura chimica dell'insulina animale non è identica a quella umana, si possono attivare reazioni allergiche» (Campbell N.A., Reece J.B., Simon E.J. 2008. *L'essenziale di biologia*. Torino: Paravia, p. 217).

¹⁶⁰ Cfr., Caprino L. *Op. cit.*, p. 254.

¹⁶¹ Cfr., Fumagalli G., Clementi F. 2018. *Farmacologia generale e molecolare*. Milano: Edra, p. 146.

¹⁶² A questo proposito, è già in uso da qualche anno il suffisso “omico” per riferirsi a quelle discipline non statistiche, ma dinamiche (che si evolvono nella ricerca), nell'ambito genetico e biomolecolare (per esempio la genomica o la proteomica), che studiano una serie di specifici aspetti considerati, nel loro complesso e su vasta scala, a livello collettivo (cfr., Palazzani L. 2017. *Dalla Biotica alla tecnoetica. Nuove sfide al diritto*. Torino: Giappichelli editore, p. 346).

¹⁶³ Caprino L. *Op. cit.*, p. 242.

¹⁶⁴ Le tecniche di sequenziamento genomico stanno avendo una crescente diffusione sul web: «molti siti internet offrono test genetici di suscettibilità per malattie, diete personalizzate, attitudini fisiche, scelta del partner, con i cosiddetti “test genetici diretti al consumatore” (*direct to consumer genetic test*)» (Palazzani L. *Op. cit.*, p. 346).

¹⁶⁵ Cfr., Dellapiccola B., Novelli G. 1998. *Genetica medica essenziale*, Phoenix Editrice: Roma; Elias S., Annas G.J. 1990. “Generic consent for gene-tic screening”. *New England Journal of Medicine*, 330: pp. 1611-1613; Serra C. 2000. *Il progetto Genoma Umano. Conoscere i nostri geni potrà cambiarci la vita*, Cuen: Napoli; Gambino G. 2004. “Criteri e metodi per una valutazione etica degli screening genetici”. *Tendenze nuove*, 4, pp. 432-433. La cosiddetta “medicina di precisione” o “medicina stratificata” o “medicina personalizzata” si rivolge al cittadino sano non malato per identificare precocemente la suscettibilità a determinate malattie. L'obiettivo è analizzare la variabilità individuale nel rapporto fra genetica e ambiente, con riferimento alla biografia dell'individuo e al suo stile di vita, al fine di aumentare l'efficacia dei trattamenti e ridurre i rischi e la spesa per i soggetti coinvolti (cfr., Palazzani L. *Op. cit.*, p. 347).

¹⁶⁶ *Ibidem*, pp. 346-347.

I grandi risultati ottenuti dalla ricerca scientifica in questi ultimi decenni hanno, ancora una volta, come contraltare quelle contraddizioni espresse da un sistema economico, oramai pervasivo, dominante e globalizzato, che, a tutt'oggi, non ha smesso di caratterizzare le dinamiche della sfera farmaco-sanitaria. Emblematico, in tal senso, il largo impiego di antibiotici – per esempio, in Italia nel 2017 gli antimicrobici generali per uso sistemico hanno rappresentato la terza categoria terapeutica di maggior spesa pubblica, pari a quasi 3.486 milioni di euro (vale a dire 57,54 euro pro capite)¹⁶⁷ – che se da un lato ha consentito di guarire milioni di malati con infezioni *in potenza* letali, dall'altro ne ha determinato un uso eccessivo e inappropriato, provocando l'insorgenza di germi patogeni antibioticoresistenti¹⁶⁸ e la conseguente necessità di dover creare nuovi e più potenti antibiotici, in un gioco al rialzo dagli esiti ancora incerti.

Al termine di questa breve ricognizione – di certo non esaustiva, ma che del resto si propone, quale fine prioritario, di stimolare nuovi e più approfonditi studi sulla storia del farmaco –, non si può non sottolineare come la farmacologia sia un sapere antichissimo e insieme modernissimo, che anche oggi affianca pratiche che si perdono nella notte dei tempi con approcci ipertecnologici. Dalle società primitive, in cui la figura del farmacista era un tutt'uno con quella del medico, del sacerdote e del filosofo, si è arrivati all'evo contemporaneo dove la farmacologia non solo è una scienza autonoma e dai confini ben riconoscibili, ma una disciplina che, a sua volta, si suddivide in svariate branche, ognuna con la propria, decisiva, importanza. Da quelle più “tradizionali”, come, per esempio, la farmacologia dei sistemi, la farmacocinetica o la tossicologia, si sono via via dispiegate nuove traiettorie che spaziano dalla biotecnologia alla farmacogenetica, dalla farmacogenomica alla farmacoepidemiologia, dalla farmacoeconomia alla farmacovigilanza, in un continuo sforzo a superarsi giorno dopo giorno, anno dopo anno. Quasi a voler confermare quell'intuizione weberiana per cui una *scoperta-invenzione* scientifica può considerarsi realmente “riuscita” solo quando viene, in tempi brevi, superata da un nuovo sapere che ha così *invecchiato* in modo rapido la scoperta iniziale: «questo è il destino, anzi il senso del lavoro della scienza (...): ogni “riuscita” scientifica deve comportare nuove questioni e pretendere quanto prima di essere superata e invecchiata»¹⁶⁹.

1.2 LA PROGETTAZIONE DI FARMACI IERI E OGGI

L'identificazione di nuove entità chimiche da sottoporre a sviluppo clinico quali potenziali farmaci è basata attualmente su un approccio multidisciplinare che comprende discipline chimiche, chimico-fisiche, biologiche e farmacologiche. La comprensione dei meccanismi biochimici sottesi all'azione del farmaco è di fondamentale importanza per il successo di un progetto di ricerca. I recenti progressi scientifici e tecnologici nei campi della biotecnologia e dell'informatica hanno impresso un'enorme accelerazione al processo di scoperta di nuovi *LEAD* per l'avvio delle attività di Ricerca e Sviluppo (R&S) pre-clinico (*LEAD discovery*).

Fino a metà Novecento, la ricerca farmaceutica consisteva essenzialmente nell'identificazione di nuovi *LEAD* mediante screening di centinaia di molecole sintetizzate o isolate da fonti naturali. Seguiva poi una fase di ottimizzazione delle proprietà farmacologiche e farmacocinetiche del *LEAD* attraverso modifiche strutturali dettate dalla fantasia, dall'intuito e dall'esperienza del chimico.

¹⁶⁷ Cfr., Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). 2018. *L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2017*, Roma, p. 61 (< http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2017_AIFA.pdf >). A questo proposito, è emblematico che l'*Escherichia coli* in Italia risulti resistente alle cefalosporine nel 30,1% dei casi, contro una media dei Paesi aderenti all'Unione Europea del 13,1% (cfr., European Centre for Disease Prevention and Control. 2017. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2015*, Stoccolma: pp. 9-14 (< <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf> >).

¹⁶⁸ Cfr., Versporten A., Bielicki J., Drapier N., Sharland M., Goossens H. 2016. “The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children”. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, Aprile, 71 (4): pp. 1106-1117; Van de Sande-Bruinsma N., Grundmann H., Verloo D., Tiemersma E., Monen J., Goossens H., Ferech M. 2008. “Antimicrobial drug use and resistance in Europe”. *Emerging infectious diseases*, Novembre, 14 (11): pp. 1722-1730; Goossens H., Ferech M., Vander Stichele R., Elseviers M. 2005. “Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study”. *Lancet*, 365: pp. 579-587.

¹⁶⁹ Weber M. 2001. *La scienza come professione. La politica come professione*. Torino: Edizioni di comunità, p. 15.

Nuovi derivati e analoghi erano progettati sostituendo atomi o gruppi funzionali di una molecola di riferimento con altri simili nella speranza che la nuova molecola, non dissimile dalla precedente, risultasse più attiva. Dall'esame dei dati farmacologici il ricercatore tentava di stabilire delle correlazioni tra la struttura delle molecole e la loro attività (*Structure Activity Relationships* o SAR) che consentissero, con una certa approssimazione, di indirizzare la sintesi verso strutture più promettenti. Questo approccio può essere considerato, nell'insieme, un procedere per tentativi ed errori (*trial and error*) verso l'identificazione della molecola "ideale".

Sul finire degli anni Sessanta furono introdotti metodi statistici nello studio delle correlazioni struttura-attività che, in tal modo, divenivano quantitative (*Quantitative Structure Activity Relationships* o QSAR). In questo approccio, le proprietà chimico-fisiche sono descritte con dei parametri quali, per esempio, il coefficiente di ripartizione, le dimensioni di un atomo o gruppo funzionale, la costante di dissociazione, eccetera.

L'utilizzo di parametri molecolari si è dimostrato un fattore decisivo per sfruttare al meglio le tecnologie informatiche nella scoperta di nuovi *LEAD*.

A partire dagli anni Ottanta la ricerca farmaceutica si è arricchita di un arsenale di metodiche computazionali note, nel loro complesso, come modellistica molecolare (*Molecular Model-Ling*). Questi metodi di calcolo consentono di analizzare strutture di composti prima della loro sintesi, di manipolarli in tempo reale e di simulare l'interazione tra il farmaco e il suo bersaglio macromolecolare (*target*). Quest'ultimo è generalmente costituito da una proteina (enzima o recettore) oppure dal DNA. La procedura di simulazione dell'interazione farmaco-target è nota come *docking*. La disponibilità di strutture tridimensionali di target è aumentata parallelamente con lo sviluppo della tecnologia di diffrazione ai raggi X e con l'emergere di un nuovo approccio alla risoluzione di strutture macromolecolari basata sulla Risonanza Magnetica Nucleare (NMR).

Con il progressivo aumento delle proteine risolte ai raggi X o via NMR, i ricercatori hanno compreso che il numero di motivi conformazionali delle proteine non era eccessivamente vasto, ma che era possibile raggruppare le proteine in famiglie che condividono una simile sequenza amminoacidica e una simile funzione. Su questi presupposti nasceva la disciplina del modellamento di proteine per omologia (*Homology Modelling*) volta a costruire un modello tridimensionale di una proteina se questa possieda un sufficiente grado di omologia di sequenza con almeno un'altra proteina la cui struttura tridimensionale sia già nota.

I recenti progressi nel campo della biologia molecolare hanno reso possibile il saggio rapido e automatizzato (*High Throughput Screening*) di numerosissime molecole nella ricerca di nuovi *LEAD*. Analogamente, nel campo informatico, sono disponibili anche dati contenenti decine o centinaia di migliaia di molecole le quali possono essere sottoposte a una sorta di screening biologico in silicio (*Virtual Screening*). Queste due tecniche sono sempre più spesso utilizzate in combinazione. In pratica, le banche dati sono sottoposte a una sorta di scrematura adoperando descrittori molecolari o metodi di *docking* come filtri per selezionare un minor numero di molecole che hanno maggiori probabilità di manifestare l'attività biologica desiderata.

1.3 IL PROCESSO DI RICERCA E SVILUPPO DI UN FARMACO

I farmaci sono stati per lungo tempo preparati e classificati a partire dall'identificazione dei loro principi attivi oppure scoperti in modo fortuito (la cosiddetta *serendipity*)¹⁷⁰. Dai primi decenni del Secolo XX, le *library* chimiche – le cui molecole possono essere prodotti naturali o estratti da tessuti o liquidi biologici – sono state sottoposte a *screening* su cellule in coltura e su organismi viventi, al fine di identificare le sostanze dotate di effetto terapeutico¹⁷¹, in un processo noto come "farmacologia classica".

¹⁷⁰ Il concetto di "serendipity", che in italiano può essere reso con il termine "serendipità", indica l'approccio del ricercatore che coglie e interpreta correttamente un evento inatteso e casuale nel corso delle sue indagini. Da un punto di vista etimologico, questa parola fu coniata nel 1754 da Horace Walpole che la usò per la prima volta in una lettera scritta a un amico nella quale descriveva, con grande entusiasmo, un libro, *The travels and adventures of three princes of Serendip*, opera di un anonimo, che aveva da poco finito di leggere. Questo romanzo narrava le vicende di tre giovani principi dell'isola di Serendip (antico nome arabo dell'isola di Sri Lanka) forniti del dono naturale di scoprire cose di valore senza cercarle (cfr., Sneader W. 2005. *Drug Discovery: A History*, Hoboken: John Wiley & Sons, p. 432).

¹⁷¹ Cfr., Caprino L. 2011. *Il farmaco, 7000 anni di storia dal rimedio empirico alle biotecnologie*, Roma: Armando Editore, p. 185.

Dopo il sequenziamento del genoma umano¹⁷², che ha reso possibili il clonaggio rapido e la sintesi di quantità consistenti di proteine ricombinanti purificate, è diventata strategia diffusa il ricorso agli *High-Throughput Screening* (HTS - Screening ad alta resa, elevato flusso e automazione) di grandi *library* chimiche. Con gli HTS è possibile capire se una certa molecola interagisca o effettui legami con uno specifico target biologico. Le molecole che in questi *screening* hanno interagito con un target sono poi testate su colture cellulari, organi isolati e, infine, in modelli animali, per verificare che l'interazione col target sia seguita da efficacia.

Il processo di Ricerca e Sviluppo di un farmaco è un iter lungo (anche dodici-quindici anni), costoso (1-1.5 miliardi di dollari) e complesso (coinvolge centinaia di persone con diverse competenze e professionalità) e consta di fasi sequenziali che, spesso, in ambiti diversi, possono anche sovrapporsi. In particolare, è possibile riconoscere due fasi in questo processo¹⁷³. La prima fase è scandita dalla ricerca (*Drug discovery*)¹⁷⁴ e ha l'obiettivo di identificare le molecole potenzialmente attive che dovranno essere utilizzate successivamente¹⁷⁵. La seconda fase è, invece, rappresentata dalle attività di Ricerca e Sviluppo pre-clinico. Dopo aver identificato il *LEAD*, ovvero la molecola più efficace scelta tra un insieme di molecole candidate (*HIT*), tale *LEAD* viene testato *in vitro* e *in vivo*.

1.4 LA DRUG DISCOVERY

La *Drug Discovery* è, forse, uno dei momenti più “creativi” di tutto il processo di R&S, poiché il ricercatore non è vincolato da rigidi protocolli e procedure, né condizionato dalle costrizioni del lavoro in “current Good Laboratory Practices” (cGLP), né dai vincoli delle linee guida degli Enti Regolatori. Del resto, il concetto di creatività è qui da intendersi come quella capacità di saper leggere i dati e, tra questi, stabilire correlazioni non previste e non prevedibili, cogliere e interpretare segnali deboli e, quando possibile, sfruttare eventuali casi di *serendipity*.

La *Drug Discovery* permette l'identificazione di molecole candidate, la loro sintesi, la caratterizzazione, gli screening e i saggi di efficacia terapeutica. Tale processo può essere, a sua volta, suddiviso in tre fasi:

- *Target to HIT*;
- *Hit to LEAD (H2L)*;
- *LEAD optimization*.

Il primo passaggio consiste nella validazione del target (*Target Validation Platform*). Generalmente, il target è definito come cellula o struttura molecolare coinvolta nella patologia di interesse. Il passaggio successivo consiste nell'identificazione di un insieme di molecole attive sul target attraverso le tecniche di HTS, in cui grandi *library* di entità chimiche sono testate per la loro capacità di interagire con il target. Dopo aver ottenuto degli *HIT* potenzialmente attivi sul target in questione, subentra la fase dell'*hit to LEAD*, nella quale ciascun *HIT* viene testato e saggiato e il più promettente (*LEAD*) diventerà oggetto di sviluppo¹⁷⁶. Nella fase di *LEAD optimization*, infine, la molecola viene sintetizzata ai fini del successivo avvio di test pre-clinici¹⁷⁷.

¹⁷² Cfr., *ibidem*, pp. 245-250.

¹⁷³ Cfr., Costa F., Jommi C., Cavazza M. 2016. *Organizzazione e gestione delle sperimentazioni cliniche*, Milano: Egea, p. 17.

¹⁷⁴ Cfr., Erhardt P. 2009. *Drug Discovery* in Hacker M. P., Messer W. S., Bachmann K. A., *Pharmacology: Principles and Practice*, Amsterdam: Academic Press/Elsevier, pp. 475-476 e 478.

¹⁷⁵ Cfr., *ibidem*.

¹⁷⁶ Una modalità per accelerare la scoperta di nuovi *LEAD* consiste nell'aumentare il *throughput* attraverso la sintesi delle *library* combinatoriali, le quali sono poi testate in saggi biologici rapidi e automatizzati. In questa pratica è necessario mantenere un alto livello qualitativo (nella sintesi, nella caratterizzazione analitica e nello screening) e miniaturizzare l'intero processo (vale a dire utilizzare solo minime quantità di reagenti chimici e biologici). Cfr., Seneci P. 2001. “Moderne tecniche di Screening in Drug Discovery”. *Chimica & Industria*, Aprile 2001: pp. 32-33.

¹⁷⁷ Cfr., Erhardt P. 2009. *Op. cit.*, p. 18.

Per ciò che concerne le moderne piattaforme di screening, è possibile distinguerle tra le seguenti tipologie:

- a) **High Throughput Screening (HTS);**
- b) **Ultra-High Throughput Screening (uHTS);**
- c) **High-content Screening (HCS);**
- d) **Screening virtuale (SV);**
- e) **Screening in silico.**

a) HIGH THROUGHPUT SCREENING (HTS)

Gli *High Throughput Screening* rappresentano lo sviluppo della tecnologia recettoriale. Queste tecniche sono nate negli anni Settanta coniugando la loro evoluzione con le strategie di sintesi organica, come per esempio le tecniche di sintesi a elevata numerosità, che permettono di produrre quantità minime di molte diverse molecole, con grande purezza e in tempi molto rapidi. L'HTS può lavorare ventiquattro ore su ventiquattro, sette giorni su sette, permettendo di studiare decine di migliaia di molecole al giorno. Un potente sistema informatico valuta i risultati a valle della sequenza di operazioni di screening, mettendo in evidenza le molecole che hanno effettuato interazioni interessanti (gli *HIT*), e che danno un chiaro segnale dell'interazione tra molecola chimica e recettore, con l'enzima o con un canale ionico. È doveroso sottolineare che l'HTS opera in sinergia con tecnologie avanzate, quali la robotica, l'informatica, la miniaturizzazione, l'automazione, lo sviluppo di format di micropiastre da 96 pozzetti (fino a 100 piastre per un totale di 9600 pozzetti), tecnologie di dispensazione di fluidi (volumi < 1 µL) e test su colture cellulari con rilevamento colorimetrico o in fluorescenza dell'attività biologica. Questi sviluppi tecnologici e informatici hanno reso possibile testare, con gli screening a elevata produttività, migliaia di molecole sintetizzate con la chimica combinatoria in un breve lasso di tempo.

In passato, erano numerose le molecole che venivano scartate per insufficiente attività e/o tossicità o mutagenicità nel processo di R&S pre-clinico o clinico o nella fase di registrazione, creando un danno sia in termini economici, sia in termini di immagine per le aziende coinvolte. Allo stesso modo erano anche molto frequenti i progetti che non arrivavano alla fase di registrazione perché fallivano (*attrition rate*) il processo di R&S. La ESE (*Early Safety Evaluation*), che non dev'essere necessariamente condotta in cGLP, permette di individuare, già durante la fase di *Discovery*, le molecole che, in base al favorevole profilo farmaco-tossicologico, farmacocinetico, farmacodinamico e mutageno, hanno requisiti di efficacia e sicurezza. Questa strategia si è affermata in modo piuttosto rapido, perché permette di abbattere il numero di fallimenti (*attrition rate*) nel processo di R&S. Si è calcolato che su 100 ipotetici *LEAD*, che possono essere ulteriormente ottimizzati (per esempio migliorandone il profilo farmaco-tossicologico e farmaceutico), solo 6-7 arrivano in fase clinica I, e, di questi, 3-4 arrivano in fase II, dei quali 1-2 arrivano in fase III. Di fatto, solo un *LEAD* riesce ad arrivare in registrazione, ma non è detto quando e se arriverà sul mercato.

I test di proliferazione cellulare sono di uso comune nella *Drug Discovery*. Non solo nell'HTS, ma anche nelle fasi di affinamento della selezione (*H2L* e *LEAD optimization*), il ricorso a test *in vitro*, attraverso colture cellulari, interazioni recettoriali, attività enzimatiche, è frequente, e spesso determinante, nella caratterizzazione del profilo di potenza, efficacia biologica e tossicità delle molecole in esame. Questo modo di procedere, oltre ad abbattere l'*attrition rate* e i relativi danni di ordine economico e di tempo, comporta una consistente riduzione del numero degli animali (roditori) usati negli approcci tradizionali.

b) ULTRA-HIGH THROUGHPUT SCREENING (uHTS)

Il confine tra HTS e uHTS è ancora molto discusso nel panorama scientifico internazionale, in quanto il secondo è una versione più spinta, in termini di capacità, complessità e produttività, del primo. L'ingegneria molecolare e la biologia sintetica dell'uHTS possono infatti disporre di misurazioni delle interazioni biochimiche più precise rispetto a quelle fornite dalle pur notevoli prestazioni dell'HTS.

c) HIGH CONTENT SCREENING (HCS)

L'*High Content Screening* (HCS) rappresenta lo screening più avanzato in termini di cellule testate, di volumi di liquidi dispensati e di tempo impiegato. La piattaforma HCS si basa su una tecnica microfluidica che permette di migliorare la velocità dello screening. Con questa tecnica, migliaia di gocce acquose disperse in olio, del volume di picolitri ($1 \text{ pL} = 10^{-12} \text{ L}$), vengono dispensate in pozzetti di reazione e sottoposte a screening/secondo. Pertanto, con l'HCS è possibile sottoporre a screening 10^8 reazioni enzimatiche in sole 10 ore, usando un volume di reagenti $< 150 \text{ }\mu\text{L}$, a una velocità 1000x e a costi ridotti a un milionesimo rispetto ai sistemi di screening robotizzati attualmente in uso.

d) SCREENING VIRTUALE (SV)

L'obiettivo fondamentale nel processo di *Drug Design* è stabilire se una data molecola si legherà a un target e, nel caso, con quale affinità. I rapidi sviluppi nel campo della chimica combinatoria e delle tecnologie HTS hanno reso possibile sintesi e screening di grandi *library*. Tuttavia, la sintesi di grandi numeri di molecole è costosa e la messa a punto di hardware, software e della catena di apparecchiature che, in sequenza, eseguono le fasi sperimentali dell'HTS, può richiedere tempo. Di conseguenza, le tecniche di calcolo dello screening virtuale (SV) stanno guadagnando terreno nella *Drug Discovery*.

Lo SV è una significativa strategia alternativa per identificare, in tempi relativamente brevi, gli *HIT* in un set di composti. Affermatasi come tecnica fondamentale nella fase iniziale del processo di scoperta di nuovi farmaci, lo SV si concentra sulla progettazione e l'ottimizzazione di *library* combinatorie mirate che permettono di arricchire le *library* di molecole già disponibili, presenti nei *repository* di composti di proprietà aziendale o acquistati da fornitori specializzati. Inoltre, questa tecnica permette di selezionare i composti presenti nei database interni, valutare le molecole acquistate da database esterni e scegliere quale/i molecola/e deve/devono essere sintetizzate a valle.

e) SCREENING IN SILICO

Lo screening *in silico* permette di descrivere fenomeni di natura chimico-biologica riprodotti in una simulazione matematica al computer, invece che in provetta o in un essere vivente. Tali simulazioni, che coinvolgono macromolecole biologiche, come, per esempio, proteine, acidi nucleici, polisaccaridi, presentano comunque delle limitazioni dovute alle inevitabili semplificazioni adottate dai modelli fisico-matematici utilizzati per realizzare i sistemi simulati.

Un'indagine *in silico* consente di interpretare, con maggiore precisione, le conoscenze che possono derivare da un'analisi sperimentale mediante l'applicazione dei più moderni metodi di calcolo. Si possono poi indagare le proprietà (per esempio, assorbimento e/o emissione nell'UV-Vis) di un'ampia serie di molecole che possono essere considerate valide candidate per svariate applicazioni tecnologiche.

Il principale vantaggio di uno screening molecolare *in silico*, rispetto a uno screening sperimentale è la possibilità di sfruttare la velocità e l'economicità di questo approccio, soprattutto nella fase di raccolta dei dati, in quanto il numero di molecole su cui indagare può essere esteso alle decine o alle migliaia di omologhi senza doverli sintetizzare in laboratorio per misurare le loro caratteristiche. La simulazione dei dati *in silico* riduce così considerevolmente il numero di molecole da sintetizzare per le applicazioni. In tal modo, è possibile concentrarsi sulle molecole che, dallo *screening* computazionale, hanno dato i risultati più vicini a quelli desiderati per le applicazioni da eseguire, con notevoli benefici in termini di costo e di tempo.

1.5 LO SVILUPPO PRE-CLINICO

Le attuali normative regolatorie, nazionali e internazionali, prevedono che, prima di verificare in un uomo sano la tollerabilità e gli effetti di una nuova molecola dotata di attività farmacologica, sia obbligatorio svolgere una serie di indagini *in vivo* su due specie di animali di laboratorio (una roditrice e una non-roditrice) volte a confermarne e definirne le caratteristiche farmaco-tossicologiche e la sicurezza d'impiego.

L'estensione degli studi regolatori può variare in rapporto alla classe chimico-farmacologica della molecola, alla sua origine, alla sperimentazione clinica richiesta e alla prevista durata di somministrazione

all'uomo del nuovo farmaco.

I requisiti regolatori, inclusi gli studi di tossicità e sicurezza nell'animale (*Toxicology e Safety Pharmacology*), sono riportati e illustrati nelle linee guida e nei “Points to Consider” emessi e aggiornati dalle Autorità Regolatorie nazionali, quali US-FDA, PMDA (*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*, l'agenzia regolatoria giapponese), sovranazionali (EMA) e internazionali (OCSE e WHO).

I test regolatori di tossicità e sicurezza devono essere condotti in conformità alle Norme di Buona Pratica di Laboratorio (BPL) o cGLP, emanate dalle Autorità in apposite guidelines ma anche discusse e concordate con l'industria. Il rispetto di queste norme è obbligatorio sia per la fase registrativa, sia se si vuole ottenere l'autorizzazione a sperimentare il nuovo farmaco nell'uomo.

Le cGLP regolano, tramite procedure operative standard (Standard Operating Procedures - SOP), il modo in cui tutte le fasi degli studi regolatori, *in vitro* e sugli animali, devono essere descritte in protocolli dedicati, realizzate e registrate, ispezionate e archiviate da personale adeguatamente preparato (Quality Assurance, QA) e relazionate in report. Tutta la documentazione, cartacea e su supporto elettronico, relativa allo studio eseguito in cGLP, dev'essere conservata in archivio con accesso controllato, gestito da QA. Tra gli scopi delle cGLP c'è infatti la standardizzazione dell'esecuzione degli studi, che permette di individuare gli operatori coinvolti in ogni fase, di documentare questi studi e registrare tutti i dati, i risultati e le loro elaborazioni (quaderni di laboratorio, protocolli, rapporti), generati nel corso di ogni studio, di consentire la verifica indipendente dei risultati, garantendone qualità, credibilità e tracciabilità nel tempo. Il controllo del rispetto di queste norme, affidato al QA, deve permettere di ricostruire tutto lo studio pre-clinico, anche a distanza di anni. Infine, le cGLP si occupano anche della cura dovuta agli animali da laboratorio, a fini etici e scientifici: il trattamento degli animali influisce sulla validità scientifica dei risultati sperimentali.

L'optimized *LEAD*, con un eventuale *LEAD* di back-up, entra nella fase di R&S pre-clinico. In questa fase, le indagini da eseguire *in vitro* o nell'animale riguardano la valutazione degli:

a) Studi di Tossicologia

- *Tossicologia generale (acuta, sub-acuta, sub-cronica, cronica e cancerogenesi)*
- *Tossicologia della funzione riproduttiva*

b) Studi di Genotoxicology, test di mutagenesi

c) Studi di Farmacodinamica

d) Studi di Farmacocinetica

a) STUDI DI TOSSICOLOGIA

La durata di uno studio tossicologico pre-clinico è, generalmente, uguale a quella dello studio clinico di fase I. Quando, invece, si prevede di affrontare studi clinici di fase II e III, la durata degli studi tossicologici pre-clinici deve significativamente eccedere rispetto a quelli clinici. Questo non vuol dire che si ripetano studi sugli animali in funzione della fase clinica; in realtà, nel corso della pianificazione di un progetto pre-clinico, si deve accuratamente valutare quale studio eseguire e quando eseguirlo, in modo da rispondere tempestivamente alle richieste regolatorie mirate a ottenere l'autorizzazione per eseguire gli studi clinici e ridurre al minimo l'uso di animali¹⁷⁸. Inoltre, la via elettiva di somministrazione agli animali deve essere quella prevista nella pratica clinica; qualora questa non sia possibile nell'animale, si opta per quella che garantisce la massima esposizione possibile.

Gli studi di tossicologia necessari e il loro disegno sperimentale sono, quindi, frutto di una continua interazione, durante la fase di programmazione degli studi pre-clinici, tra tossicologi, farmacologi, medici clinici e *Project Manager* della casa farmaceutica.

¹⁷⁸ Nella pianificazione di un progetto pre-clinico devono essere rispettate le richieste della cosiddetta “regola delle 3R”: *Replave*, vale a dire usare metodi che evitano/rimpiazzano l'uso di animali; *Reduce*, ossia usare metodi che minimizzano il numero di animali usati in ricerca; *Refine*, cioè usare metodi che minimizzano la sofferenza degli animali e migliorare il loro benessere.

Tossicologia Generale

Le sperimentazioni tossicologiche hanno lo scopo di mettere in evidenza le caratteristiche degli effetti tossici del farmaco e di tentare di identificare i possibili effetti dannosi nelle condizioni di impiego previste nell'uomo.

Gli studi tossicologici si denominano in base alla durata della somministrazione:

- **Studi di tossicità acuta;**
- **Studi di tossicità a medio termine (sub-acuta: 2-4 settimane, sub-cronica: 13 settimane);**
- **Studi di tossicità cronica (6-9-12 mesi);**
- **Studi di cancerogenesi (18-24 mesi);**
- **Studi di tossicologia della funzione riproduttiva.**

La valutazione tossicologica è necessaria al fine di descrivere approfonditamente le caratteristiche tossicologiche di un prodotto e dei suoi metaboliti, e per dimostrarne la sicurezza. La tossicologia sperimentale studia, da un punto vista sia qualitativo, sia quantitativo gli effetti tossici delle sostanze e delle molecole dotate di attività farmacologica.

Ciascuna valutazione (acuta, sub-acuta, sub-cronica, cronica) dà una misura della **finestra terapeutica** (differenza tra la dose efficace e la massima dose tollerata) a seconda dell'esposizione al prodotto.

STUDI DI TOSSICITÀ ACUTA

Nell'industria farmaceutica, la tossicità acuta non ha più la rilevanza che aveva in passato, quando la sostanza in esame era somministrata in dosi singole e crescenti a gruppi di topi o di ratti dei due sessi, per determinare la dose letale 50 (DL50), cioè la dose che uccide il 50% degli animali trattati. Tuttavia, la DL50 viene determinata e usata a fini puramente operativi, per la registrazione di prodotti chimici nel repertorio delle sostanze chimiche.

La richiesta regolatoria attuale è quella di determinare la massima dose tollerata (MTD). Altri parametri da determinare sono: Lowest Observed Adverse Effect Level (**LO(A)EL**) ovvero il più basso livello di esposizione a un farmaco in cui si osserva un effetto e il No Observed Adverse Effect Level (**NO(A)EL**), cioè il più alto livello di esposizione in cui non si osservano effetti tossici. Dopo una somministrazione unica, o ripetuta entro ventiquattro ore con dosi crescenti della molecola in esame, gli animali sono osservati per due settimane. Vengono registrati, oltre all'eventuale mortalità, la natura e l'intensità dei fenomeni tossici, clinici e comportamentali attraverso il test di Irwin, il quale non valuta solo gli effetti della molecola sul SNC e vegetativo, cardiovascolare e respiratorio, ma anche eventuali variazioni nel comportamento spontaneo (aggressività, tremori, salivazione, *motor impairment* e coordinazione motoria, vocalizzazione). Alla fine dello studio, si effettua la necropsia (*gross pathology*) degli animali: si esaminano e pesano gli organi e si fissano in formalina per effettuare, se ritenuto necessario, l'**esame istopatologico**.

Tra gli scopi della tossicità acuta c'è l'identificazione dell'effetto tossico specifico e dei bersagli biologici e l'individuazione delle dosi da somministrare nei test di tossicologia a breve termine.

STUDI DI TOSSICITÀ A MEDIO TERMINE

Vengono condotti studi su animali di entrambi i sessi e di due specie: una di roditori quali topo o ratto e una di non roditori (cane). Di solito, la somministrazione del farmaco è giornaliera, per un periodo di tempo che dura 2-4 settimane (sub-acuta) o 13 settimane (sub-cronica) nel roditore e nel cane.

La durata del trattamento è commisurata alla durata della somministrazione prevista in terapia umana. A ciascuna specie vengono somministrati almeno tre diversi dosaggi di farmaci che oscillano dalla dose terapeutica prevista a quella sufficientemente alta da provocare un effetto tossico, in confronto a un gruppo di controllo che riceve il solo veicolo. Nel corso dello studio vengono periodicamente eseguite osservazioni funzionali, si effettuano prelievi di sangue, esami oftalmologici ed elettrocardiografici. Al termine dello studio, gli animali vengono sacrificati, per effettuare valutazioni anatomico-patologiche finalizzate a determinare su quali organi eventualmente si esplicano gli effetti tossici del farmaco.

Inoltre, al termine del periodo di trattamento, un certo numero di animali (nel gruppo di controllo e in quello trattato) è tenuto in vita e sotto osservazione per 2-4 settimane (periodo di recovery) per valutare

se gli eventuali effetti tossici registrati al termine del trattamento in atto e durante recovery sono reversibili o no.

Tra gli scopi degli studi di tossicità a medio termine, c'è quello di definire la LOEL e la NOEL. Nel corso di questi studi vengono eseguiti in più occasioni anche altri rilievi, specificamente richiesti dalle Autorità Regolatorie. Tra i più importanti, si possono citare i seguenti:

- l'esame dei formulati, per verificare l'esattezza della dose somministrata;
- gli esami di tossico-cinetica, per dimostrare l'assorbimento del prodotto, come si distribuisce nel torrente circolatorio e se la sua distribuzione e i suoi livelli variano o meno nel corso dello studio;
- esami di immuno-tossicologia, per valutare se il prodotto è in grado di modificare la normale risposta immunitaria dell'organismo animale.

Solo per prodotti biotecnologici (proteine ricombinanti di natura umana, quindi potenzialmente antigeniche per l'animale), è anche necessario valutare se il sistema immunitario dell'animale genera una risposta anticorpale nei confronti della proteina in esame. Inoltre, un'altra chiara finalità degli studi sub-acute, è quella di dare indicazioni sui livelli di dosaggio del prodotto da somministrare nei successivi studi sub-cronici e cronici.

STUDI DI TOSSICITÀ CRONICA

Anche questi studi vengono condotti su due specie animali, una roditrice e una non roditrice, su animali di entrambi i sessi. Le somministrazioni del prodotto hanno, generalmente, una frequenza giornaliera e la durata dello studio di tossicità cronica è di 6 mesi nel roditore e dai 6-9 ai 12 mesi nei non roditori.

Vengono somministrate almeno tre dosi, comprese tra un livello non tossico e uno molto più alto, tale comunque da provocare sicuramente una risposta tossica nel corso della somministrazione ripetuta. La via di somministrazione deve essere quella prevista in terapia umana.

Anche durante la conduzione di questi studi, vengono periodicamente eseguite osservazioni funzionali, prelievi di sangue, esami oftalmologici ed elettrocardiografici, analisi sui formulati, esami di tossico-cinetica e, con i prodotti biotecnologici, anche esami sulla formazione di anticorpi. Alla fine del periodo di trattamento, gli animali sono sacrificati e sottoposti a esame autoptico. L'esame istopatologico contribuirà, in maniera determinante, a valutare complessivamente gli effetti farmaco-tossicologici della molecola in esame. Anche in questi studi, generalmente, un adeguato numero di animali, al termine del trattamento, è tenuto in vita e sotto osservazione per la durata di 1-2 mesi, per verificare se gli effetti tossici rilevati alla fine del periodo di trattamento, siano o no reversibili. Tra gli scopi della tossicologia cronica ci sono la determinazione della LOEL e della NOEL.

STUDI DI CANCEROGENESI

Gli studi di cancerogenesi, della durata di 18-24 mesi, riguardano la valutazione del potenziale tumorigenico del prodotto in esame. I test di cancerogenesi vengono iniziati quando:

- la durata prevista della somministrazione del farmaco all'uomo è pari o superiore ai sei mesi;
- la classe farmacologica della sostanza in esame risulta sospetta;
- la sostanza si accumula nell'organismo;
- almeno un test di mutagenesi abbia dato un risultato dubbio.

Questi studi vengono eseguiti sia nel ratto che nel topo e su entrambi i sessi. Data la lunga durata dello studio, si va incontro alla normale senescenza dell'animale: si deve quindi tener conto dell'elevato indice di normale mortalità e si deve garantire che un adeguato numero di animali termini il trattamento; è per questo motivo che il numero di animali per sesso e per gruppo è relativamente elevato (almeno 50 animali/sesso/gruppo). Vengono somministrate almeno tre dosi del prodotto in esame, mentre il solo veicolo è somministrato al gruppo di controllo. La frequenza di somministrazione è generalmente giornaliera e per la via di somministrazione prevista nell'uomo. Tra le osservazioni funzionali condotte, molto importante è il rilievo di sviluppo di masse tumorali. Minore importanza assumono la

sintomatologia clinica, gli esami ematologici ed ematochimici. Completato il periodo di trattamento, tutti gli animali sopravvissuti vengono sacrificati; campioni di tutti i tessuti vengono prelevati per essere inviati all'esame istopatologico che sarà fondamentale per la valutazione morfologica delle masse tumorali e della loro frequenza e insorgenza nei gruppi trattati verso quello di controllo.

STUDI DI TOSSICOLOGIA DELLA FUNZIONE RIPRODUTTIVA

Una parte importante nella valutazione di un potenziale farmaco è lo studio degli effetti che la molecola in esame può avere sulla funzione riproduttiva in toto: dallo sviluppo dei gameti, all'impianto dell'embrione, allo sviluppo degli organi e degli arti nei feti, alla nascita, all'allattamento e sulla capacità riproduttiva delle nuove generazioni (F1 e F2).

Questa si articola su tre fasi principali di studi:

- segmento I (studi di fertilità, femminile e maschile);
- segmento II (studi di sviluppo embrio-fetale o teratogenesi);
- segmento III (studi di sviluppo peri- e post-natale).

Sono studi che si eseguono su una specie roditrice e, per quelli di sviluppo embrio-fetale, su di una specie non-roditrice. La conduzione di tutti questi studi è obbligatoria ai fini registrativi, ma ogni singolo studio può essere condotto a tappe diverse, in funzione della progressione degli studi clinici nell'uomo. Infatti, basta uno studio di sviluppo embrio-fetale nel ratto e nel coniglio per poter iniziare uno studio clinico di fase I, qualora vengano incluse solo donne permanentemente sterilizzate o in post-menopausa. Per poter iniziare uno studio clinico di fase III, è necessario eseguire uno studio di fertilità, sia maschile che femminile, per includere uomini e donne fertili, in grado di avere figli. Ai fini registrativi bisogna condurre anche lo studio di sviluppo peri- e post-natale. Se negli studi clinici di fase III si devono includere donne gravide (per esempio, nel caso sia sotto valutazione un farmaco potenzialmente efficace nel prevenire un aborto spontaneo), allora tutti gli studi di tossicologia della riproduzione devono già essere stati condotti e completati. La frequenza di somministrazione è generalmente giornaliera, mentre la durata del trattamento varia a seconda dello studio:

- negli studi di fertilità si trattano i ratti, sia maschi che femmine, per alcune settimane prima dell'accoppiamento per verificare se il prodotto influenza lo sviluppo degli spermatozoi e degli oociti, fino al completamento dell'impianto degli embrioni nell'utero, al sesto giorno post-coito;
- negli studi di sviluppo embrio-fetale si trattano le madri gravide per tutto il periodo dell'organogenesi dal sesto al diciassettesimo-diciottesimo giorno post-coito (per verificare se il prodotto influenza il normale sviluppo degli organi e apparati del feto, inducendo effetti teratogeni);
- negli studi di sviluppo peri e post-natale si trattano le ratte gravide dal sesto giorno post-coito, fino allo svezzamento della prole, al ventesimo giorno post-parto (per verificare gli effetti del prodotto sulla gestazione e sulla prole, identificata come F1, durante l'allattamento).

Talora, questa investigazione è protratta fino alla generazione F2: si accoppiano maschi e femmine della F1 e si valuta se questi animali sono in grado di completare un nuovo ciclo riproduttivo, fino alla nascita della successiva generazione F2. Anche negli studi di riproduzione, si eseguono periodicamente delle osservazioni funzionali, quali il rilievo della sintomatologia clinica, il rilievo del peso corporeo e del consumo di cibo e acqua. Inoltre, negli studi di fertilità e di sviluppo embrio-fetale, gli animali vengono sacrificati al termine del periodo di trattamento/osservazione e sottoposti a un esame autoptico con osservazioni macroscopiche (ed anche microscopiche, se ritenuto necessario) di parametri specifici legati alla gravidanza e allo sviluppo riproduttivo, quali, per es., il conteggio dei corpi lutei, il conteggio degli impianti, dei riassorbimenti, l'esame dei feti a livello viscerale e scheletrico. Invece, negli studi di sviluppo peri- e post-natale non si eseguono esami autoptici in nessun animale, ma si conduce un'attenta osservazione dello sviluppo fisico e comportamentale della generazione F1 nata.

b) STUDI DI GENOTOXICOLOGY E TEST DI MUTAGENESI

Gli studi di mutagenesi riguardano il potenziale della molecola in esame di interagire con il DNA, interazione che può indurre mutazioni del materiale genetico. Una sostanza che interagisce col DNA è potenzialmente un prodotto mutageno che, per questa sua caratteristica, può danneggiare il DNA e risultare, quindi, cancerogeno e/o teratogeno.

Nel test di Ames, o di reversione genica, si eseguono studi di Mutagenesi *in vitro* su diversi ceppi di cellule procariote (*Salmonella typhimurium* e *Escherichia coli*), in presenza/assenza di attivazione metabolica (frazione microsomiale S9 di fegato di roditore).

Sostanze risultate mutagene in uno o più di questi test sono escluse dall'ulteriore sviluppo pre-clinico, in quanto sono da considerarsi potenzialmente cancerogene e/o teratogene.

Di solito, non è richiesta la Mutagenesi di una molecola di origine biotecnologica in quanto, date le dimensioni delle macromolecole proteiche, non è prevedibile che queste ultime, pur entrando nel citoplasma cellulare, riescano a superare la membrana nucleare per interagire con il DNA. Ciononostante, nel caso di un prodotto biotecnologico, può essere comunque necessario condurre alcune prove di Mutagenesi (soprattutto il test di Ames) per valutare eventuali effetti genotossici indotti da sostanze (per esempio, il rame) rilasciate da catalizzatori usati nel processo di produzione o di isolamento e purificazione del principio attivo.

c) STUDI DI FARMACODINAMICA

Le Autorità Regolatorie richiedono la valutazione degli effetti farmacodinamici di una molecola che completa il percorso pre-clinico di *safety* e di tossicologia di cui:

- una **farmacodinamica speciale** con valutazione dell'efficacia della molecola in diversi modelli animali in confronto a farmaci noti di riferimento. Si usano animali sani, nei quali è stata indotta una patologia sperimentale, o geneticamente predisposti a esprimere certe patologie (obesità, ipertensione, aterosclerosi, patologie autoimmuni, neoplasie) oppure transgenici e knock-out. Questi modelli farmacologici vanno scelti in base al loro livello di predittività nei confronti della patologia umana che si vuole curare;
- una **farmacodinamica generale** (o *Safety Pharmacology*, regolamentata da una specifica "Guideline" emessa dalle Autorità Regolatorie) per la valutazione, a seguito di somministrazione singola di 3 diversi livelli di dose (da quella terapeutica a suoi multipli), e per la via prevista nell'uomo, del suo impatto su vari organi e sistemi vitali.

Questa "Guideline" prevede una *core battery* di test, da eseguirsi obbligatoriamente per qualunque tipo di molecola. Si tratta di studi per la valutazione dell'impatto del prodotto in esame sui sistemi vitali: il test comportamentale di Irwin per valutare gli effetti della molecola sul SN; studi di telemetria per valutare gli effetti sul sistema cardiovascolare e, associato a un pletismografo, anche sul sistema respiratorio. In entrambi i casi, vengono impiantati nell'aorta toracica dell'animale dei trasduttori per rilevare i principali parametri cardiaci, quali pressione sistolica e diastolica, frequenza cardiaca, volemia. I dati vengono trasmessi a un ricevitore accoppiato a un PC e registrati in continuo nell'arco delle 24 ore o, se necessario, per periodi anche più lunghi.

In aggiunta, a seguito di alcuni casi mortali di fibrillazione ventricolare indotta da farmaci, sono state introdotte misure specifiche per valutare il potenziale che la molecola può avere nell'indurre aritmie o allungamenti del tratto QT dell'ECG.

Oltre alla *core battery* di studi cui si è accennato, sono richiesti test addizionali, a seconda della tipologia della molecola in esame. Infatti, nei casi di molecole con una potenziale attività specifica per apparati specifici (per esempio, rene o apparato muscolo-scheletrico o apparato gastroenterico o sistema immunitario o endocrino), può essere necessario studiare l'impatto anche su questi apparati e fare valutazioni su possibili interazioni tra farmaci.

d) STUDI DI FARMACOCINETICA

Con i test di farmacocinetica si studiano la dinamica di Assorbimento, Distribuzione, Metabolismo ed Escrezione (ADME) della sostanza in esame attraverso i diversi emuntori. Le vie di somministrazione

sono quelle classiche: la via endovenosa si fa sempre, perché assicura la massima esposizione; spesso si somministra il prodotto anche per via intraperitoneale e, comunque, lo si studia per la via prevista in terapia umana (orale, intramuscolare, cutanea, respiratoria, oculare). Inoltre, si studia il prodotto per le sue interazioni con strutture biologiche e la sua compartimentazione tissutale e si valuta se induce il proprio metabolismo epatico e/o quello di altri farmaci co-somministrati. Le specie animali più indicate per questi studi sono quelle usate in tossicologia e, in particolare, si cerca di individuare la specie animale che ha farmacocinetica/metabolismo più simili a quelli umani. Questi studi sono basilari per determinare dosi e tempi di somministrazione nelle varie specie animali e, quindi, per l'estrapolazione di informazioni per la somministrazione all'uomo. Anche questi, essendo studi regolatori, vanno eseguiti in cGLP.

Alla fine della R&S preclinico, se la molecola in studio ha superato tutte le prove, sarà candidata alla somministrazione nel volontario maschio sano in fase clinica I, durante la quale verranno valutate la tollerabilità e la farmacocinetica.

1.6 DALLA PRE-CLINICA ALLA CLINICA

Alla fine della R&S pre-clinica, se la molecola in studio ha superato con successo tutte le prove, sarà candidata alla somministrazione nel volontario sano in Fase clinica I, durante la quale ne verrà valutata la tollerabilità e si faranno i primi studi di ADME nell'uomo. Per poter accedere agli studi di Fase I, è necessario ottenere l'autorizzazione per la sperimentazione sull'uomo da parte dall'ente regolatorio nazionale ove lo studio si svolge (generalmente un singolo centro clinico attrezzato) a fronte della presentazione di un dossier contenente i dati sperimentali farmaco-tossicologici e del profilo farmaceutico della sostanza in studio. Sulla base dei dati sperimentali tossicologici, il dossier deve mettere a fuoco i possibili rischi e inconvenienti prevedibili rispetto al potenziale beneficio atteso sia per il singolo soggetto della sperimentazione che per la collettività (valutazione preliminare rapporto beneficio/rischio). Il protocollo clinico di Fase I deve essere approvato dal Comitato Etico del centro clinico autorizzato dove lo studio si svolge, al fine di assicurare la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti arruolati nello studio.

Uno dei documenti che viene preparato per l'accesso alla Fase clinica I è l'*Investigator's Brochure* (IB), che raccoglie e riassume tutte le informazioni sul prodotto sperimentale, ottenute durante il processo di R&S pre-clinico e clinico. Lo scopo principale dell'IB è fornire al ricercatore clinico le informazioni necessarie per la gestione della sperimentazione clinica.

Le Fasi cliniche I-III costituiscono il *corpus* degli studi eseguiti sull'uomo, indispensabili per la preparazione del dossier da presentare alle autorità regolatorie per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

1.7 GLI STUDI CLINICI

Per convenzione, lo sviluppo clinico di un farmaco viene suddiviso in quattro fasi.

- a) Fase I
- b) Fase II
- c) Fase III
- d) Fase IV

Questa suddivisione è utile per definire il ciclo di sviluppo del nuovo farmaco ma non va considerato uno schema rigido e fisso. Spesso studi di una fase iniziano mentre la fase precedente non è ancora conclusa oppure si rende necessario tornare a una fase precedente per un ulteriore approfondimento indispensabile per il prosieguo degli studi.

La suddivisione in Fasi (I-II-III-IV) è stata introdotta negli Stati Uniti d'America dall'Autorità di controllo federale, la Food and Drug Administration (FDA). Essa, come già detto, ha una finalità eminentemente pratica soprattutto per stabilire dei punti di riferimento comuni nell'Industria

Farmaceutica. Le prime tre fasi costituiscono il corpus degli studi eseguiti sull'uomo indispensabili per la preparazione del dossier da presentare alla Autorità Sanitaria per ottenere AIC.

a) FASE I

La Fase I è quella in cui il nuovo medicinale viene per la prima volta somministrato all'uomo. Come per le altre fasi di studio del farmaco è necessario ottenere il consenso libero e informato da parte del soggetto che accetta di sottoporsi alle prove nonché l'approvazione del protocollo di studio da parte del Comitato Etico competente. Con la Determina 19 giugno 2015 sono stati stabiliti i requisiti minimi necessari delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni di Fase I. L'elenco dei centri che possiedono i requisiti richiesti in Italia si trova sul sito dell'AIFA.

Gli studi di Fase I possono essere condotti su volontari sani, ricoverati presso i centri autorizzati. Il volontario sano è di norma un soggetto giovane, che non presenta alcuna patologia e che non deve assumere altri farmaci durante lo studio.

Nel caso di chemioterapici antineoplastici e di particolari farmaci biotecnologici o per terapia genica, non è ovviamente consigliabile eseguire tali studi in soggetti sani che potrebbero accusare effetti dannosi importanti e imprevedibili e bisogna quindi ricorrere a pazienti nei quali sia ipotizzabile un futuro impiego terapeutico del medicinale.

Gli studi di Fase I hanno scopo “conoscitivo e non terapeutico”, ma servono a definire le dosi con cui avviare gli studi terapeutici e come il farmaco si comporta nell'organismo umano.

Obiettivo di questa fase è quindi valutare nell'uomo:

- **la tollerabilità;**
- **la farmacocinetica;**
- **il metabolismo;**
- **la farmacodinamica.**

La tollerabilità

La scelta della prima dose da impiegare rappresenta il momento più critico di questa fase: la dose deve essere sufficientemente piccola per ragioni di sicurezza ma nemmeno troppo lontana dalla dose che si ipotizza di utilizzare nelle prove di attività in base agli studi preclinici per non prolungare eccessivamente lo studio. Esistono procedure di calcolo che, prendendo in considerazione parametri rilevati nell'animale, consentono di definire con soddisfacente approssimazione le prime dosi da saggiare nell'uomo. In questa fase si cerca di identificare la massima dose tollerata (MTD: Maximum Tolerated Dose), cioè la dose più elevata che non produce reazioni avverse inaccettabili nei soggetti. A questo scopo si utilizzano appositi schemi incrementali di dosaggio che inizialmente prevedono la somministrazione di una sola dose in ogni soggetto. Vengono rilevate le principali funzioni vitali (frequenza cardiaca, pressione arteriosa, frequenza respiratoria) e sono effettuati prelievi di sangue per eseguire gli esami necessari per escludere che vi siano interferenze sui principali parametri di laboratorio.

La farmacocinetica

Gli studi di farmacocinetica hanno l'obiettivo di determinare come si comporta il farmaco nell'organismo umano (ADME vale a dire Assorbimento, Distribuzione, Metabolismo, Eliminazione). Il confronto dei parametri rilevati nell'uomo con quelli osservati nell'animale consente di verificare se esistano importanti differenze cinetiche e metaboliche tra uomo e specie animali utilizzate per gli studi di farmacodinamica e tossicologia, dando ai risultati di questi un maggiore grado di predittività e orientando altri studi nell'animale eventualmente da impostare.

Con il termine di biodisponibilità si intende la frazione della dose somministrata che raggiunge il circolo sistemico in forma immodificata dopo somministrazione per una via che non sia quella sistemica (come la via endovenosa).

La biodisponibilità è influenzata da diversi fattori:

- dalle caratteristiche fisico-chimiche della sostanza stessa (in particolare lipo- e idrosolubilità);

- dalla forma farmaceutica impiegata;
- dalle condizioni fisiopatologiche del paziente (età, sesso, assunzione a stomaco vuoto o pieno, presenza di patologie modificanti la motilità gastrointestinale, interazioni con altri farmaci).

Gli studi di **biodisponibilità** sono indispensabili per verificare l'assorbimento del farmaco dopo le somministrazioni per via orale di forme farmaceutiche (comprese, capsule, confetti, soluzione) e per diverse vie di somministrazione (orale, locale, rettale, i.m.), prendendo come riferimento l'andamento dei livelli ematici dopo somministrazione endovenosa, onde sviluppare in modo appropriato le formulazioni ottimali da commercializzare.

La determinazione del farmaco in circolo e dei suoi principali metaboliti è fondamentale per interpretare eventuali **differenze di attività farmacodinamica e di tollerabilità**: i metaboliti presenti nell'animale non sempre sono presenti nell'uomo e viceversa, e ciò può spiegare anche un diverso comportamento sia di attività che di tollerabilità del farmaco. Qualora si rilevino nell'uomo metaboliti non presenti negli animali nei quali sono stati condotti gli studi tossicologici, occorrerà sintetizzare tali metaboliti e condurre con essi appropriati studi di tossicità.

Il metabolismo

Per l'organismo, un farmaco rappresenta comunque una sostanza estranea che come tale va eliminata. L'organismo opera tale processo attraverso un procedimento in cui è coinvolto primariamente il fegato, consistente sostanzialmente nel trasformare il farmaco in molecole derivate dotate di minore liposolubilità e di maggiore idrosolubilità. La liposolubilità è, infatti, necessaria per consentire al farmaco di essere assorbito attraverso la parete del tubo digerente e di penetrare nelle cellule, sia del *target* farmacologico sia del fegato, che procede alla loro trasformazione in metaboliti dotati di maggiore idrosolubilità, il che consente il passaggio nelle urine e l'eliminazione.

La farmacodinamica

Lo studio dell'attività farmacodinamica riguarda la rilevazione delle modificazioni indotte dal farmaco su organi e funzioni fisiologiche per la conferma nell'uomo del meccanismo d'azione. Nel volontario sano è possibile esplorare numerosi effetti farmacologici specifici su una o più variabili misurabili con semplici strumentazioni, oggi rese molto precise e sensibili grazie ai progressi dell'elettronica, per esempio, la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa, la portata cardiaca, le resistenze periferiche, la secrezione e la motilità gastrointestinali, gli effetti sedativi o stimolanti sul Sistema Nervoso Centrale e periferico, gli effetti sul sonno, rilevandone l'andamento nel tempo e la loro intensità in rapporto alle dosi impiegate.

Si utilizzano pertanto tecniche abbastanza semplici, ripetibili e prive di rischi e inconvenienti per i soggetti che si sottopongono alle prove: l'utilizzazione di più dosi e di un farmaco standard di confronto consente anche di costruire rette dose/risposta utilissime per calcolare rapporti di attività che potranno ancor meglio guidare alla scelta delle dosi da impiegare nei primi studi di attività terapeutica.

Negli studi di **Fase I** la numerosità del campione varia in rapporto al tipo di medicinale: in genere è compresa tra **100 e 200 soggetti**.

b) FASE II

Nella Fase II ha luogo la prima somministrazione al paziente, accuratamente selezionato, per saggiare l'attività del farmaco utilizzando le dosi che sono state determinate negli studi di Fase I. Si tratta di studi orientati ad acquisire le seguenti informazioni:

- identificazione del range (intervallo) delle dosi efficaci utilizzabili (studi di *dose finding*) anche in confronto al farmaco standard o a un placebo;
- definizione della posologia;
- durata del trattamento a breve termine;
- tollerabilità a breve termine;

- farmacocinetica in popolazioni particolari di soggetti (anziani, soggetti con insufficienza renale o epatica);
- identificazione preliminare delle controindicazioni.

In base alla estensione e alla tipologia degli studi si suole suddividere **la Fase II in due stadi**:

- Fase II-A: le indagini per verificare gli obiettivi indicati in precedenza vengono eseguite in studi aperti e non comparativi di limitate dimensioni. Si includono in genere 200-300 pazienti accuratamente selezionati allo scopo di operare su un campione il più possibile omogeneo.
- Fase II-B: utilizzando le informazioni acquisite negli studi di fase IIA vengono impostate sperimentazioni controllate (cioè comparative) in confronto a prodotto attivo standard e/o a placebo, utilizzando possibilmente la tecnica della doppia cecità, in pazienti rigorosamente selezionati con patologia che rappresenti l'indicazione elettiva del nuovo farmaco. I disegni sperimentali possono essere entro soggetti o tra soggetti. Nel primo caso, in periodi successivi, ogni soggetto riceve tutti o una parte dei farmaci oggetto dello studio mentre nel secondo caso ogni paziente riceverà solo uno dei trattamenti, assegnati con la tecnica della randomizzazione, cioè della assegnazione casuale dei trattamenti.

Il numero dei pazienti può variare da 400 a 600. L'obiettivo di questa fase è la conferma più precisa dei dati ricavati nella fase precedente.

In definitiva, nella fase II si eseguono i primi studi terapeutici orientativi con la metodologia degli studi aperti e/o controllati in doppia cecità.

L'obiettivo generale è quello di confermare l'efficacia terapeutica e la tollerabilità del nuovo farmaco in patologie specifiche rappresentanti le probabili indicazioni elettive ipotizzate nel progetto di sviluppo clinico.

Va segnalato che spesso i dosaggi impiegati nei pazienti in questa fase possono anche essere superiori a quelli determinati con le prove nei volontari sani. Ciò perché mentre nel soggetto sano l'incremento di dose viene subito interrotto appena si verificano effetti indesiderati anche modesti, nel caso del paziente, qualora l'effetto terapeutico sia particolarmente soddisfacente rispetto al trattamento standard si può decidere di accettare anche qualche effetto indesiderato non importante a fronte di un sostanziale vantaggio terapeutico. Ovviamente, dovranno essere accuratamente valutati il significato e l'importanza dell'effetto rilevato, il paziente dovrà essere informato e dare il proprio consenso a continuare, mentre il Comitato Etico dovrà a sua volta autorizzare la procedura.

Se i risultati della Fase II confermano le ipotesi proposte sull'efficacia e la tollerabilità del nuovo medicinale, viene deciso il passaggio alla Fase III.

Tale decisione ha conseguenze molto importanti dal punto di vista dell'investimento in risorse: vengono avviati gli studi di tossicologia cronica e di cancerogenesi, la produzione dovrà mettere a disposizione le quantità richieste di sostanza sia per gli studi tossicologici che per quelli clinici, si dovrà mettere a punto la formulazione farmaceutica che si presume sarà quella definitiva, dovranno essere selezionati i centri clinici nei quali condurre gli studi, occorrerà avere a disposizione personale preparato a seguire la gestione del progetto oppure affidare questo a una organizzazione esterna (Contract Research Organisation, CRO).

c) FASE III

In questa fase vengono eseguiti studi controllati (cioè comparativi) su casistiche più ampie rispetto a quelle impiegate nella fase precedente allo scopo di confermare l'effettiva efficacia terapeutica e meglio definire la tollerabilità del nuovo farmaco nelle indicazioni principali, utilizzando criteri di inclusione ed esclusione dei pazienti progressivamente meno rigidi, allo scopo di avvicinarsi gradualmente alle condizioni in cui si troverà il prodotto quando sarà immesso in commercio.

Altri obiettivi sono:

- L'identificazione di una superiorità in termini di efficacia e di tollerabilità (clinica e di laboratorio) in confronto a farmaci già impiegati in quel tipo di patologia o in trattamenti a lungo termine;

- Una più completa definizione delle controindicazioni e delle interazioni con altri farmaci in trattamenti concomitanti;
- L'esecuzione di nuovi studi di farmacocinetica (per esempio, le nuove forme farmaceutiche o le interazioni) anche su volontari sani.

Gli studi comparativi si svolgono generalmente in condizioni di **doppia cecità**, cioè senza che lo sperimentatore e il paziente conoscano l'identità del trattamento somministrato/assunto. L'assegnazione dei trattamenti ai pazienti deve essere eseguita utilizzando un metodo casuale (randomizzazione) allo scopo di ottenere gruppi di trattamento il più possibile omogenei per quanto riguarda i fattori prognostici casuali di errore.

Nella fase III la numerosità dei soggetti trattati è alta (2000-4000 pazienti). Per soddisfare le necessità di raccogliere casistiche consistenti anche in tempi relativamente brevi, si organizzano generalmente **studi multicentrici**, cioè il protocollo di studio viene attivato in più centri sperimentali. Naturalmente occorrerà eseguire almeno uno studio per ognuna delle possibili indicazioni del nuovo farmaco.

Se i risultati raccolti con gli studi condotti durante la fase III sono attendibili e dimostrativi dell'efficacia terapeutica e della tollerabilità (favorevole rapporto beneficio/rischio) anche rispetto al farmaco di confronto per cui il nuovo medicinale appare costituire una favorevole alternativa terapeutica, viene allestita la documentazione da presentare all'Autorità Sanitaria per richiedere l'AIC e stabilire il prezzo del nuovo prodotto.

Come si dirà più avanti, non sempre gli studi clinici hanno lo scopo di dimostrare la superiorità di un nuovo prodotto rispetto a prodotti di riferimento già esistenti. L'obiettivo può essere semplicemente dimostrare l'uguaglianza delle proprietà terapeutiche ("non differenza") se si dimostra l'esistenza di altri fattori che possono costituire aspetti vantaggiosi del nuovo farmaco, come, per esempio, la migliore tollerabilità, la nuova via di somministrazione, il minore numero di somministrazioni giornaliere.

d) FASE IV

In attesa dell'ottenimento dell'AIC, gli studi clinici in corso intanto proseguono, per cui si parla, convenzionalmente, di un'ulteriore Fase III di transizione: la Fase III-B, la quale si svolge nel tempo che intercorre dalla presentazione del dossier alla pubblicazione sulla G.U. del decreto ministeriale di autorizzazione, tempo che spesso è abbastanza lungo, sino a 12-24 mesi.

Altri studi possono iniziare in questo intervallo, ovviamente soggetti alle stesse norme regolatorie delle fasi precedenti.

A conclusione dell'istruttoria amministrativa viene concessa l'autorizzazione e il nuovo farmaco può essere commercializzato.

Sebbene le conoscenze sul farmaco acquisite con la fase III siano sufficienti per consentirne la commercializzazione, esse non si possono certamente considerare complete. Negli studi che precedono la commercializzazione, infatti, vengono arruolati soggetti selezionati secondo criteri di ammissione ben definiti e restrittivi, seguiti con particolare attenzione da medici esperti di studi clinici e in centri specializzati, con esclusione di particolari trattamenti concomitanti e alimenti; frequentemente si tratta di soggetti ospedalizzati.

Si deve anche considerare che un *dossier* di registrazione raramente comprende più di 4.000-5.000 soggetti inclusi nei vari studi delle fasi I-III, mentre il nuovo farmaco, specie se indicato in una patologia diffusa, in pochi mesi dopo la commercializzazione potrà essere somministrato a decine di migliaia di pazienti molto meno selezionati, che ricevono terapie concomitanti assenti negli studi preregistrativi, di età inferiore e superiore a quelle generalmente fissate come limite in questi studi (abituamente 18-65 anni).

Negli studi preregistrativi sarà quindi possibile rilevare soltanto gli effetti indesiderati a frequenza alta e intermedia (sino a 1:1.000 o 1:1.500 pazienti), ma eventi anche gravi a frequenza più bassa sfuggiranno alla rilevazione.

Sarà pertanto compito **della Fase IV** prendere in considerazione i seguenti principali obiettivi:

- verificare l'attività e soprattutto la tollerabilità del nuovo medicinale su campioni di maggiori dimensioni e corrispondenti alla reale popolazione dei pazienti;

- determinare la *effectiveness* (effettività) del farmaco in confronto alla *efficacy* (efficacia) determinata negli studi registrativi e che definisce le proprietà terapeutiche del farmaco, mentre la *effectiveness* ne esprime l'utilità d'impiego che prende in considerazione altri elementi quali la tollerabilità, la facilità di somministrazione, il prezzo, etc.;
- attraverso un'accurata farmacovigilanza (Post Marketing Surveillance), identificare le reazioni avverse rare;
- eseguire confronti di attività in studi controllati e randomizzati del tutto analoghi a quelli della fase III, con prodotti aventi le stesse indicazioni ma non utilizzati negli studi preregistrativi.

Qualora il farmaco venga studiato in nuove indicazioni o con posologie non previste dalla scheda tecnica del prodotto in commercio, il progetto di studio torna alle fasi pre-registrative, con tutti gli adempimenti normativi previsti.

1.8 L'USO COMPASSIONEVOLLE DI UN FARMACO

Il Decreto Ministeriale del 7 settembre 2017¹⁷⁹ ha chiarito la situazione dell'uso terapeutico di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica.

L'AIFA, con un documento di commento allegato a questo decreto, ha illustrato dettagliatamente quali siano le condizioni per la richiesta da parte di medici di avere a disposizione farmaci sottoposti a sperimentazione clinica, ma non ancora disponibili sul territorio nazionale. I farmaci in questione sono quelli da impiegare in pazienti affetti da gravi patologie, da malattie rare, da tumori rari o in condizioni di malattia che pongano i pazienti in pericolo di vita ma per i quali non siano disponibili valide alternative terapeutiche o che non possano essere inclusi in una sperimentazione clinica. Può anche trattarsi di pazienti che hanno partecipato a una sperimentazione clinica con esito positivo e nei quali si considera opportuno continuare il trattamento con il medicinale sperimentale.

Il decreto dettaglia, quindi, le procedure sia per sottoporre la richiesta per ottenere un farmaco che l'azienda produttrice deve fornire gratuitamente, sia per raccogliere la documentazione relativa a ogni singolo caso.

1.9 LA GOOD CLINICAL PRACTICE (GCP – BUONA PRATICA CLINICA)

Gli studi clinici sperimentali dei medicinali nell'uomo devono essere condotti in conformità con i principi della Buona Pratica Clinica. «La Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice – GCP) è uno standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgano soggetti umani. L'aderenza a questi standard di GCP garantisce pubblicamente non solo la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio, in conformità con i principi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki, ma anche l'attendibilità dei dati relativi allo studio clinico. Questa linea guida di Buona Pratica Clinica ha l'obiettivo di fornire uno standard comune per facilitare la mutua accettazione dei dati clinici da parte delle autorità regolatorie dei diversi paesi. I principi stabiliti in questa linea guida possono essere applicati anche nel caso di altre sperimentazioni cliniche che possano avere un impatto sulla sicurezza e sul benessere di soggetti umani»¹⁸⁰.

Con il Decreto Ministeriale del 15 luglio 1997¹⁸¹ ha avuto luogo il recepimento da parte dell'Italia. Queste norme si pongono tre obiettivi ben precisi:

¹⁷⁹ Il Decreto del 7 settembre 2017 (< <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/11/02/17A07305/SG> >) disciplina l'uso terapeutico di medicinali sottoposti a sperimentazione clinica.

¹⁸⁰ Allegato 1, Decreto Ministeriale del 15 luglio 1997 (< https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaArticolo?art.progressivo=0&art.idArticolo=1&art.versione=1&art.codiceRedazionale=097A6330&art.dataPubblicazioneGazzetta=1997-08-18&art.idGruppo=0&art.idSottoArticolo1=10&art.idSottoArticolo=1&art.flagTipoArticolo=1 >).

¹⁸¹ Decreto Ministeriale del 15 luglio 1997, “Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali” (< <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/1997/08/18/097A6330/sg> >).

- 1) garantire i diritti e il benessere dei soggetti che vengono coinvolti nelle sperimentazioni cliniche;
- 2) assicurare l'integrità e l'attendibilità dei risultati delle sperimentazioni cliniche, consentendo la verifica indipendente dei dati;
- 3) armonizzare le modalità di conduzione degli studi clinici nei Paesi ove hanno luogo la ricerca e lo sviluppo dei nuovi farmaci, evitando l'inutile ripetizione di studi che ritarderebbero la messa a disposizione dei pazienti di nuovi importanti farmaci.

Vengono qui di seguito riportati alcuni paragrafi delle norme di Buona Pratica Clinica:

1.1 REAZIONE AVVERSA DA FARMACI (ADVERSE DRUG REACTION, ADR)

«Durante la sperimentazione clinica di un nuovo prodotto medicinale prima della sua approvazione, oppure nel caso di suoi nuovi utilizzi, proprio perché non è possibile stabilirne il dosaggio terapeutico: tutte le risposte nocive e non volute a un prodotto medicinale correlate a un qualsiasi dosaggio devono essere considerate reazioni avverse da farmaci. Per “risposte a un prodotto medicinale” si intende che vi sia almeno una possibilità ragionevole di una correlazione causale tra un prodotto medicinale e un evento avverso, cioè che tale correlazione non possa essere esclusa»¹⁸².

1.11 Scheda Raccolta Dati (Case Report Form, CRF)

«Un documento su supporto cartaceo, ottico, oppure elettronico progettato per registrare tutte le informazioni richieste dal protocollo che devono essere riferite allo sponsor relativamente a ciascun partecipante allo studio».

1.12 Studio Clinico/Sperimentazione Clinica

«Ogni sperimentazione su soggetti umani intesa a identificare o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di un prodotto/i in sperimentazione; e/o identificare ogni reazione avversa a un prodotto/i in sperimentazione; e/o studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione di un prodotto/i in sperimentazione con l'obiettivo di valutarne sicurezza e/o efficacia. I termini “sperimentazione clinica”, e “studio clinico”, sono sinonimi»¹⁸³.

1.24 Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice, GCP)

«Uno standard a cui fare riferimento per la progettazione, la conduzione, l'esecuzione, il monitoraggio, la verifica, la registrazione, le analisi e i rapporti relativi agli studi clinici, che garantisce che i dati e i risultati riportati siano attendibili e accurati, e che siano salvaguardati i diritti, l'integrità e la riservatezza dei soggetti partecipanti allo studio».

1.27 Comitato Etico Indipendente (Independent Ethics Committee, IEC)

«Una struttura indipendente (una Commissione o un Comitato di revisione dell'istituzione, regionale, nazionale o sovranazionale), costituita da medici e membri non medici con la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti coinvolti in uno studio clinico e di fornire pubblica garanzia di tale protezione. Tale struttura è responsabile, tra l'altro, di effettuare la revisione e di dare l'approvazione/il parere favorevole relativamente al protocollo di studio, alla idoneità del/gli sperimentatore/i, delle strutture, dei metodi e del materiale da impiegare per ottenere e documentare il

¹⁸² La definizione di reazione avversa è stata poi ulteriormente modificata con l'art. 1, lettera i) del Decreto del Ministero della Salute del 7 settembre 2017: «la reazione nociva e non voluta conseguente non solo all'uso autorizzato di un medicinale alle normali condizioni di impiego ma anche agli errori terapeutici e agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'AIC, incluso l'uso improprio e l'abuso del medicinale» (art. 1, lettera i) del Decreto del Ministero della Salute del 7 settembre 2017 (< <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/11/02/17A07305/SG> >).

¹⁸³ Il nuovo Regolamento (UE) n. 536 del 16 aprile 2014 ha invece introdotto una differenza tra Studio Clinico e Sperimentazione Clinica. Lo Studio Clinico è qualsiasi indagine effettuata in relazione a soggetti umani volta a: 1) scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali; 2) identificare eventuali reazioni avverse di uno o più medicinali; 3) studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione di uno o più medicinali, al fine di accertare la sicurezza e/o l'efficacia di tali medicinali. La Sperimentazione Clinica è uno studio clinico che soddisfa una delle seguenti condizioni: 1) l'assegnazione del soggetto a una determinata strategia terapeutica è decisa anticipatamente e non rientra nella normale pratica clinica dello Stato Membro interessato; 2) la decisione di prescrivere i medicinali sperimentali e la decisione di includere il soggetto nello studio clinico sono prese nello stesso momento; 3) sono applicate ai soggetti procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive rispetto alla normale pratica clinica.

consenso informato dei partecipanti allo studio clinico.

Lo stato legale, la composizione, la funzione, l'operatività e le disposizioni normative che si riferiscono ai Comitati Etici Indipendenti possono variare da Paese a Paese, ma devono comunque consentire al Comitato Etico Indipendente di agire nel rispetto della GCP descritta in questa linea guida».

1.27 Consenso Informato

«Una procedura mediante la quale un soggetto accetta volontariamente di partecipare a un particolare studio clinico, dopo essere stato informato di tutti gli aspetti dello studio pertinenti alla sua decisione. Il consenso informato è documentato mediante un modulo di consenso informato scritto, firmato e datato».

1.28 Ispezione

«L'effettuazione, da parte di una o più autorità regolatorie, di una revisione ufficiale di documenti, strutture, registrazioni e ogni altra risorsa considerata dall'autorità stessa collegata allo studio clinico; la revisione potrà aver luogo nel centro della sperimentazione, presso le strutture dello sponsor e/o della CRO, oppure in qualsiasi altra sede giudicata appropriata dalle autorità regolatorie».

1.31 Commissione di Revisione dell'Istituzione (Institutional Review Board, IRB)

«Una struttura indipendente costituita da medici responsabili di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che prendono parte a uno studio clinico, attraverso, tra l'altro, l'approvazione e la revisione costante del protocollo dello studio e dei suoi emendamenti, oltre che dei metodi e del materiale da utilizzare per ottenere e documentare il consenso informato dei soggetti coinvolti nello studio».

Come si vede, l'IRB svolge funzioni sovrapponibili a quelle del Comitato Etico. Si tratta di una istituzione tipicamente americana che ha mantenuto la denominazione originale.

1.33 Prodotto in Sperimentazione

«Una forma farmaceutica di un principio attivo o placebo che viene sperimentata oppure impiegata come riferimento in uno studio clinico, compreso un prodotto autorizzato alla commercializzazione, qualora esso venga impiegato o formulato o confezionato in modo diverso da quello autorizzato, oppure qualora venga utilizzato per un'indicazione diversa da quella approvata, o sia impiegato allo scopo di ottenere ulteriori informazioni su di un uso approvato».

1.44 Protocollo

«Un documento che descrive l'obiettivo, la progettazione, la metodologia, le considerazioni statistiche e l'organizzazione di uno studio. Il protocollo solitamente fornisce anche le informazioni di base e il razionale di uno studio clinico, che possono essere anche contenuti in altri documenti a cui fa riferimento il protocollo. Nella presente linea guida, il termine protocollo indica sia il protocollo sia i suoi emendamenti».

1.45 Emendamento al Protocollo

«Una descrizione scritta di una o più modifiche apportate a un protocollo o un chiarimento formale dello stesso»

1.51 Dati Originali

«Tutte le informazioni contenute nelle registrazioni originali e nelle copie certificate delle registrazioni originali di referti clinici, osservazioni, o altre attività in uno studio clinico necessarie per la ricostruzione e la valutazione dello studio stesso. I dati originali sono contenuti nei documenti originali (registrazioni originali o copie certificate)».

1.52 Documenti Originali

«Documenti, dati e registrazioni originali; per esempio cartelle ospedaliere, registri clinici e amministrativi, note di laboratorio, memoranda, diari dei soggetti o schede di valutazione, registrazioni della distribuzione del farmaco, dati registrati mediante strumentazione automatizzata, copie o trascrizioni certificate dopo verifica della loro aderenza all'originale, microfiches, negativi di fotografie, microfilm o supporti magnetici, radiografie, fascicoli dei soggetti, e registrazioni conservate nella farmacia, nei laboratori e nei dipartimenti medico- tecnici coinvolti nello studio clinico».

La **CRF** (vedi sopra) non è dunque un “documento originale”. I dati riportati nella CRF infatti non sono “originali” ma vengono trascritti da persona autorizzata dal documento originale (cartella clinica, referto di laboratorio) sulle apposite pagine della CRF. Uno dei compiti principali del Monitor dello studio è proprio quello di confrontare i dati riportati sulla CRF con quelli originali (“**source data**”, dati alla fonte) scritti nei documenti alla fonte (“**source documents**”) che non hanno subito trascrizioni. Sino al 2007, le sezioni della CRF contenenti documenti particolari richiesti per registrare dati dello studio e non presenti nella normale cartella clinica di reparto o ambulatoriale ma soltanto sulla CRF (per esempio: Scale Visuali Analogiche, Questionari sulla Qualità della Vita, diari dei pazienti) erano considerati documenti originali purché ciò fosse dichiarato nel protocollo o in un documento separato (*Source Document Identification Agreement*).

Il DLgs 6 novembre 2007, n. 200, ha stabilito che i dati originali di uno studio clinico debbono essere registrati e conservati nell’archivio dell’ospedale e nel caso non siano disponibili di routine debbono essere allestiti appositamente per lo studio e conservati.

1.53 Sponsor

«Un individuo, una società, un’istituzione, oppure un’organizzazione che, sotto propria responsabilità, dà inizio, gestisce, e/o finanzia uno studio clinico».

1.55 Procedure Operative Standard (Standard Operating Procedures, SOP)

«Istruzioni scritte particolareggiate, il cui scopo è quello di creare uniformità nella realizzazione di una precisa funzione».

2. PRINCIPI DI GCP DELL’ICH (INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION)

La **Conferenza internazionale per l’armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei farmaci a uso umano** (o ICH, “**International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use**”) è un progetto che riunisce le autorità preposte alla regolamentazione dei farmaci in Europa, Giappone e USA ed esperti dell’industria farmaceutica per discutere gli aspetti tecnici e scientifici della registrazione dei prodotti farmaceutici.

2.1 «Gli studi clinici devono essere condotti in conformità ai principi etici che traggono la loro origine dalla Dichiarazione di Helsinki, e che rispettano la GCP e le disposizioni normative applicabili».

2.2 «Prima che uno studio abbia inizio, devono essere valutati rischi e inconvenienti prevedibili rispetto al beneficio atteso sia per il singolo soggetto dello studio sia per la società. Uno studio potrà essere iniziato e continuato solamente se i benefici previsti giustificano i rischi».

2.3 «I diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti dello studio costituiscono le considerazioni più importanti e devono prevalere sugli interessi della scienza e della società».

2.6 «Lo studio deve essere condotto in conformità al protocollo che abbia preventivamente ricevuto approvazione/parere favorevole di una commissione di revisione dell’istituzione (IRB)/un Comitato Etico indipendente (IEC)».

3. COMMISSIONE DI REVISIONE DELL’ISTITUZIONE/COMITATO ETICO INDIPENDENTE (IRB/IEC)

3.1 Responsabilità

3.1.1 «Un IRB/IEC deve tutelare i diritti, la sicurezza, e il benessere di tutti i soggetti che partecipano allo studio. Deve essere prestata particolare attenzione agli studi che coinvolgono soggetti vulnerabili».

4.4 COMUNICAZIONI CON L’IRB/IEC

4.4.1 «Prima di iniziare uno studio, lo sperimentatore/istituzione deve ricevere l’approvazione od il parere favorevole scritto e datato dall’IRB/IEC per il protocollo dello studio, per il modulo di consenso informato scritto, per gli aggiornamenti del modulo di consenso, per le procedure di reclutamento dei

soggetti (per esempio comunicazioni informative sullo studio) e per ogni altra eventuale informazione scritta da fornire ai soggetti».

4.11 Rapporti sulla Sicurezza

4.11.1 «Tutti gli eventi avversi seri (Serious Adverse Event, SAE) devono essere segnalati immediatamente allo Sponsor, a eccezione di quelli che il protocollo od altro documento (per esempio il Dossier per lo Sperimentatore) identifichi come eventi che non necessitano di essere segnalati immediatamente¹⁸⁴. I rapporti immediati devono essere seguiti tempestivamente da rapporti scritti, dettagliati. I rapporti immediati e di proseguimento devono identificare i soggetti mediante un codice unico assegnato ai soggetti che partecipano allo studio anziché mediante i nomi dei soggetti, i numeri di identificazione personali e/o l'indirizzo. Lo sperimentatore deve, inoltre, adeguarsi alle disposizioni normative applicabili relative alla segnalazione alle autorità regolatorie e all'IRB/IEC di reazioni avverse da farmaci serie inattese».

Come è noto, per evento avverso “serio” (serious) secondo la normativa tuttora vigente e secondo il Regolamento Europeo nella versione inglese, si intende qualsiasi evento clinico dannoso che, a prescindere dalla dose, impone un ricovero ospedaliero oppure prolunga il ricovero in corso, comporta un'invalidità o una incapacità grave o prolungata, risulta in una anomalia congenita o in un difetto alla nascita, mette in pericolo la vita del soggetto o ne causa il decesso. Nella ultima versione del Regolamento, pubblicata sulla Gazzetta ufficiale dell'Unione europea del 27.5.2014, nella traduzione italiana il termine “serious” è stato tradotto come “grave”. Ciò ha suscitato alcune perplessità in quanto mentre “serio” si riferisce solo alle 5 evenienze sopra indicate, il termine “grave” viene piuttosto usato per tradurre l'aggettivo inglese “severe” che indica l'intensità di un sintomo o evento. Potrebbero pertanto crearsi delle erronee interpretazioni in studi multicentrici internazionali.

5.16 INFORMAZIONI SULLA SICUREZZA

5.16.1 «Lo sponsor è responsabile per la continua valutazione della sicurezza del prodotto in sperimentazione».

5.16.3 «Lo sponsor deve informare tempestivamente tutti/e gli/le sperimentatori/istituzioni interessati/e e le autorità regolatorie qualora si dovesse scoprire che qualcosa potrebbe pregiudicare la sicurezza dei pazienti o potrebbe avere risvolti negativi sulla conduzione della sperimentazione o indurre l'IRB/IEC a mutare la propria approvazione/opinione favorevole riguardo alla continuazione della sperimentazione».

5.17 Segnalazione delle reazioni avverse da farmaci

5.17.1 «Lo sponsor deve snellire la notifica di tutte le reazioni avverse da farmaci (Adverse Drug Reaction, ADR) serie e inattese a tutti/e gli/le sperimentatori/istituzioni interessati e all'IRB/IEC, quando necessario, e alle autorità regolatorie».

5.17.2 «Tali segnalazioni urgenti devono essere conformi alle disposizioni normative applicabili e attenersi a quanto indicato dalla Linea Guida ICH «Gestione dei dati clinici di sicurezza: Definizioni e Standard per la segnalazione accelerata».

5.17.3 «Lo sponsor deve sottoporre alle autorità regolatorie tutti gli aggiornamenti sulla sicurezza e i rapporti periodici secondo quanto stabilito dalle disposizioni normative applicabili».

Nel 2016 la EMA (European Medicines Agency) ha emanato, dopo consultazione con le agenzie nazionali e con le società scientifiche, un documento di aggiornamento delle norme di GCP allo scopo di attuare più efficienti strategie di progettazione e conduzione degli studi clinici. Il documento è consultabile sul sito Internet dell'EMA.

¹⁸⁴ Per esempio, se lo studio ha come oggetto la valutazione della mortalità, è evidente che in questo caso si tratta dell'obiettivo dello studio e non di un evento serio inatteso.

1.10 LA NORMATIVA DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

Come già sopra ricordato, in data 16 aprile 2014 è stato emanato il Regolamento (UE) n. 536 del 16 aprile 2014¹⁸⁵, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la Direttiva del Parlamento Europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001. A tale direttiva, relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso umano, in Italia era stata data attuazione dal Decreto legislativo n. 211 del 24 giugno 2003.

Come il titolo della direttiva indica, essa ha come scopo «the *approximation* of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use», cioè il “ravvicinamento” delle leggi e delle norme amministrative concernenti la sperimentazione clinica nei vari paesi prendendo come riferimento le norme di Buona Pratica Clinica. Ogni Paese ha quindi poi provveduto a emanare in merito propri dispositivi di legge o amministrativi per dare corso alla direttiva. Secondo il Consiglio Europeo ciò ha introdotto notevoli difformità procedurali tra gli stati prolungando e complicando il processo di sviluppo dei nuovi farmaci.

Per tale motivo, è stato rielaborato il Regolamento (UE) n. 536 del 16 aprile 2014, il quale abroga e sostituisce la direttiva: tale cambiamento è importante in quanto, mentre come detto sopra una direttiva deve essere recepita in ogni paese mediante apposite norme di legge locali, un regolamento, assai più dettagliato, entra immediatamente in vigore in ogni paese alla data della pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale Europea. Il Regolamento non è tuttavia ancora totalmente in attuazione poiché si sono avuti ritardi nel completamento di alcuni strumenti previsti, come per esempio la Banca Dati, assolutamente necessaria per la raccolta della documentazione, per cui le norme oggetto della Direttiva sono tuttora in vigore. Anche il Regolamento, d'altra parte, necessita di decreti e determinazioni che forniscano dettagli sulle procedure da seguire praticamente.

Il decreto 21 dicembre 2007 ha stabilito quali siano in Italia le strutture autorizzate a eseguire sperimentazioni cliniche dei medicinali. Esse sono:

- gli ospedali pubblici o a essi equiparati (art. 41, Legge 23 n. 833 del dicembre 1978);
- gli enti di ricerca (art. 40, della stessa legge);
- le Università e gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) sia pubblici che privati (DM 27 aprile 1992 e 13 maggio 1999);
- le strutture non ospedaliere delle ASL, quindi i Medici di Medicina Generale e i Pediatri di Libera Scelta, per le sole sperimentazioni di fase II e III e, con alcune limitazioni, di fase IV (DM 10 maggio 2001);
- i centri privati riconosciuti idonei alla sperimentazione da parte della ASL competente per territorio (DM 19 marzo 1998).

In previsione della completa attuazione del nuovo Regolamento è assai probabile che vengano apportate modifiche a quanto sopra. Un esempio è la Legge n. 3 dell'11 gennaio 2018 (“Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per le dirigenze sanitarie del Ministero della Salute”), la quale indica quanto segue:

Capo 1, Art. 1: Il Governo è delegato ad adottare, entro 12 mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, uno o più decreti legislativi per il riassetto e la riforma delle disposizioni vigenti in materia di sperimentazione clinica di medicinali per uso umano introducendo specifico riferimento alla medicina di genere e all'età pediatrica.

Capo 1, Art 1, b): Individuazione dei requisiti dei centri autorizzati alla conduzione delle sperimentazioni cliniche dalla fase I alla fase IV, con preferenza per i centri che assicurino nella fase IV, il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti nella definizione dei protocolli di ricerca,

Capo 1, Art 1, c): Individuazione delle modalità per il sostegno all'attivazione e all'ottimizzazione di centri clinici dedicati agli studi clinici di fase I, sia su pazienti che su volontari sani, da condurre con un

¹⁸⁵ Cfr., Regolamento (UE) n. 536 del 16 aprile 2014 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=IT> >), pubblicato sull'*Official Journal of the European Union* il 27 maggio 2014.

approccio metodologico di medicina di genere.

Capo 1, Art 1, g4): costituzione, presso l'Istituto superiore di sanità, di un elenco nazionale di soggetti qualificati e con adeguata esperienza, selezionati mediante avvisi pubblici, sulla base di criteri e requisiti predefiniti;

Capo 1, Art 1, h4): la sperimentazione clinica dei medicinali si avvalga di professionalità specifiche nel campo della gestione dei dati e del coordinamento della ricerca.

Si può quindi prevedere che, analogamente a quanto indicato dalla Determina del 19 giugno 2015 inerente ai requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni di fase I, anche per gli studi delle altre fasi verranno stabiliti quali debbano essere i requisiti minimi sia delle strutture, sia del personale.

La stessa legge specifica, infatti, che verranno individuati criteri generali per la disciplina degli ordinamenti didattici di specifici percorsi formativi in materia di metodologia della ricerca clinica e conduzione e gestione degli studi clinici e sperimentazione dei farmaci. La Commissione nazionale per la formazione continua dovrà disporre che l'aggiornamento periodico del personale operante presso le strutture sanitarie e socio-sanitarie impegnato nella sperimentazione clinica dei medicinali sia realizzato attraverso il conseguimento di crediti formativi su percorsi assistenziali multidisciplinari e multi-professionali e su percorsi formativi di partecipazione diretta a programmi di ricerca clinica.

La sperimentazione clinica è quindi tuttora regolata in Italia dal Decreto legislativo n. 211 del 24 giugno 2003 il quale ha dato attuazione alla Direttiva del Parlamento Europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001¹⁸⁶ relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso umano. L'art. 98 (Disposizione Transitoria) del Regolamento (UE) n. 536 del 16 aprile 2014 prevede che se la richiesta di autorizzazione a una sperimentazione clinica è stata presentata prima dell'entrata in vigore dello stesso – indicata all'art. 99, c. 2 (cioè sei mesi dopo la data della pubblicazione dell'avviso della piena funzionalità del portale UE e della banca dati UE e comunque non prima del 28 maggio 2016) –, tale sperimentazione clinica può essere avviata in conformità alle norme della Direttiva del Parlamento Europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001 che, come detto sopra, in Italia è stata recepita dal Decreto legislativo n. 211 del 24 giugno 2003. In base alla data della presentazione il Regolamento prevede che la sperimentazione continui a essere disciplinata da detta direttiva fino a 42 mesi dalla data di pubblicazione dell'avviso.

Il Decreto legislativo n. 211 del 24 giugno 2003, tuttora in vigore, prevede che prima dell'inizio di una sperimentazione clinica:

- sia stato espresso un parere sul protocollo da un Comitato Etico;
- sia stata inoltrata domanda di autorizzazione all'autorità competente.

Importanti novità sono state introdotte in Italia su questi due punti anche per anticipare situazioni che si presenteranno all'atto della entrata in vigore del Regolamento.

Per quanto riguarda i Comitati Etici, la Legge n. 3 dell'11 gennaio 2018 prevede quanto segue:

- istituzione presso l'AIFA del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali;
- individuazione di una tariffa unica nazionale a carico del Promotore;
- individuazione dei Comitati Etici territoriali fino a un massimo di 40 tra quelli già istituiti;
- almeno un Comitato Etico per Regione;
- componenti nominati dalla Regione;
- individuazione del numero massimo di tre Comitati Etici “a valenza nazionale”, di cui uno dedicato alla sperimentazione in ambito pediatrico, con funzioni identiche a quelle dei Comitati Etici territoriali;
- abrogazione del decreto 23 novembre 1999 recante “Composizione e determinazione delle

¹⁸⁶ Cfr., Direttiva del Parlamento Europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001 8(< <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0020:20090807:IT:PDF> >).

funzioni del Comitato Etico nazionale per le sperimentazioni cliniche dei medicinali”;

- regolamentazione della fase transitoria fino alla completa attuazione del Regolamento (UE) n. 536 del 16 aprile 2014.

Il 24 luglio 2018, presso l’AIFA si è insediato il Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici il quale, a garanzia dell’omogeneità delle procedure e del rispetto dei termini temporali, svolge compiti di coordinamento, indirizzo e monitoraggio delle attività di valutazione degli aspetti etici relativi alle sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano demandate ai Comitati Etici territoriali.

La composizione del Centro di coordinamento è disciplinata dal decreto del Ministro della Salute del 19 aprile 2018: ne fanno parte quindici membri e alle riunioni partecipano di diritto i presidenti del Comitato Nazionale per la Bioetica, del Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della vita e dell’Istituto Superiore di Sanità. Il direttore generale dell’AIFA assicura il coordinamento delle funzioni di segreteria del Centro.

Nella prima riunione di insediamento sono stati eletti all’unanimità Presidente e Vice Presidente: il primo è Maria Luisa Moro, direttore dell’Agenzia Sanitaria e Sociale della Regione Emilia-Romagna, il secondo è Carlo Petrini, Presidente del Comitato Etico e responsabile dell’Unità Bioetica dell’Istituto Superiore di Sanità.

Il numero dei Comitati Etici territoriali è stato ulteriormente ridotto: la Legge n. 189 dell’8 novembre 2012 prevedeva un Comitato Etico ogni milione di abitanti, più altri Comitati Etici per gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), il che aveva portato il numero totale di Comitati Etici in Italia a 80 circa. La nuova legge praticamente dimezza tale numero a 40 più 3 Comitati Etici “a valenza nazionale”, uno dei quali riservato alle sperimentazioni in campo pediatrico, con le medesime funzioni di quelli territoriali.

Per quanto invece riguarda i compiti dell’Autorità Competente, si ricorderà che il Decreto 211 identificava **tre organismi**, in rapporto al tipo di farmaco e alla fase di sviluppo:

- per i farmaci di nuova istituzione (DPR 21 settembre 1994, n. 7549) cioè farmaci che vengono per la prima volta somministrati all’uomo (Fase I): **l’Istituto Superiore di Sanità**;
- per i medicinali per la terapia genica, per la terapia cellulare somatica e medicinali contenenti organismi geneticamente modificati: **il Ministero della Salute**;
- per tutti gli altri farmaci, Fasi II, III e IV: **il Direttore Generale o il responsabile legale** delle strutture sanitarie pubbliche o a esse equiparate, ove si svolge la sperimentazione.

L’art. 12 della legge n. 189 dell’8 novembre 2012 ha stabilito che le competenze in materia di sperimentazione clinica dei medicinali attribuite dal Decreto Legislativo n. 211 del 24 giugno 2003, all’Istituto Superiore di Sanità sono trasferite all’AIFA, la quale si avvale del predetto Istituto, senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica ai fini dell’esercizio delle funzioni trasferite secondo modalità stabilite con decreto del Ministro della salute. Le nuove attribuzioni dell’AIFA sono poi state ulteriormente dettagliate nella Determina 7 gennaio 2013¹⁸⁷ e nel Decreto 27 aprile 2015¹⁸⁸.

Per quanto riguarda il Comitato Etico, in caso di sperimentazione multicentrica, va identificato lo sperimentatore coordinatore dello studio: il Comitato Etico del centro del coordinatore deve emettere il Parere Unico. Detto parere viene comunicato ai Comitati Etici degli altri centri partecipanti allo studio, i quali hanno avuto un mese di tempo per esprimere al Comitato Etico del centro coordinatore eventuali obiezioni al protocollo che anch’essi hanno ricevuto dal Promotore. Una volta che il Comitato Etico del centro coordinatore ha espresso il proprio parere (entro un mese), se questo è favorevole, gli altri centri hanno un mese di tempo per accettare o rifiutare il parere e decidere quindi se partecipare allo studio oppure se non partecipare.

¹⁸⁷ Cfr., Determina 7 gennaio 2013 relativa alle modalità di gestione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali a seguito del trasferimento della funzione dell’Autorità Competente all’Agenzia italiana del farmaco (< <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2013/01/12/13A00303/sg> >).

¹⁸⁸ Cfr., Decreto del Ministero della Salute del 27 aprile 2015 relativo alle modalità di esercizio delle funzioni in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali trasferite dall’Istituto superiore di sanità all’Agenzia italiana del farmaco (<http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2015-06-09&atto.codiceRedazionale=15A04344&elenco30giorni=false>).

Tutto il processo deve quindi svolgersi in sessanta giorni al massimo.

Altre importanti novità sono state introdotte dal Decreto legislativo n. 52 del 14 maggio 2019, recante dieci articoli i quali modificano o integrano alcune parti del Decreto legislativo 6 novembre 2007 n. 200, che riporta linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione clinica, e del precedente Decreto legislativo n. 211 del 24 giugno 2003.

In corsivo sono indicate le variazioni e le aggiunte introdotte.

ARTICOLO 1 “MODIFICHE AL DECRETO LEGISLATIVO 6 NOVEMBRE 2007, N. 200”

a) Art. 1 Definizioni, comma 1.

lettera r): “sperimentazioni non a fini industriali o non a fini commerciali *ovvero senza scopo di lucro*, sperimentazioni cliniche che presentino i requisiti di cui all’articolo 1, comma 2, lettere a), b), c) e d) del decreto del Ministro della salute in data 17 dicembre 2004”;

lettera s): aggiunta finale, s-bis): “*approccio metodologico di medicina di genere nelle sperimentazioni cliniche: modalità innovativa e multidisciplinare nella conduzione degli studi clinici che tiene conto dell’influenza che le differenze biologiche, incluse quelle relative al sesso e all’età, hanno sullo stato di salute e di malattia di ogni persona*”.

b) Art. 3 (Principi di buona pratica clinica), dopo il comma 13, alla fine è aggiunto quanto segue: 13 bis) “*Le strutture presso le quali si svolgono le sperimentazioni cliniche favoriscono l’utilizzo a scopo di ricerca clinica di materiale biologico o clinico residuo da precedenti attività diagnostiche o terapeutiche o a qualunque altro titolo detenuto. L’Istituto superiore di sanità, con il supporto anche dell’Infrastruttura di ricerca europea delle biobanche e delle risorse biomolecolari - BBMRI, previo parere del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali e del Garante per la protezione dei dati personali, con appositi atti di indirizzo, nel rispetto del principio del consenso informato e della disciplina in materia di protezione dei dati personali e assicurando elevati standard qualitativi, individua criteri omogenei per l’utilizzo dei campioni biologici, tenendo conto delle modalità di accesso e di acquisizione del consenso del paziente sull’uso successivo del campione prelevato*”.

Art. 6 (Promotore), dopo il comma 6 sono stati introdotti i commi 6-bis e 6-ter. Il primo prevede che, in caso di studi di tipo no-profit, se i risultati sono utilizzati a scopo registrativo, il Promotore debba rimborsare tutte le spese relative alla sperimentazione e corrispondere le tariffe non pagate prima della sperimentazione per ottenere la qualificazione di studio senza scopo di lucro.

Il 6-ter prevede che con decreto del Ministero della Salute, da emanarsi entro il 31 ottobre 2019, sentito il Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali, “*sono stabilite misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a individuare le modalità di coordinamento tra i promotori, pubblici e privati, nell’ambito della medesima sperimentazione clinica o studio clinico, anche al fine di acquisire informazioni a seguito dell’immissione in commercio dei medicinali. Con il medesimo decreto sono introdotti criteri per identificare le tipologie e i requisiti delle sperimentazioni senza scopo di lucro e le sperimentazioni con collaborazione tra promotori pubblici e privati, nonché per disciplinare le modalità di cessione dei dati relativi alla sperimentazione al promotore e la loro utilizzazione a fini di registrazione*”.

Alla lettera d), dopo l’art. 21 (del Decreto legislativo n. 200 /2007), è stato inserito l’art. 21 bis (Sistemi informativi di supporto alle sperimentazioni cliniche), in cui si specifica che “*nell’impiego dei sistemi informativi di supporto alle sperimentazioni cliniche, i centri di sperimentazione, conformemente alle buone pratiche cliniche, utilizzano figure professionali competenti nella gestione dei dati e nel coordinamento della ricerca*”.

Almeno per ora, tuttavia, non si specifica quale competenza debba essere dimostrata da queste persone: diplomi o master in statistica o in sviluppo dei farmaci? Pubblicazioni in statistica? Va ricordato che per quanto riguarda gli studi di fase 1, con la determina 15 giugno 2015 si sono invece fornite dettagliate istruzioni sulla struttura del centro e sulla composizione del personale.

ARTICOLO 2 “MODIFICHE AL DECRETO LEGISLATIVO 24 GIUGNO 2003, N. 211”

L’art. 2 contiene numerose modifiche al Decreto Legislativo n. 211/2003. Si prevede una modulistica unica nazionale per la presentazione delle domande ai Comitati Etici. Sarà tuttavia opportuno attendere la stesura definitiva del Regolamento Europeo 536 che molto probabilmente conterrà analoghe istruzioni.

Si prevede che l’AIFA pubblichi sul proprio sito e aggiorni periodicamente l’elenco dei centri autorizzati a condurre sperimentazioni cliniche.

Si rimanda agli artt. 41 e 42 del Decreto n. 200/2007 per quanto riguarda l'erogazione delle sanzioni amministrative.

ARTICOLO 5 “INDIVIDUAZIONE DEI REQUISITI DEI CENTRI AUTORIZZATI PER LE SPERIMENTAZIONI DELLA FASE I ALLA FASE IV”

L'art. 5, comma 1 è molto importante poiché prevede che *“con decreto del Ministero della salute, adottato entro 60 giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto (cioè il Decreto legislativo n. 52/2019), la disciplina in materia di idoneità delle strutture presso cui viene condotta la sperimentazione clinica viene adeguata a quanto previsto dalle disposizioni del regolamento (UE) n. 536/2014”*.

Come si vede, il legislatore rimanda all'attuazione del Regolamento europeo la precisa definizione della idoneità dei centri che condurranno sperimentazioni cliniche e al comma 2 tale compito viene demandato all'AIFA, la quale dovrà individuare *“i requisiti per l'autorizzazione dei centri alla conduzione delle sperimentazioni cliniche dalla fase I alla fase IV, in conformità alle norme di buona pratica clinica”*. Necessario il coinvolgimento delle associazioni di pazienti, definite le procedure di autorizzazione, monitoraggio e verifica dei requisiti di idoneità dei centri autorizzati. Un decreto del Ministero della salute definirà criteri e linee guida per l'autorizzazione alla sperimentazione clinica di terapie avanzate come definite dal Regolamento (UE) n. 1394 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007.

ARTICOLO 6 “INDIPENDENZA DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA E GARANZIA DI ASSENZA DI CONFLITTI DI INTERESSE”

L'art. 6 prevede che l'AIFA individui le modalità di tutela della indipendenza della sperimentazione clinica e l'assenza di conflitti di interesse. Lo Sperimentatore dovrà preventivamente dichiarare alla struttura ove ha luogo la sperimentazione clinica *“l'assenza, rispetto allo studio proposto, di interessi finanziari propri, del coniuge o del convivente o di parente entro il secondo grado, nel capitale dell'azienda farmaceutica titolare del farmaco oggetto di studio, nonché l'assenza di rapporti di dipendenza, consulenza o collaborazione, a qualsiasi titolo, con il promotore”*.

Lo stesso articolo, al comma 3, prevede che in caso di violazione delle procedure di valutazione delle sperimentazioni cliniche e di emissione del parere unico (Decreto legislativo n. 211/2003) e in caso di inosservanza delle norme sulla trasparenza e sulla assenza di conflitti d'interesse, il Ministro della salute dispone la soppressione del Comitato Etico territoriale inadempiente e segnala all'autorità competente le violazioni riscontrate.

ARTICOLO 7 DEL DECRETO LEGISLATIVO 52/2019

L'art. 7 prevede che con decreto ministeriale siano disciplinate le procedure di valutazione e di autorizzazione delle sperimentazioni cliniche.

ARTICOLO 8 “DISCIPLINA DEGLI ORDINAMENTI DIDATTICI DI SPECIFICI PERCORSI FORMATIVI”

L'art. 8 è particolarmente importante poiché si cerca di dare un indirizzo generale relativamente alla formazione che deve essere necessariamente fornita al personale che, in varie posizioni, conduce e partecipa a sperimentazioni cliniche.

Il comma 1 recita: *“con decreto del Ministro dell'istruzione, dell'università e della ricerca, adottato di concerto con il Ministro della salute entro centoventi giorni dalla entrata in vigore del presente decreto, sono definiti a livello nazionale i criteri generali sulla base dei quali gli Atenei possono attivare master, da frequentare con modalità per cui è richiesta la presenza fisica, finalizzati alla metodologia della ricerca e della sperimentazione clinica”*.

Comma 2: *“con il decreto di cui al comma 1 sono altresì definiti la durata, i settori scientifico-disciplinari obbligatori nell'area medica, farmaceutica, chimica e statistica e le strutture universitarie presso le quali possono essere attivati i percorsi formativi”*.

Comma 3: *“le regioni, le strutture sanitarie e gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico possono promuovere le attività di formazione di cui al comma 1 anche attraverso l'organizzazione di corsi di educazione continua in medicina (ECM) destinati al personale operante presso le strutture impegnate nelle sperimentazioni cliniche”*.

ARTICOLO 10 “CLAUSOLA DI INVARIANZA FINANZIARIA”

L'art. 10 prevede che dalla attuazione delle disposizioni introdotte con questo decreto legislativo non derivino nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica.

La quantità e la complessità delle nuove norme coinvolgenti non solo il privato ma anche il pubblico, ingenerano tuttavia alcuni dubbi su quest'ultimo articolo, in quanto sarà indispensabile aumentare il personale coinvolto. Inoltre, nel 2020 arriveranno altri decreti e determine per l'attuazione del Regolamento Europeo 536/2014 e ciò renderà ancora più necessario fornire di ulteriore personale preparato le strutture pubbliche coinvolte nella sperimentazione clinica.

Tutte le sperimentazioni cliniche debbono essere inserite a cura del Promotore nell'**Osservatorio della Sperimentazione Clinica (OsSC) attivo presso AIFA**: all'atto dell'inserimento il protocollo riceve il numero EudraCT che identificherà per sempre lo studio e non potrà essere assegnato ad altro protocollo.

Con il Decreto del 12 maggio 2006 sono state stabilite le modalità di composizione dei Comitati Etici, specificando anche i compiti che questi sono tenuti a svolgere per assicurare la protezione dei soggetti coinvolti negli studi clinici.

Il Decreto del 21 dicembre 2007 fornisce dettagli sulla documentazione degli **IMP (Investigational Medicinal Product)**, sui diversi tipi di IMP e sulle modalità di presentazione della domanda sia al Comitato Etico, sia all'Autorità competente. Il decreto dettaglia inoltre le modalità di comunicazione degli emendamenti al protocollo e delle comunicazioni di inizio e termine della sperimentazione e di sospensione della stessa.

Il Decreto legislativo n. 200 del 6 novembre 2007, in attuazione della Direttiva n. 28 della Commissione Europea dell'8 aprile 2005, ha autorizzato anche le farmacie operanti in strutture ospedaliere pubbliche o a esse equiparate, in Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico privati, alla produzione di medicinali per sperimentazioni anche multicentriche a fini non industriali, con esclusione di medicinali per terapia genica, cellulare o contenente organismi geneticamente modificati e con esclusione di radiofarmaci.

Il nuovo Regolamento (EU) introduce molte altre sostanziali novità quali, per esempio:

- il fascicolo di autorizzazione armonizzato;
- il “portale unico” per presentare la domanda di autorizzazione alla conduzione di una sperimentazione clinica, collegato alla banca dati UE, che assorbirà l'EudraCT e permetterà la gestione centralizzata delle domande di autorizzazione alla sperimentazione clinica;
- nel caso di una sperimentazione multistato, designazione, da parte del Promotore, di uno “Stato membro relatore”;
- fissazione dei tempi di risposta;
- introduzione del concetto di “sperimentazione a basso livello di intervento”;
- procedura di valutazione del dossier in due parti: la prima di competenza dello Stato relatore, la seconda di competenza di tutti gli stati membri interessati;
- forum di coordinamento e consultivo, presieduto dalla Commissione, per affrontare i problemi emergenti nella procedura di autorizzazione.

Il fascicolo di autorizzazione armonizzato consisterà nel dossier di presentazione della domanda e sarà quindi strutturato in modo identico per tutti i Paesi.

Il Portale unico UE sarà l'unico punto di accesso per la presentazione dei dati e delle informazioni concernenti le sperimentazioni cliniche. Sarà di avanzato livello tecnico e di facile uso, collegato alla banca dati UE.

In caso di sperimentazione multistato, il Promotore dovrà proporre uno Stato membro che fungerà da relatore, seguendo le procedure specificate nel Regolamento.

Il Regolamento fissa tempi alquanto stretti per le procedure di valutazione e di risposta.

L'art. 5 illustra la procedura di convalida che inizia nel momento in cui il Promotore deposita nel Portale UE il fascicolo di domanda con la richiesta di condurre una sperimentazione clinica e indica quale debba essere lo Stato relatore tra quelli partecipanti allo studio. Qualora lo Stato proposto non abbia intenzione di assumere il ruolo indicato ciò deve essere notificato agli Stati membri interessati attraverso il portale entro 3 giorni dalla presentazione del fascicolo di domanda.

Se lo Stato proposto accetta di fungere da relatore deve darne notizia agli altri Stati coinvolti entro 6 giorni dal deposito del fascicolo di domanda. Gli Stati debbono quindi entro 7 giorni dalla presentazione del relativo fascicolo comunicare allo Stato membro relatore eventuali osservazioni di rilievo per la convalida della domanda.

Lo Stato membro relatore, entro 10 giorni dalla presentazione del fascicolo convalida la domanda tenendo conto delle osservazioni espresse dagli altri Stati membri interessati e ne dà comunicazione al Promotore mediante il Portale UE.

Se lo Stato membro relatore riscontra che il fascicolo è incompleto o mancante di alcune informazioni o che la sperimentazione proposta non rientra nell'ambito di applicazione del Regolamento, ne informa il Promotore mediante il Portale EU e stabilisce un termine massimo di 10 giorni entro cui il Promotore può presentare le sue osservazioni o completare il fascicolo sempre attraverso il Portale UE.

Il processo valutativo si compone di due parti.

La Parte I è di competenza dello Stato membro relatore e prende in considerazione aspetti quali il rapporto benefici/rischi, il rispetto dei requisiti di fabbricazione, la completezza del dossier per lo Sperimentatore, la correttezza della etichettatura dei prodotti sperimentali ed è suddivisa in 3 fasi:

- 1) fase valutazione iniziale, eseguita dallo Stato membro relatore entro 26 giorni dalla data di convalida;
- 2) fase revisione coordinata, eseguita entro 12 giorni dalla fine della fase di valutazione iniziale con il coinvolgimento di tutti gli Stati membri interessati;
- 3) fase di consolidamento, condotta dallo Stato membro relatore entro 7 giorni dalla conclusione della seconda fase.

La valutazione della parte II invece è condotta da ciascun Stato membro e riguarda aspetti etici e di fattibilità locale: informazione al paziente/Consenso informato, lettera al medico curante, modalità di arruolamento, copertura assicurativa, idoneità del PI (Principal Investigator) e del centro clinico, eventuali rimborsi etc. in una procedura che coinvolge anche i Comitati Etici.

Ogni Stato membro interessato deve completare la propria valutazione entro 45 giorni dalla data di convalida e quindi presentare al Promotore attraverso il Portale EU la Parte II della relazione di valutazione e le conclusioni. Sono previsti prolungamenti del termine nel caso siano richieste informazioni aggiuntive.

Come si vede, le tempistiche, calcolate sulla base di giorni di calendario, sono alquanto strette e prevedono rapidi scambi di informazioni tra Stato relatore, Comitati Etici e stati partecipanti. Si prevede quindi che i Comitati Etici e le strutture demandate alle valutazioni, tenuto anche conto del fatto che per esempio in Italia il numero dei Comitati Etici è stato sensibilmente ridotto, dovranno certamente assumere nuovo personale possibilmente già dotato di esperienza nel campo della sperimentazione clinica con farmaci e dovranno anche formare celermente questo personale attraverso la partecipazione a corsi e Master, come appare chiaramente anche da quanto esprime la legge n. 3 del gennaio 2018.

È interessante a questo proposito riferire i dati emergenti dalla esperienza della Voluntary Harmonization Procedure (VHP) un progetto avente appunto lo scopo di valutare impegno e tempi delle procedure di valutazione in caso di sperimentazioni multistato.

Nel 2004 i direttori delle agenzie dei farmaci della UE (Heads of Medicines Agencies, HMA) decisero di costituire il Clinical Trials Facilitation Group (CTFG) allo scopo di coordinare e uniformare la conduzione degli studi clinici multinazionali negli stati membri. Il CTFG ha elaborato il documento *Guidance document for sponsors for a Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) for the assessment of multinational Clinical Trial Applications*, giunto alla quarta revisione.

La VHP è una procedura applicabile su base volontaria per gli studi clinici di fase I-IV multicentrici che sono svolti in più Stati membri dell'UE. Lo scopo è consentire la valutazione/autorizzazione coordinata dei *clinical trial* in un'unica soluzione contemporanea per tutti gli Stati coinvolti nella sperimentazione, evitando separate e difformi procedure nazionali, proprio ciò che il Regolamento si pone come obiettivo.

A questo scopo la VHP adotta modalità semplificate: circolazione dei documenti in formato elettronico fra le autorità nazionali competenti (National Competent Authority, NCA), in modo tale da evitare comunicazioni tra Sponsor/Applicant e NCAs; definizione di una lista di documenti stabilita e

armonizzata per tutte le procedure, trasmessa dal VHP-Coordinator mediante Eudralink; tempistica per la valutazione scientifica ed etica dello studio definita e rigorosa; unica valutazione scientifica a cui partecipano tutte le NCAs degli Stati membri coinvolti.

L'obiettivo è il raggiungimento di una decisione finale sulla possibile autorizzazione della sperimentazione, applicabile a tutti gli Stati membri coinvolti nella VHP. Se, al contrario, non viene raggiunta una posizione condivisa tra le NCAs, l'esito della VHP può essere differente tra le varie NCAs coinvolte.

In sintesi, gli aspetti positivi sono la riduzione dei tempi, una valutazione collegiale fra gli stati membri, una riduzione dei costi per le aziende; emerge tuttavia anche un aspetto critico, rappresentato dalla necessità di migliorare la qualità delle valutazioni mediante il coinvolgimento dei Comitati Etici.

In Italia, per esempio, a causa del mancato coordinamento fra AIFA e Comitati Etici nel processo VHP europeo, le richieste di valutazione di *trial* clinici che vengono presentate tramite VHP successivamente subiscono un ritardo poiché alla valutazione e all'autorizzazione della AC segue poi la valutazione del Comitato Etico secondo normativa nazionale.

Il 16 maggio 2016 l'AIFA ha comunicato l'avvio del progetto pilota VHP avente lo scopo di saggiare il modello di valutazione coordinata AIFA/Comitato Etico, evidenziando le eventuali criticità in previsione dell'entrata in vigore del Regolamento Europeo. Al progetto pilota hanno aderito sessantadue Comitati Etici il cui elenco può essere reperito sul sito dell'AIFA.

Per una completa documentazione si rimanda ai contenuti del convegno tenutosi a Milano a novembre 2017 e ripetuto a Roma nel marzo 2018 e ai resoconti usciti sulla rivista "SSFA Oggi" n. 65 e n. 67 dai quali, tra le altre cose, emerge appunto il problema del personale in quanto è stato riferito che spesso, onde garantire il rispetto dei tempi, ogni progetto richiedeva l'impegno full time di una persona.

È già stato anticipato che, al momento della piena entrata in funzionamento del Regolamento Europeo la VHP cesserà.

Sull'aspetto economico vari dubbi sono stati sollevati da diverse associazioni e gruppi di ricerca. La già menzionata Legge n. 3 dell'11 gennaio 2018 prevede, tra le altre cose, la "individuazione di una tariffa unica nazionale a carico dei Promotori". Non vengono tuttavia forniti dettagli su come tale tariffa verrà calcolata. Si tratterà di una semplice "tassa" uguale per ogni sperimentazione? È evidente che ciò non sarebbe accettabile, in quanto la tariffa dovrebbe tenere conto dell'impegno e della durata dello studio; non sarebbe giusto richiedere la stessa tariffa per uno studio che prevede il coinvolgimento di 20 centri e 400 pazienti e per uno studio su 50 pazienti in 2 centri. Va anche tenuto conto del numero e dell'impegno di esami strumentali e di laboratorio e, inoltre, occorrerà armonizzare questo punto con cosa si farà negli altri stati.

Non viene fatta distinzione tra studi "profit" e "no profit", i primi essendo finanziati da aziende farmaceutiche o altre strutture private di ricerca, e i secondi essendo già oggi esenti dal pagamento per la richiesta di autorizzazione.

Un altro punto del Regolamento che ha suscitato qualche perplessità è stata l'introduzione del concetto di "Sperimentazione clinica a basso livello di intervento". Si tratta di sperimentazione che soddisfa tutte le seguenti condizioni:

- a) i medicinali sperimentali a esclusione del placebo posseggono regolare AIC;
- b) in base al protocollo della sperimentazione clinica:
 - i medicinali sperimentali sono utilizzati in conformità alle condizioni dell'AIC; o l'impiego di medicinali sperimentali è basato su elementi di evidenza scientifica e supportato da pubblicazioni scientifiche sulla sicurezza e l'efficacia di tali medicinali sperimentali in uno qualsiasi degli Stati membri interessati;
 - le procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive pongono solo rischi o oneri aggiuntivi minimi per la sicurezza dei soggetti rispetto alla normale pratica clinica in qualsiasi stato membro interessato.

Evidentemente, scopo di questa iniziativa è di ridurre (o addirittura eliminare) la copertura assicurativa dei pazienti, cosa già oggi operante nel caso di studi clinici di fase IV di tipo osservazionale non

interventistici nei quali i pazienti sono sottoposti al trattamento standard che riceverebbero anche se non partecipassero allo studio e sono quindi coperti dalla normale assicurazione del centro in cui sono ricoverati. Tuttavia l'ultimo comma ammette la possibilità che vengano adottate procedure diagnostiche o di monitoraggio non di routine ma che pongono solo rischi o oneri aggiuntivi minimi per la sicurezza dei soggetti rispetto alla normale pratica clinica in qualsiasi stato membro interessato. A questo proposito, il Decreto legislativo n. 211 del 24 giugno 2003 in merito alle Procedure diagnostiche aggiuntive negli studi osservazionali stabilisce che “Ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio e per l'analisi dei dati raccolti sono utilizzati metodi epidemiologici”. La Determinazione AIFA del 20 marzo 2008: *Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci* precisa che “le procedure diagnostiche e valutative devono corrispondere alla pratica clinica corrente”.

Sono da considerare procedure di pratica clinica corrente:

- 1) le visite di follow up purché sostanzialmente corrispondenti alla pratica clinica corrente o a quanto prescritto da linee guida nazionali e/o internazionali;
- 2) la somministrazione di questionari, interviste, diari, indagini di economia sanitaria e farmacoecologia, valutazioni soggettive da parte del paziente sul proprio stato di salute, scale di valutazione ed esami ematochimici il cui uso sia giustificato dal rationale dello studio. Non sono considerati studi osservazionali quelli in cui gli esami siano finalizzati a studi di farmacogenetica e/o farmacogenomica.

Un altro punto che suscita perplessità è ove si dice che rischi minimi per la sicurezza dei soggetti rispetto alla normale pratica clinica possono derivare da dati provenienti da qualsiasi stato membro interessato. Sembra quindi di capire che il giudizio possa essere applicato anche a farmaci non autorizzati in uno stato sulla base di esperienze raccolte altrove.

1.11 LE TIPOLOGIE DEGLI STUDI CLINICI

Esistono diversi metodi per condurre uno studio clinico inteso a verificare se un farmaco o una metodologia di intervento confermano o rigettano l'ipotesi in studio. Tali metodi si applicano in funzione di particolari esigenze o condizioni. Non saranno in questa sede approfondite le precondizioni che giustificano uno studio clinico, diciamo solo che è necessario formulare una ipotesi da mettere alla prova, che è necessario un adeguato protocollo di studio, che lo studio risponda a criteri di eticità, elementi che debbono essere giudicati accettabili dal Comitato Etico che deve valutare lo studio stesso, prima che questo abbia inizio.

- 1) **Studi clinici (monocentrici, multicentrici - nazionali, internazionali).**
- 2) **Studi clinici non controllati** sono studi che osservano gli esiti della somministrazione di un farmaco, senza confronto con un gruppo di controllo, senza, cioè un gruppo in trattamento con un farmaco diverso o con placebo.
- 3) **Studi clinici controllati** sono studi nei quali vi sono almeno due gruppi di trattamento, uno con il farmaco o le modalità che si intendono studiare, uno di confronto con trattamento tradizionale o con placebo. Il termine “controllato” indica quindi non solo un confronto, ma anche la tenuta sotto controllo di tutti i fattori noti o ipotetici di variabilità. Onde eliminare o comunque ridurre al minimo gli errori casuali che potrebbero portare a risultati erronei, è indispensabile identificare tutti i fattori di variabilità che possono influire sul risultato e che l'assegnazione dei trattamenti ai pazienti sia eseguita mediante un procedimento casuale (randomizzazione) in modo che ogni soggetto abbia le stesse probabilità di ricevere l'uno o l'altro dei trattamenti in studio.
Poiché si assume che i fattori ignoti residui di variabilità siano distribuiti nella popolazione in modo casuale, lasciare al caso (randomizzazione) la formazione dei gruppi di trattamento dovrebbe risultare in una omogeneità di presenza di tali fattori nei diversi gruppi.
- 4) **Gli Studi Clinici Controllati** possono essere (in funzione della conoscenza dei trattamenti da parte

degli operatori):

- **in aperto** (quando sia lo sperimentatore che il paziente sono a conoscenza del trattamento assegnato);
- **in singolo cieco** (“single blind”) quando il solo paziente non è a conoscenza del farmaco assunto;
- **in doppio cieco** (“double blind”) quando sia il paziente sia lo sperimentatore non sono al corrente del farmaco assunto/ somministrato;
- **in triplo cieco** (“triple blind”) quando anche chi esamina e valuta i dati della ricerca, non è al corrente di cosa ha assunto il paziente.

5) Gli **Studi Clinici Controllati** possono essere (in funzione della sequenza di somministrazione e di assunzione del farmaco assegnato):

- **a gruppi paralleli:** ogni paziente arruolato riceve il trattamento previsto dalla lista di assegnazione casuale; si formano in tal modo due o più gruppi di trattamento sui quali verranno valutati comparativamente gli effetti dei trattamenti stessi;
- **con disegno cross-over:** ogni soggetto riceve prima un trattamento e dopo un breve periodo di wash-out riceve il trattamento alternativo. Anche in questo caso la sequenza dei primi trattamenti deve comunque essere assegnata mediante un procedimento casuale. Questo tipo di studio si può realizzare in presenza di patologie non acute e presupponendo che dopo il primo trattamento la patologia ritorni all'intensità e alle caratteristiche presenti prima della somministrazione del primo trattamento. Tra questi studi è possibile anche annoverare i disegni a blocchi e quadrati latini, questo quando i trattamenti in studio sono più di due, in questo caso i soggetti vengono sottoposti secondo uno schema prestabilito a tutti i trattamenti in studio e **ogni soggetto** potrà così essere controllo di sé stesso.

Inoltre gli studi clinici possono essere:

- 6) **Studi di superiorità:** l'obiettivo è dimostrare la superiorità del farmaco in studio sul farmaco di confronto, già noto.
- 7) **Studi di equivalenza:** l'obiettivo è dimostrare la equivalenza tra due farmaci messi a confronto.
- 8) **Studi di non inferiorità:** l'obiettivo è dimostrare che il farmaco in studio è per lo meno non inferiore al farmaco di confronto.
- 9) **Studi di bioequivalenza:** questo studio prende in considerazione i livelli plasmatici presenti nei soggetti - generalmente volontari sani - dopo somministrazione del farmaco in studio e del farmaco di confronto.
- 10) **Studi di ricerca della dose:** sono studi nei quali si parte da una dose minima supposta attiva e non tossica e si procede gradualmente salendo con il dosaggio per valutarne l'efficacia.
- 11) **Studi confirmatori:** studi su larga popolazione per confermare i dati degli studi iniziali.
- 12) **Studi Post-marketing:** studi eseguiti dopo la messa in commercio del farmaco per studiarne attività e tollerabilità su popolazioni più ampie e meno selezionate rispetto agli studi utilizzati per raccogliere la documentazione necessaria a richiedere l'AIC del farmaco.
- 13) **Studi PASS (Post Authorization Safety Studies):** è l'acronimo inglese con cui vengono identificati gli studi di sicurezza post-marketing.
- 14) **Studi PAES (Post Authorisation Efficacy Studies):** è l'acronimo inglese con cui vengono identificati gli studi di efficacia post-autorizzativi.

1.12 GLI STUDI CLINICI OSSERVAZIONALI, PROSPETTICI, RETROSPETTIVI, DI COORTE, CASO CONTROLLO

Gli studi clinici osservazionali sono studi centrati su problemi e patologie nel cui ambito i medicinali sono prescritti conformemente all'AIC, inoltre “la decisione di prescrivere il farmaco al singolo paziente deve essere del tutto indipendente da quella di includere il paziente stesso nello studio” (Circolare Ministeriale - Linea Guida AIFA).

- **Studi Osservazionali e studi sugli esiti** (outcome research): consentono di ampliare e rendere più aderenti all'esperienza sul campo, i risultati della sperimentazione clinica con informazioni specifiche che concernono in modo particolare gli *outcomes* clinici (*effectiveness e safety*), economici e umanistici.
- **Studi di coorte prospettici:** negli studi di coorte prospettici i pazienti sono inclusi nello studio in base all'assunzione di un determinato farmaco per una determinata patologia e seguiti nel tempo per la valutazione degli esiti.
- **Altri studi osservazionali**
 - a) **studi di coorte retrospettivi:** fissato un determinato periodo si confrontano gruppi di pazienti, andando indietro nel tempo e si analizzano in dettaglio le condizioni che hanno potuto indurre un determinato risultato, confrontando soggetti trattati e soggetti non trattati;
 - b) **studi caso-controllo:** si confronta un gruppo di soggetti/pazienti con una determinata malattia, con un gruppo simile per una serie di caratteristiche, ma privo della malattia e si valuta se sono presenti condizioni di esposizione o fattori di rischio;
 - c) **studi solo su casi “case cross-over” e “case series”:** studi nei quali vengono esaminati campioni di popolazione e viene rilevata la prevalenza di una determinata malattia;
 - d) **studi trasversali:** si realizzano con dati ottenuti in un momento preciso e interessano in modo “trasversale” la popolazione e/o il fenomeno che si intende studiare;
 - e) **studi di appropriatezza:** sono intesi a valutare l'appropriatezza di una prescrizione o l'applicabilità di una linea guida in specifiche condizioni di patologia e di trattamenti concomitanti; spesso un farmaco viene somministrato a un paziente in modo non appropriato non tanto per indicazioni cliniche inadeguate, ma per l'età, il genere, per diagnosi concomitanti, per dosi e per somministrazione di altri farmaci, per le attese dello stesso paziente.

Gli studi osservazionali integrano il percorso di sviluppo e il ciclo di vita di un farmaco.

Capitolo Secondo

L'Autorizzazione all'Immissione in Commercio dei medicinali a uso umano

Silvia Cammarata* - Giacomo Capone* - Antonella Piscitelli - Francesca Guerriero

Si ringrazia Giuliana Tabusso per i preziosi suggerimenti forniti durante la stesura di questo capitolo.

2.1 LA REGOLAMENTAZIONE FARMACEUTICA

La regolamentazione farmaceutica si è sviluppata di pari passo con i processi connessi all'industrializzazione e al progresso scientifico-tecnologico che hanno segnato gli ultimi due secoli¹. Tuttavia, la gran parte delle innovazioni normative introdotte nella prassi autorizzativa dei farmaci è stata spesso condizionata anche dai gravi avvenimenti connessi all'utilizzo dei farmaci. Celebre, a questo proposito, il caso che nel 1938 capitò negli Stati Uniti d'America, quando l'impiego del dietilenglicole in uno sciroppo provocò la morte di centosei persone, soprattutto anziani e bambini². Questo evento evidenziò la necessità di intensificare, in senso qualitativo e quantitativo, i controlli da applicare ai farmaci prima e dopo la loro commercializzazione. Così, la tragedia della talidomide, che causò la nascita di migliaia di bambini focomelici in Europa negli anni Sessanta, determinò sostanziali modifiche dei protocolli tossicologici per migliorarne la predittività nonché la necessità di strutturare il controllo degli eventi avversi, cioè la farmacovigilanza. L'approvazione, nel 1962, da parte del Congresso statunitense, del cosiddetto "Emendamento Kefauver-Harris", definiva per la prima volta il concetto di controllo etico nella sperimentazione clinica e obbligava a dimostrare l'efficacia di un farmaco attraverso metodologie basate su modelli statistici in modo da garantire la massima obiettività possibile nelle conclusioni del rapporto rischio/beneficio³.

Attualmente, nessun medicinale può essere commercializzato – anche come global marketing authorization – in uno Stato membro dell'Unione Europea (UE) senza un'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) rilasciata dalle autorità competenti⁴. Parallelamente all'estensione degli scopi delle

* Quanto riportato nel presente lavoro è opinione degli autori e non può essere inteso quale posizione di AIFA, EMA o delle loro commissioni.

¹ La storia della farmacovigilanza si può dire iniziò il 29 gennaio 1848, quando Hannah Greener morì in Inghilterra dopo aver ricevuto un'anestesia con il cloroformio prima della rimozione di un'unghia infetta. Le cause della morte della Greener non furono mai individuate ma, anche a seguito di altre segnalazioni di medici e pazienti per casi analoghi, fu istituita una commissione incaricata per approfondire la vicenda e i cui risultati furono pubblicati su *The Lancet* nel 1893 (cfr., Fornasier G., Francescon S., Leone R., Baldo P. 2018. "An historical overview over Pharmacovigilance". *International Journal of Clinical Pharmacy*. 40: pp. 744-747. In particolare, p. 744). Per una bibliografia "efficace" sull'argomento si rinvia al testo di Fornasier, Francescon, Leone, Baldo, precedentemente citato.

² Cfr., Sosa N.R., Rodriguez G.M., Schier J.G., Sejvar J.J. 2014. "Clinical, laboratory, diagnostic, and histopathologic features of diethylene glycol poisoning-Panama, 2006". *Annals of emergency medicine*. Jul; 64 (1): pp. 38-47.

³ Cfr., U.S. Food and Drug Administration. 2012. *Kefauver-Harris Amendments Revolutionized Drug Development* (< <https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm322856.htm> >). Su questo argomento, si veda anche § 1.1 di questo libro.

⁴ Cfr., art. 6, c. 2 del Decreto legislativo 219 del 24 aprile 2006 (< <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2006/06/21/142/so/153/sg/pdf> >). Cfr. anche la Direttiva (CE) n. 83 del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=IT> >) e il Regolamento (CE) n. 726 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0726&from=IT> >).

attività regolatorie, si è sviluppata la necessità di garantire l’integrità dei dati e la riproducibilità delle procedure secondo le quali tali dati vengono generati. Tutto ciò è possibile poiché i requisiti stabiliti a scopo regolatorio utilizzano dati che derivano da attività definite con procedure scritte (SOPs, *Standard Operating Procedures*). Queste procedure permettono di verificare in che modo i dati siano stati generati, controllati, elaborati, riportati e archiviati, e se rispettano quei principi concordati con l’autorità sanitaria e le industrie.

Un altro aspetto significativo degli odierni iter regolatori è l’obbligo di dimostrare la veridicità e l’attendibilità dei dati mediante le cosiddette Buone Pratiche Farmaceutiche, che comprendono, tra le altre, GMP (*Good Manufacturing Practices*), GLP (*Good Laboratory Practices*), GCP (*Good Clinical Practices*). Le Buone Pratiche Farmaceutiche costituiscono di fatto uno strumento regolatorio poiché, stabilendo uno stretto vincolo tra *Regulatory* e *Quality Assurance*, identificano ciò che può essere definito come “qualità regolatoria”. Mentre la ricerca di base richiede una validazione logica, la ricerca applicata, indirizzata a produrre dati da sottoporre al vaglio regolatorio, richiede una validazione tecnologica, verificata dalle autorità in sede di ispezione. La concezione del controllo dei farmaci si è spostata, dunque, dal controllo sul prodotto (qualità) o sui risultati finali (sicurezza, efficacia), al controllo del processo con cui prodotto e dati vengono generati: il controllo finale non è, infatti, in grado di garantire la qualità e l’attendibilità dei dati, che devono pertanto essere determinati durante il processo. La qualità è intesa, infatti, come valore intrinseco, e non come valore aggiunto, e il concetto di convalida è una componente costante di tutti i processi.

Le procedure che sottendono al rilascio dell’AIC hanno un’importanza strategica ed economica per l’industria e un’importanza sociale per gli obiettivi di tutela della salute dei cittadini. Di fatto, la gestione regolatoria di un progetto deve essere impostata dal momento in cui si definiscono gli obiettivi da raggiungere e, quindi, preliminarmente alla fase operativa: ciò implica la trasformazione del processo regolatorio da strumento amministrativo a strumento scientifico-gestionale. Del resto, la consapevolezza regolatoria accompagna tutta la vita di un farmaco, a dimostrazione che la mentalità della ricerca ha acquisito a pieno il concetto regolatorio.

2.2 IL SISTEMA NORMATIVO EUROPEO PER I MEDICINALI

Il sistema normativo europeo per i medicinali si basa su «una rete di circa cinquanta autorità di regolamentazione dei trentuno Paesi⁵ del SEE (Spazio Economico Europeo), la Commissione europea e l’EMA. È proprio questa rete a rendere unico nel suo genere il sistema normativo europeo»⁶.

La Commissione europea svolge un ruolo importante nella regolamentazione dei medicinali nell’UE. Infatti, essa, sulla base di una valutazione scientifica dell’EMA, rilascia o rigetta, modifica o sospende le AIC per i medicinali valutati tramite procedura centralizzata. Può, inoltre, adottare provvedimenti validi per l’intera UE nel caso in cui venga individuato un problema per la sicurezza in relazione a un prodotto autorizzato a livello nazionale, nonché qualora siano considerate necessarie misure di regolamentazione armonizzate in tutti gli Stati membri a seguito della valutazione da parte del *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) dell’EMA.

La Commissione europea può anche prendere misure inerenti ad altri aspetti della regolamentazione dei medicinali, quali:

- Il **diritto di iniziativa**, ossia può proporre nuovi atti legislativi o modifiche di atti già esistenti per il settore farmaceutico;
- l’**attuazione**, ossia può adottare misure di esecuzione e monitorare la corretta applicazione del diritto dell’UE in materia di prodotti farmaceutici;
- la **portata globale**, ossia può assicurare un’opportuna collaborazione con i partner internazionali pertinenti e promuove il sistema normativo dell’UE a livello globale⁷.

⁵ I trentuno Stati del SEE sono costituiti dai ventotto Paesi appartenenti all’UE, a cui si aggiungono Islanda, Liechtenstein e Norvegia.

⁶ EMA. 2016. *Il sistema normativo europeo per i medicinali*, Londra: p. 2 (< https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_it.pdf >).

⁷ Cfr., *ibidem*, p. 3.

L’EMA è una agenzia decentrata dell’Unione europea (UE), la cui sede è stata per alcuni anni a Londra, ed è, a seguito della Brexit⁸, in corso di trasferimento ad Amsterdam. Dal 1995, l’anno di fondazione, l’agenzia è stata denominata European Medicines Evaluation Agency (EMEA), poi modificata nel dicembre 2009 in European Medicines Agency (EMA)⁹, a cui è stata associata anche una nuova identità visiva con un logo che incorpora lo slogan “Scienza, Medicinali, Salute” (*Science, Medicines, Health*), ossia tre parole che rappresentano l’esperienza, la focalizzazione e gli scopi dell’Agenzia¹⁰. Il nuovo nome riflette le ampie responsabilità attribuite all’Agenzia secondo il Regolamento (CE) n. 726 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004¹¹, che vanno oltre la valutazione dei farmaci. Questo Regolamento definisce la struttura e le responsabilità dell’EMA, che risiedono anche nel coordinamento delle risorse scientifiche e regolatorie messe a disposizione dagli Stati Membri per tutte le attività correlate al farmaco con i seguenti obiettivi fondamentali:

- proteggere e promuovere la salute pubblica, mobilitando le migliori risorse scientifiche nell’UE;
- promuovere la salute pubblica attraverso un’efficiente normativa dei farmaci e una migliore informazione per pazienti e operatori sanitari;
- facilitare un veloce accesso ai farmaci e la loro libera circolazione nella UE;
- sviluppare procedure efficienti, efficaci e trasparenti.

Nel quadro di questi obiettivi il ruolo dell’EMA si concretizza nei seguenti compiti:

- fornire agli Stati Membri e alle istituzioni comunitarie il miglior parere scientifico possibile sulla qualità, sicurezza ed efficacia dei farmaci per uso umano e veterinario;
- predisporre opinioni scientifiche riguardanti la valutazione dei farmaci e trasmettere alla Commissione una raccomandazione sulla loro approvabilità;
- monitorare e valutare la sicurezza dei farmaci in commercio e coordinare i sistemi nazionali di farmacovigilanza;
- valutare la designazione dei farmaci per le malattie rare come farmaci orfani;
- fornire assistenza speciale alle piccole imprese che intendono sviluppare farmaci;
- sviluppare linee guida scientifiche e regolatorie;
- fornire parere scientifico e assistenza sui protocolli per le domande centralizzate e per i farmaci orfani;
- fornire raccomandazioni scientifiche su qualunque problema riguardante i farmaci e la salute pubblica riferiti all’Agenzia dagli Stati Membri, dalla Commissione o da uno sponsor;
- pubblicare i rapporti di valutazione dei farmaci, positivi o negativi;
- coordinare le verifiche di conformità con le GXP (per esempio, GMP, GLP, GCP).

⁸ La parola “Brexit” è un neologismo di lingua inglese derivante da due sintagmi nominali, “br(itish)”, ossia “britannico”, ed “exit”, ossia “uscita”, in cui “exit” è la *parola intatta* che si combina con “British”, ridotta all’attacco della prima sillaba (cfr., A. M. Thornton. 2016. “Il genere di Brexit”. *Accademia della crusca*, 6 maggio, in < <http://www.accademiadellacrusca.it/it/lingua-italiana/consulenza-linguistica/domande-risposte/genere-brexit> >). Con questa espressione, apparsa per la prima volta sul settimanale *The Economist* il 21 giugno 2012, si suole intendere la possibile uscita della Gran Bretagna dall’Unione Europea a seguito del risultato del referendum consultivo svoltosi nel Regno Unito e a Gibilterra il 23 giugno 2016 (cfr., *ibidem*).

⁹ In realtà, l’acronimo EMEA è utilizzato ancora per tutti i documenti pubblicati prima del dicembre 2009 (cfr. Tabusso G. 2012. *L’autorizzazione all’immissione in commercio dei farmaci ad uso umano*, in Novellino E., Iadevaia V. *La gestione tecnico-professionale della farmacia*, Milano: Puntoeffe, Vol. 1, p. 900).

¹⁰ Cfr., *ibidem*.

¹¹ Cfr., Regolamento (CE) n. 726 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 (< https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_it.pdf >).

La struttura dell’EMA comprende:

- un consiglio di amministrazione, responsabile di budget e pianificazione;
- un direttore esecutivo, rappresentante legale dell’Agenzia, responsabile delle sue attività e funzionamento. Dal direttore esecutivo dipendono i seguenti settori: servizio legale, sviluppo e valutazione dei farmaci per uso umano, protezione della salute dei pazienti, prodotti veterinari, informazione e tecnologia della comunicazione, amministrazione.
- Uno staff che fornisce supporto scientifico e amministrativo ai comitati scientifici e assicura il loro coordinamento.

L’EMA si avvale di sette comitati scientifici:

- CHMP (*Committee for Human Medicinal Products*), composto da esperti nominati da ogni Paese membro e da cinque membri individuati dalla Commissione europea o dall’Agenzia, e responsabile per la preparazione delle opinioni scientifiche dell’EMA su qualunque problema che riguardi i farmaci per uso umano;
- CVMP (*Committee for Veterinary Medicinal Products*), composto da esperti nominati da ogni Paese membro e da cinque membri individuati dalla Commissione europea o dall’Agenzia per i farmaci veterinari;
- COMP (*Committee for Orphan Medicinal Products*), responsabile per la revisione delle domande di designazione di farmaco orfano, e per fornire consulenza alla Commissione sulle politiche per questi farmaci. È composto da un membro nominato da ciascuno Stato membro, tre membri nominati dalla Commissione che rappresentano le organizzazioni dei pazienti e tre membri nominati dalla Commissione in base alle raccomandazioni dell’Agenzia;
- HMPC (*Committee on Herbal Medicinal Products*), responsabile delle opinioni scientifiche per i prodotti di origine vegetale, della valutazione delle registrazioni semplificate per i prodotti vegetali tradizionali, della preparazione delle monografie della Farmacopea europea e dell’armonizzazione dei farmaci vegetali in Europa. HMPC è composto da esperti nominati da ogni Paese membro e da cinque membri individuati dalla Commissione europea o dall’Agenzia;
- PDCO (*Paediatric Committee*), responsabile della valutazione dei piani di ricerca clinica in campo pediatrico, e dell’opinione scientifica sul Piano di Investigazione Pediatrica, PIP (*Paediatric Investigational Plan*). È composto da un membro nominato da ciascuno Stato membro, cinque membri del CHMP, tre membri nominati dalla Commissione che rappresentano le organizzazioni dei pazienti e tre membri nominati dalla Commissione in modo da rappresentare gli operatori sanitari;
- CAT (*Committee for Advanced Therapies*), responsabile per la preparazione di opinioni preliminari su prodotti per terapie avanzate, da sottoporre al CHMP per l’adozione di una opinione finale. Si tratta di un comitato multidisciplinare che riunisce le migliori competenze europee nel campo. È composto da un membro nominato da ciascuno Stato membro, due membri in rappresentanza della professione medica e due membri in rappresentanza delle associazioni di pazienti;
- PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), istituito nel 2012, responsabile della valutazione di tutti gli aspetti di gestione del rischio relativi a medicinali per uso umano. È costituito da due membri e due supplenti designati dalla Commissione, a seguito di richiesta pubblica di manifestazione di interesse e previa consultazione del Parlamento europeo, in rappresentanza della professione medica.

I comitati scientifici si avvalgono della collaborazione di gruppi di lavoro (*Working Parties*) permanenti o temporanei e di circa quattromilacinquecento esperti designati attraverso le autorità nazionali. A queste strutture si aggiungono i SAGs (*Scientific Advisory Groups*) chiamati a fornire una consulenza clinica in oncologia, diagnostica, infettivologia, cardiologia, neurologia, neuropsichiatria, endocrinologia/diabete. Dei SAGs fanno parte esperti selezionati dalla lista europea.

Inoltre, allo scopo di promuovere la ricerca innovativa nello sviluppo dei farmaci, l'EMA ha creato una *Innovation Task Force* (ITF), un gruppo multidisciplinare che include competenze scientifiche, regolatorie e legali, che assicura il coordinamento in aree di tecnologia emergente, quali ad esempio, farmacogenomica e nanotecnologie, e possibilità di dialogo con l'industria.

2.3 LA COOPERAZIONE INTERNAZIONALE

La Commissione europea e l'EMA, in stretta collaborazione con gli Stati membri, si adoperano per creare saldi legami con organizzazioni partner in tutto il mondo. Queste attività hanno lo scopo di favorire lo scambio di competenze normative e scientifiche nonché lo sviluppo delle migliori pratiche nel campo della regolamentazione a livello globale.

La Commissione europea e l'EMA collaborano con l'OMS su una serie di questioni, tra cui quelle relative ai medicinali destinati ai mercati extra-UE (medicinali che vengono valutati nell'ambito della procedura inclusa nell'art. 58 dell'EMA), sulla qualità dei medicinali e riguardo lo sviluppo di denominazioni comuni internazionali.

L'UE, nell'ottica di armonizzazione farmaceutica, partecipa anche alle attività dell'*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) che riunisce le autorità regolatorie di Europa, Giappone e USA e l'industria farmaceutica per discutere gli aspetti scientifici e tecnici della registrazione dei farmaci. La missione è di raggiungere una maggiore armonizzazione nelle tre regioni ICH e praticamente a livello mondiale per garantire che i farmaci sicuri, efficaci e di alta qualità siano sviluppati e registrati nel modo più efficiente sotto il profilo delle risorse. L'armonizzazione è ottenuta attraverso lo sviluppo delle linee guida ICH¹².

2.4 IL QUADRO REGOLATORIO EUROPEO

Da oramai diversi anni uno degli obiettivi dell'UE è l'abbattimento delle barriere legali, tecniche e regolatorie in campo farmaceutico tra i diversi Paesi dello SEE (Spazio Economico Europeo). Gli strumenti normativi per perseguire tale obiettivo sono costituiti da regolamenti, direttive, decisioni, pareri e raccomandazioni.

I regolamenti sono atti legalmente vincolanti, di portata generale, obbligatori in tutti i loro elementi e direttamente applicabili in ciascuno degli Stati membri. Le direttive sono, invece, atti vincolanti rispetto a obiettivi e risultati, e devono essere trasposte nell'ordinamento legale di ciascun Stato membro attraverso un atto di recepimento. Le decisioni sono atti vincolanti per coloro cui sono indirizzate e cioè uno Stato membro, o persone fisiche o giuridiche. Pareri e raccomandazioni sono atti non vincolanti che esprimono il punto di vista delle organizzazioni, emessi in merito a una specifica questione. Le linee guida, infine, costituiscono un indispensabile strumento che indirizza gli utilizzatori verso i più alti standard tecnico scientifici. Tuttavia, alcune linee guida emanate dalla Commissione, che si riferiscono a requisiti formali riportati in regolamenti e direttive (e.g. etichettatura, notice to applicants), hanno carattere vincolante¹³.

Allo scopo di uniformare la normativa dei farmaci nei Paesi dell'UE, molte direttive e regolamenti sono stati emanati non solo per definire requisiti tecnici omogenei e costruire un tessuto comune, tecnico e culturale, ma anche per ottenere una standardizzazione dei criteri dei processi decisionali per l'AIC (o *Marketing Authorisation Application*, MAA) o delle procedure post-autorizzative (farmacovigilanza e le variazioni ai dossier approvati).

¹² European Medicines Agency (EMA). 2016. *Il sistema normativo europeo per i medicinali* (< https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_it.pdf >).

¹³ Cfr., Tabusso G., *L'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci ad uso umano*, in Novellino, Iadevaia V. 2012. *La gestione tecnico-professionale della farmacia*. Milano: Puntoeffe, p. 898.

La prima direttiva emanata dal Consiglio europeo è stata la Direttiva n. 65 del 26 gennaio 1965¹⁴, recepita in Italia con Decreto legislativo n. 178 del 29 maggio 1991¹⁵. Questa norma costituisce una pietra miliare nel percorso dell'Europa farmaceutica poiché ha stabilito alcuni principi, tuttora molto attuali, che pongono la qualità, la sicurezza e l'efficacia quali unici criteri da considerare per l'approvazione di un farmaco, le cui sorti vengono così a essere decise su basi di tipo tecnico-scientifico, e non per meri calcoli di opportunità politica o economica.

A dieci anni di distanza, la Direttiva n. 318 del 20 maggio 1975¹⁶ ha fissato standard e protocolli sperimentali, mentre la Direttiva n. 319 del 20 maggio 1975¹⁷ ha introdotto il Comitato per le Specialità Farmaceutiche (*Committee for Proprietary Medicinal Products* - CPMP), rinominato poi CHMP (*Committee for Human Medicinal Products*), secondo il Regolamento (CE) n. 726 del 31 marzo del 2004 del Parlamento europeo e del Consiglio¹⁸. Tutti i requisiti legali e tecnici per i farmaci sono stati riuniti nella Direttiva n. 83 del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001¹⁹ (noto anche come Codice Comunitario) e recepito in Italia con Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006²⁰, mentre il Regolamento n. 726 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 ha contemplato ulteriori requisiti non previsti nella Direttiva del 2001.

Il Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006 è applicabile ai medicinali per uso umano preparati industrialmente o nella cui produzione interviene un processo industriale. In particolare, secondo l'art. 6, c. 1, «nessun medicinale può essere immesso in commercio sul territorio nazionale senza aver ottenuto un'autorizzazione dall'AIFA o autorizzazione comunitaria, a norma del Regolamento (CE) n. 726/2004»²¹.

Forma e struttura della legislazione europea

L'Unione Europea si fonda sulla legge europea, un sistema legale indipendente, che per statuto prevale sulle leggi nazionali. La legge europea si concretizza in tre tipi, diversi ma interdipendenti, di legislazione:

- la legislazione primaria, costituita dai trattati e relativi emendamenti;
- la legislazione secondaria, derivata dai trattati e che prende la forma di regolamenti, direttive, decisioni;
- i cosiddetti "case law" che comprendono i giudizi della Corte di Giustizia.

I principali organismi europei sono rappresentati da:

- Parlamento Europeo, con potere legislativo e di controllo sul budget dell'unione, controllo dell'esecutivo;
- Consiglio dei Ministri, con un ruolo legislativo e decisionale;
- Commissione Europea, con potere esecutivo e legislativo;
- Corte di Giustizia, con potere giurisdizionale;
- Corte dei Conti, con potere di controllo sull'attendibilità del budget e sulla legalità delle relative transazioni;
- Consiglio d'Europa che ha il compito di fornire impulso ai problemi che riguardano l'integrazione europea.

Tra le organizzazioni che fanno capo al Consiglio d'Europa c'è anche la Farmacopea Europea.

¹⁴ Cfr., Direttiva n. 65 del Consiglio del 26 gennaio 1965 (< <https://publications.europa.eu/it/publication-detail/-/publication/a761f2b9-d398-4fc5-a2fe-f1f7bebdb9b4> >).

¹⁵ Decreto legislativo n. 178 del 29 maggio 1991 (< http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=1991-06-15&atto.codiceRedazionale=091G0214&elenco30giorni=false >).

¹⁶ Cfr., Direttiva n. 318 del 20 maggio 1975, relativa al riavvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti le norme e i protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di sperimentazione delle specialità medicinali (< <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/845d1ac1-0b12-4d7f-8cbc-821ae51a6b2d/language-it> >).

¹⁷ Cfr., Direttiva n. 319 del 20 maggio 1975 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX%3A31975L0319> >).

¹⁸ Cfr., Regolamento (CE) n. 726 del 31 marzo del 2004 del Parlamento europeo e del Consiglio che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX%3A32004R0726> >).

¹⁹ Direttiva n. 83 del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=IT> >).

²⁰ Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006 (< <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2006/06/21/006G0237/sg> >).

²¹ Art. 6, c. 1 del Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

La Direttiva n. 83 del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 si applica ai medicinali per uso umano prodotti industrialmente e destinati a essere immessi in commercio negli Stati membri. Non si applica invece a:

- medicinali preparati in farmacia in base a una prescrizione medica destinata a un determinato paziente (formule magistrali);
- medicinali preparati in farmacia in base alle indicazioni di una farmacopea e destinati a essere forniti direttamente ai pazienti che si servono in tale farmacia (formule officinali);
- medicinali destinati agli esperimenti di ricerca e sviluppo;
- prodotti intermedi destinati a ulteriore trasformazione da parte di un fabbricante autorizzato;
- radionuclidi utilizzati in forma sigillata;
- sangue intero, plasma, emoplasti di origine umana.

La Direttiva n. 63 della Commissione del 25 giugno 2003²², che modifica la Direttiva n. 83 del 6 novembre 2001, definisce i requisiti di legge per ciascuna delle sezioni tecniche del dossier e per categorie diverse di prodotti, quali prodotti di sintesi, biologici, derivati del plasma, prodotti di combinazione fissa, radiofarmaceutici, vaccini, prodotti omeopatici, prodotti vegetali tradizionali e farmaci orfani. Come obbligo legale, i dati di fabbricazione e controllo devono essere conformi alle GMP, gli studi tossicologici alle GLP e gli studi clinici alle GCP.

La legislazione farmaceutica europea, per i prodotti umani e veterinari, è raccolta nei 10 volumi di Eudralex²³. Il processo di armonizzazione è culminato con la creazione dell’EMA (*European Medicines Agency*), l’Agenzia Regolatoria Europea, istituita nel 1995, Regolamento n. 2309 del Consiglio del 22 luglio 1993²⁴, sostituito poi dal già citato Regolamento n. 726 del 2004.

2.5 LE LINEE GUIDA E INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH)

Oltre agli strumenti normativi riportati al paragrafo precedente, è necessario sottolineare l’attività dell’*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), che riunisce le autorità regolatorie di Europa, Giappone e USA e dell’Industria farmaceutica per discutere gli aspetti scientifici e tecnici della registrazione dei farmaci. La missione dell’ICH è di raggiungere una maggiore armonizzazione a livello mondiale per garantire che i farmaci siano sviluppati e registrati rispettando criteri di sicurezza, efficacia e alta qualità. Pertanto, in termini più specifici, gli obiettivi perseguiti dall’ICH sono i seguenti:

- Fornire raccomandazioni per facilitare l’interpretazione, l’applicazione delle linee guida tecniche e dei requisiti per la registrazione dei prodotti farmaceutici e il mantenimento di tali registrazioni;
- Mantenere un forum per un dialogo costruttivo su questioni scientifiche tra le autorità di regolamentazione e l’Industria farmaceutica;
- Contribuire alla protezione della salute pubblica nell’interesse dei pazienti da una prospettiva internazionale;
- Monitorare e aggiornare requisiti tecnici che portano a una maggiore accettazione reciproca dei dati di ricerca e sviluppo;

²² Cfr., Direttiva n. 63 della Commissione del 25 giugno 2003 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT /ALL/?uri=CELEX%3A32003L0063> >).

²³ Cfr., European Commission. 2017, *The rules governing medicinal products in the EU* in < https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex_it >.

²⁴ Regolamento n. 2309 del Consiglio del 22 luglio 1993 che stabilisce le procedure comunitarie per l’autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce un’Agenzia europea di valutazione dei medicinali (< <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/25c37b64-6cc1-4164-b1ca-e5835edf574e/language-it> >).

- Evitare future divergenze attraverso l’armonizzazione di temi selezionati necessari, come risultato dei progressi terapeutici, e dello sviluppo di nuove tecnologie per la produzione di medicinali;
- Facilitare l’adozione di nuovi approcci tecnici di ricerca e sviluppo che aggiornino o sostituiscano le pratiche correnti;
- Incoraggiare l’attuazione e l’integrazione di standard comuni attraverso diffusione di informazioni e formazione riguardo le linee guida e il loro utilizzo;
- Sviluppare una politica per il dizionario medico ICH per la terminologia delle attività regolamentari (MedDRA), al fine di garantirne la diffusione come dizionario standardizzato, facilitando la condivisione delle informazioni normative a livello internazionale.

L’ICH ha definito inoltre delle linee guida, rilevanti sia per lo sviluppo, sia per la costruzione, il formato e il contenuto del dossier di registrazione, il *Common Technical Document* (CTD). Questo formato è obbligatorio in Europa dal luglio 2003 e si applica a ogni domanda di registrazione. Il CTD è obbligatorio anche in Giappone, Canada e Svizzera. Gli Stati Uniti d’America, invece, non lo hanno reso obbligatorio, ma fortemente raccomandato e, di fatto, costituisce il formato usato da tutta l’industria farmaceutica statunitense. È significativo sottolineare che i Paesi che non partecipano al processo CTD utilizzano comunque tali linee guida, rendendole così accettate in tutto il mondo²⁵.

2.6 IL DOSSIER DI REGISTRAZIONE: IL COMMON TECHNICAL DOCUMENT (CTD)

Il dossier di registrazione, il *Common Technical Document* (CTD), è il documento tramite il quale si chiede di dimostrare alle Agenzie regolatorie qualità, sicurezza ed efficacia di un farmaco per una determinata indicazione e per una determinata dose, in riferimento a una definita popolazione di pazienti. Suddetto documento, una volta strutturato, viene sottoposto alle autorità regolatorie al fine di ottenere la registrazione del farmaco.

I tre criteri di qualità, sicurezza ed efficacia, sono considerati in modo integrato, tenendo conto della interdipendenza dei dati e della loro attendibilità. Le conclusioni finali sulla sicurezza e sull’efficacia derivano da valutazioni globali e comportano quindi un alto livello di integrazione inter e multidisciplinare. Il formato CTD si applica a tutte le categorie di farmaci e a tutte le procedure di registrazione (nazionali, di mutuo riconoscimento, decentrate, centralizzate).

Un importante strumento per la standardizzazione dei dossier di registrazione in Europa è il *Notice to Applicants* (NtA - Avviso ai Richiedenti). Il NtA non costituisce una guida per lo sviluppo di un farmaco, ma fornisce precise indicazioni sui dati che devono essere inclusi in un dossier e sui criteri ai quali questi dati devono corrispondere.

Il formato del *Common Technical Document* si applica a tutte le categorie di farmaci ed è, come ricordato in precedenza, valido nelle regioni ICH (Europa, Giappone e Stati Uniti d’America) e in altri importanti Paesi tra cui Canada, Svizzera, Australia, con delle variazioni relative al Paese specifico (figura 1). L’ICH sta anche armonizzando monografie e metodologie generali delle varie farmacopee, come per esempio la Farmacopea Europea e quella degli USA. Si tratta di un considerevole vantaggio, che permette di evitare controlli particolari o aggiuntivi per i prodotti di riferimento.

Il CTD si compone di 5 moduli che contengono tutte le informazioni relative a qualità, sicurezza ed efficacia (figura 2):

- Il **Modulo 1** è specifico per la Regione in cui si presenta la domanda e, tecnicamente, non fa parte del contesto armonizzato poiché è legato alle strutture amministrative di ciascuna Regione. In Europa, il Modulo 1 comprende la descrizione del sistema di farmacovigilanza, il piano di gestione del rischio, una relazione sull’impatto ambientale e la situazione del prodotto rispetto alla sperimentazione pediatrica.
- Il **Modulo 2** comprende le analisi critiche e i riassunti delle tre parti tecniche. I riassunti critici

²⁵ Cfr., Cartwright A. C. 2010. *The Common Technical Document - A Global Format for Registration file*, in Cartwright A. C., Matthews B.R., *International Pharmaceutical Product Registration*, New York, Londra: Informa, pp. 1-13.

(definiti “*overviews*”) sostituiscono la “relazione dell’esperto” (*expert report*) presente nelle *Notice to Applicants*. In Europa, il suddetto modulo è composto da *High Level Summaries* che comprendono il riepilogo generale della qualità, i riepiloghi/sommari clinici e non-clinici, appositamente preparati e convalidati da un esperto specifico, la cui dichiarazione e curriculum viene inclusa nel Modulo 1. La preparazione del Modulo 2 comporta un delicato lavoro di analisi e presentazione dei dati, che condiziona largamente il successo della domanda.

- Il **Modulo 3 (quality)** riporta tutti i dati originali relativi a fabbricazione e controllo della sostanza attiva e del prodotto finito. La documentazione chimica può essere definita come lo strumento regolatorio per dimostrare la modalità con cui sono costruite e controllate identità, potenza, purezza e riproducibilità durante il processo di fabbricazione. Rappresenta l’impegno dell’azienda a seguire le metodiche e le procedure descritte nel dossier, che verranno verificate in sede di ispezione. Il mantenimento costante delle caratteristiche qualitative è particolarmente rilevante in relazione al profilo delle impurezze, la cui modifica, specialmente in senso qualitativo, può richiedere approfondimenti tossico-farmacologici o anche clinici a seconda della fase in cui è stata apportata la modifica²⁶.
- Il **Modulo 4 (pre-clinica)** comprende tutti i rapporti e, eventualmente, i lavori pubblicati che riguardano la sperimentazione biologica non-clinica, analizzati e riassunti nel Modulo 2.
- Il **Modulo 5 (clinica)** comprende rapporti e lavori relativi alla sperimentazione clinica, commentati nel Modulo 2.

LE VARIAZIONI DEL COMMON TECHNICAL DOCUMENT NELLE REGIONI ICH			
	Europa	USA	Giappone
Nuove sostanze chimiche	Si	Si	Si
Nuove sostanze biologiche	Si	Si	Si
Nuove indicazioni	Si	Si	Si
Nuove forme farmaceutiche	Si	Si	Si
Nuove modalità di somministrazione	Si	Si	Si
Generici	Si	Si	No
OTC	Si	Si	No

Figura 1 - Le variazioni del Common Technical Document nelle regioni ICH

Il CTD prevede anche informazioni regionali, specifiche per ciascuna regione: gli USA, per esempio, richiedono tre “*executed batch records*”²⁷, vale a dire i fogli di lavorazione di tre lotti, mentre l’Europa richiede informazioni speciali su ingredienti di origine biologica.

Nel luglio 2003, il CTD è diventato il formato obbligatorio per le nuove applicazioni farmaceutiche nell’UE e in Giappone e il formato di scelta fortemente raccomandato per le New Drug Application (NDA) presentate alla FDA, USA.

²⁶ European Medicines Agency (EMA). 2003. “ICH Topic M4S. Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use-Safety” (< https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/ich-m-4-s-common-technical-document-registration-pharmaceuticals-human-use-safety-step-5_en.pdf >).

²⁷ Gli “*executed batch records*” sono verbali di produzione che devono essere preparati per ogni intermedio e formulazione. Devono includere informazioni complete relative alla produzione e al controllo di ciascun lotto (cfr., Patel K.T., Chotai N.P. 2011. “Documentation and Records: Harmonized GMP Requirements”. *Journal of young pharmacists*. Apr-Jun; 3 (2): pp. 138-150).

Attualmente, l’EMA richiede che il dossier di registrazione venga presentato in forma elettronica, strutturato secondo uno speciale software noto come e-CTD, che consente *hyper-links* e la navigazione all’interno del documento.

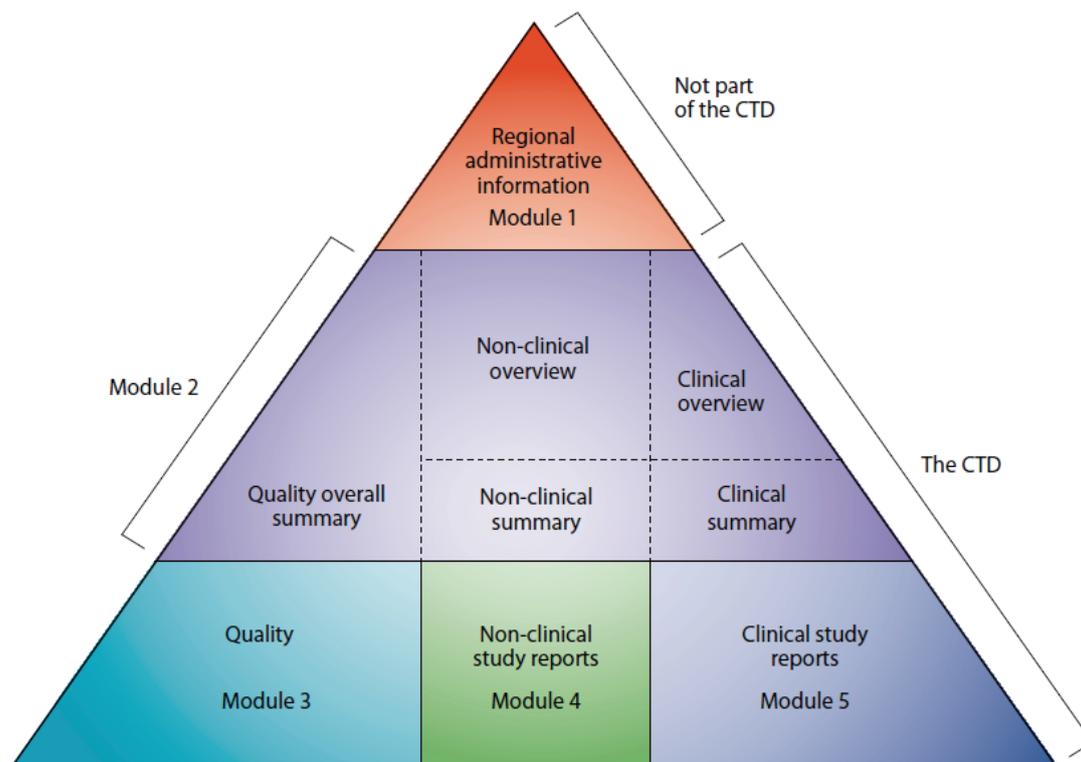


Figura 2 - Struttura del Common Technical Document

2.7 LE AUTORITÀ REGOLATORIE NAZIONALI

In ogni Paese esistono strutture deputate al controllo e alla sorveglianza dei farmaci, responsabili della valutazione e gestione delle procedure nazionali, delle procedure di Mutuo Riconoscimento e Decentrate, della farmacovigilanza, delle ispezioni e delle attività connesse con l’applicazione delle leggi nazionali. Collaborano inoltre con l’Agenzia europea fornendo *expertise* scientifica e servizi a livello comunitario.

L’Agenzia regolatoria italiana AIFA, oltre a tutte le competenze tecniche per la valutazione e controllo dei farmaci, informazione, valutazione scientifica delle procedure comunitarie e rapporti con l’EMA, è dotata di potere decisionale per quanto riguarda i prezzi e i rimborsi. L’Agenzia italiana si occupa anche della valutazione del rischio/beneficio e della relativa correlazione costo/efficacia per definire il reale valore del farmaco in termini di salute prodotta. Inoltre, le Autorità Nazionali Competenti (NCA) responsabili della regolamentazione dei medicinali per uso umano nell’UE coordinano i loro lavori nel consesso dei direttori delle Agenzie per i medicinali (Heads of Medicines Agency - HMA). I direttori delle Autorità nazionali competenti operano in stretta collaborazione con l’EMA e la Commissione europea al fine di garantire una cooperazione efficiente ed efficace all’interno della rete europea di regolamentazione dei medicinali e il buon funzionamento di quest’ultima. L’HMA si riunisce quattro volte l’anno per discutere di questioni di importanza strategica per la rete, quali lo scambio di informazioni, gli sviluppi informatici e la condivisione delle migliori pratiche scientifiche, oltre che per semplificare il mutuo riconoscimento e le procedure decentralizzate²⁸.

²⁸ Cfr., European Medicines Agency (EMA). 2016. *Il sistema normativo europeo per i medicinali* (< https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_it.pdf >).

2.8 LE BASI LEGALI DELL’AIC

La base legale è determinata dalla documentazione che deve essere presentata dal richiedente a supporto della domanda dell’AIC e stabilisce l’insieme dei requisiti specifici ai quali deve attenersi sia chi presenta la domanda sia chi la valuta²⁹. A questo proposito, la normativa riferimento è la Direttiva n. 83 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001³⁰, successivamente modificata dalle Direttive CEE n. 98 del 2002, n. 24 del 2004 e n. 27 del 2004, in Italia recepite dal Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006³¹.

Nei Paesi dell’UE nessun medicinale può essere messo in commercio se non è stata rilasciata un’autorizzazione dall’autorità competente dello Stato membro o dalla Commissione Europea, sulla base di un’opinione scientifica del CHMP dell’EMA. L’UE prevede due diverse tipologie di procedure autorizzative:

- le **autorizzazioni nazionali**, rilasciate dalle autorità competenti dei singoli Stati, che riguardano i prodotti destinati a un determinato Paese;
- le **autorizzazioni comunitarie**, che prevedono il rilascio di una singola autorizzazione valida per l’intera UE o solo per alcuni Paesi dell’UE, possono avere procedure centralizzate (CP), di mutuo riconoscimento (MRP) o decentrate (DCP).

TIPOLOGIE E TEMPISTICHE DELLE PROCEDURE AUTORIZZATIVE	
TIPOLOGIA DI PROCEDURA	TEMPISTICA
Centralizzata	210 giorni (max) Accelerata 150 giorni (max)
Decentrata	210 giorni
Mutuo Riconoscimento	90 giorni
Nazionale	210 giorni

Figura 3 - Tipologie e tempistiche delle procedure autorizzative

L’AIC può essere rilasciata solamente a un titolare residente nell’UE ed è, generalmente, concessa per un periodo di cinque anni. Dopo questo lasso temporale, viene rinnovata sulla base di una rivalutazione del rischio/beneficio per poi valere a tempo indeterminato, a meno che l’autorità competente decida di rinnovarla per un ulteriore periodo di cinque anni.

Se il farmaco non viene messo in commercio per un periodo di tre anni dopo l’approvazione o viene ritirato dal mercato per lo stesso periodo, la registrazione decade (*sunset clause*), a meno che il titolare fornisca giustificazioni fondate.

L’AIC viene invece negata quando si verificano le seguenti condizioni:

- il rapporto rischio/beneficio non è considerato favorevole;
- l’efficacia terapeutica non è sufficientemente documentata;
- il medicinale non presenta la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;

²⁹ Cfr., Marra A.R., Zappalà C., *Le procedure di autorizzazione all’immissione in commercio dei medicinali per uso umano*, in Lucignani G. (a cura di). 2013. *Sperimentazione e registrazione dei radiofarmaci*, Milano: Springer p. 147 (< https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-88-470-2874-6_12.pdf >).

³⁰ Cfr., Direttiva n. 83 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=it> >).

³¹ Cfr., Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006 (< <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2006/06/21/142/so/153/sg/pdf> >).

- la documentazione e le informazioni presentate a sostegno della domanda non sono conformi ai requisiti definiti.

L’AIC non è richiesta per i radiofarmaci preparati in centri di cura autorizzati o al momento dell’uso da persone o stabilimenti autorizzati a usare tali farmaci, purché il radiofarmaco sia preparato a partire da generatori, kit o precursori ai quali sia stata rilasciata l’AIC³².

Per ottenere il rilascio dell’AIC, il richiedente dell’immissione in commercio deve presentare una domanda seguendo lo standard ICH. Questa domanda, dal primo gennaio 2010, deve essere presentata in formato elettronico, e-CTD. La “base legale” determina il tipo di domanda ovvero di documentazione che il richiedente deve presentare a supporto della domanda di AIC. Infatti, per ogni tipologia di procedura, la domanda di autorizzazione – ossia il dossier da presentare per richiedere l’approvazione di un farmaco – deve essere preparata sulla base di criteri diversi a seconda del prodotto di cui si chiede l’approvazione. In termini più specifici, le domande si suddividono in:

- a) domande complete;**
- b) domande semplificate.**

a) DOMANDE COMPLETE

Le domande complete comprendono la presentazione all’AIC di tutti i dati previsti dalle tre sezioni tecniche del dossier (modulo 3, 4 e 5) e riguardanti fabbricazione e controllo, sicurezza ed efficacia, e presentano tre possibili casi.

- domande che riportano tutti i dati originali di ricerca e sviluppo, secondo l’art. 8 della Direttiva CE n. 83 del parlamento europeo e del consiglio del 6 novembre 2001 e sono generalmente riferite a nuovi composti (NCE, New Chemical Entities);
- domande bibliografiche, per composti noti in cui i rapporti originali farmaco-tossicologici e clinici vengono sostituiti da lavori di letteratura. Queste domande rispondono ai requisiti dell’art. 10 Direttiva CE n. 83 del Parlamento europeo e del consiglio del 6 novembre 2001, relativo ai prodotti di uso consolidato;
- domande miste, in cui i dati di letteratura vengono integrati con sperimentazioni originali.

b) DOMANDE SEMPLIFICATE

Per ciò che concerne i **medicinali generici**, il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche se può dimostrare che il medicinale sia un generico di un farmaco di riferimento autorizzato da almeno otto anni in Italia o nella Comunità europea. Un medicinale con la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica, nonché una bioequivalenza, del medicinale di riferimento, dimostrata con studi appropriati di biodisponibilità.

Sebbene la procedura di richiesta AIC possa iniziare dopo otto anni dall’immissione in commercio del medicinale di riferimento, un generico non può essere commercializzato finché non sono trascorsi almeno dieci anni dall’autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento.

Il periodo di dieci anni è esteso a un massimo di undici anni se durante i primi otto anni di tale decennio il titolare dell’AIC ottiene un’autorizzazione per una o più nuove indicazioni terapeutiche.

Applicazioni ibride

Se il medicinale non rientra nella definizione di medicinale generico, o se non è possibile dimostrare la bioequivalenza con studi di biodisponibilità, oppure in caso di cambiamenti della o delle sostanze attive, delle indicazioni terapeutiche, del dosaggio, della forma farmaceutica o della via di somministrazione rispetto a quelli del medicinale di riferimento, il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche appropriate.

³² Cfr., art. 7, art. 9 e Parte III dell’Allegato I, del Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006 (< <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2006/06/21/006G0237/sg> >).

Domande bibliografiche di AIC

Il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche, se può dimostrare che le sostanze attive del medicinale sono di impiego medico ben consolidato nella Comunità Europea da almeno dieci anni e presentano una riconosciuta efficacia e un livello accettabile di sicurezza. In tale caso i risultati degli studi preclinici e clinici sono sostituiti dai dati ottenuti dalla letteratura scientifica appropriata.

Due casi particolari si riferiscono alle **associazioni fisse** e ai **farmaci biologici/biotecnologici**.

- I farmaci con **associazioni fisse** si riferiscono a quei medicinali contenenti sostanze attive presenti nella composizione di medicinali autorizzati, ma non ancora utilizzati in associazione a fini terapeutici, sono presentati i risultati delle nuove prove precliniche e delle nuove sperimentazioni cliniche relative all'associazione³³.
- I **farmaci biologici/biotecnologici**, a causa della loro complessità strutturale, non possono essere ricondotti al concetto di medicinale generico, valido per le piccole molecole di sintesi, per le quali si accetta che l'equivalenza terapeutica sia dimostrabile con la "paragonabilità" dei livelli ematici rispetto a un prodotto di riferimento approvato. Nel caso di prodotti biologici/biotech si applica il concetto di biosimilarità rispetto a un prodotto di riferimento autorizzato³⁴. La biosimilarità tuttavia deve essere dimostrata attraverso appropriate sperimentazioni non cliniche e cliniche. Inoltre, anche i plasmaderivati e i vaccini sono oggetto di guidelines ad hoc.

A questo proposito, l'EMA sta conducendo un progetto pilota di consulenza scientifica per supportare lo sviluppo di nuovi farmaci biosimilari (*Tailored scientific advice pilot on biosimilars*³⁵). Tale progetto si rivolge a tutti i tipi di biosimilari e si propone di perfezionare, sulla base di una revisione dei dati qualitativi, analitici e funzionali già disponibili, le procedure di AIC di questi farmaci³⁶.

Registrazioni semplificate per prodotti omeopatici e vegetali tradizionali

Esistono anche procedure di registrazione semplificate per prodotti omeopatici e per prodotti vegetali tradizionali.

I **prodotti omeopatici** devono soddisfare i seguenti criteri:

- via di somministrazione orale o esterna;
- assenza di indicazioni terapeutiche sull'etichettatura o tra le informazioni di qualunque tipo relative al medicinale;
- grado di diluizione tale da garantire l'innocuità del prodotto, vale a dire non più di una parte per 10.000 di tintura madre o più di 1/100 della più piccola dose eventualmente utilizzata in allopatia per una sostanza attiva la cui presenza comporti l'obbligo di ricetta medica.

Per i medicinali omeopatici presentati con procedura semplificata, il formato del dossier deve essere conforme al CTD, a eccezione dei dati contenuti nel modulo 5 che è sostituito dalla "giustificazione dell'uso omeopatico". I medicinali omeopatici, invece, seguono procedura ordinaria se:

- presentano indicazioni terapeutiche;
- sono privi di grado di diluizione sicuro;
- posseggono vie di somministrazione diverse dalla via orale o esterna³⁷.

³³ Cfr., art. 12, c. 6 del Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

³⁴ Cfr., Regolamento (CE) n. 726 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 (< https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_it.pdf >). In Italia, questo aspetto è stato recepito con l'art. 10, c. 7, del Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

³⁵ Cfr., EMA. 2016. *Tailored scientific advice to support step-by-step development of new biosimilars* < <https://www.ema.europa.eu/en/news/tailored-scientific-advice-support-step-step-development-new-biosimilars> >.

³⁶ Cfr., EMA. 2018. *Tailored scientific advice pilot on biosimilars* < <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance#tailored-scientific-advice-pilot-on-biosimilars-section> >.

³⁷ Cfr., art. 16, 17 e 18, del Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

Per i prodotti che contengano materiali di origine biologica si richiede una valutazione del rischio di infettività³⁸.

I **farmaci vegetali tradizionali**, destinati a essere utilizzati senza controllo medico, possono essere somministrati per via orale o per uso esterno. Si deve dimostrare che il prodotto non è nocivo nelle condizioni d’uso e che l’efficacia risulta verosimile in base all’impiego di lunga durata. Occorre, dunque, provare che il prodotto sia stato utilizzato per almeno trent’anni, di cui almeno quindici nell’UE. La durata di impiego deve essere comprovata da documentazione bibliografica o certificazione di un esperto. Non è necessario che il prodotto sia stato autorizzato. Non è richiesto presentare i risultati delle prove precliniche e cliniche delle sperimentazioni, ma occorre una rassegna bibliografica dei dati inerenti alla sicurezza e una relazione dell’esperto. Inoltre, è stato stilato un elenco di sostanze vegetali e preparati vegetali da utilizzare nei farmaci vegetali tradizionali³⁹. Se il farmaco vegetale tradizionale di cui si chiede l’approvazione è basato su di una sostanza compresa nell’elenco, non occorrono documentazione bibliografica né relazioni di esperti. La qualità, invece, deve essere documentata, come per qualunque altro farmaco. L’etichetta e il foglio illustrativo devono recare l’avvertenza che l’efficacia è fondata sull’impiego tradizionale e che il paziente deve consultare il medico in caso di persistenza dei sintomi o insorgenza di reazioni avverse non riportate nel foglio illustrativo.

CTD	COMPLETO	GENERICI	BIOSIMILARI	IBRIDA	USO MEDICO BEN NOTO	ASSOCIAZIONI FISSE
MODULO 1	Informazioni amministrative	Informazioni amministrative	Informazioni amministrative	Informazioni amministrative	Informazioni amministrative	Informazioni amministrative
MODULO 2	Riassunti	Riassunti	Riassunti	Riassunti	Riassunti	Riassunti
MODULO 3	Informazioni farmaceutiche	Informazioni farmaceutiche	Informazioni farmaceutiche	Informazioni farmaceutiche	Informazioni farmaceutiche	Informazioni farmaceutiche
MODULO 4	Studi preclinici	Bioequivalenza	Esercizio di comparabilità	Valutato caso per caso	Bibliografico	Studi preclinici solo sull’associazione
MODULO 5	Studi preclinici	Bioequivalenza	Esercizio di comparabilità	Valutato caso per caso	Bibliografico	Studi clinici solo sull’associazione
FONTI NORMATIVE	Art. 8 (1) Dir. Eur. n. 83 del 2001	Art. 10 (1) Dir. Eur. n. 83 del 2001	Art. 10 (4) Dir. Eur. n. 83 del 2001	Art. 10 (3) Dir. Eur. n. 83 del 2001	Art. 10a Dir. Eur. n. 83 del 2001	Art. 10b Dir. Eur. n. 83 del 2001

Figura 4 - Schema riassuntivo sulle tipologie di domanda per ottenere il rilascio dell’AIC

2.9 LE PROCEDURE DI REGISTRAZIONE

Nell’UE sono in vigore le seguenti procedure di registrazione:

- a) **Procedura nazionale;**
- b) **Procedura di mutuo riconoscimento (MRP);**
- c) **Procedura decentrata (DCP);**
- d) **Procedura centralizzata (CP).**

³⁸ Cfr., Heads of Medicines Agencies (HMA). 2016. *Points to Consider on Safety of Homeopathic Medicinal Products from Biological Origin*, in < https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/HMPWG/2016_05_HMPWG_PtC_Biological.pdf >.

³⁹ Cfr., < https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Herbal >. Si veda anche Part. 10 del Codice Comunitario e l’art. 25 del Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

a) PROCEDURA NAZIONALE

Le domande per la procedura nazionale sono accettate per i nuovi prodotti purché non obbligatoriamente soggetti a procedura centralizzata – come previsto dall’allegato del Regolamento n. 726 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 – o a prodotti già registrati o in corso di esame in uno Stato dell’UE.

Le domande per la procedura nazionale devono rispettare gli stessi requisiti tecnici delle procedure comunitarie, la cui normativa di riferimento è la Direttiva n. 83 del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001.

In Italia, quest’ultima direttiva è recepita con il Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006. La durata della procedura a partire dal *check* amministrativo è di 210 giorni e, nel caso di rilascio di AIC, si conclude con la determina di autorizzazione e la pubblicazione sul sito AIFA degli stampati. Ottenuta l’AIC, il titolare informa l’autorità riguardo la data di effettiva commercializzazione.

Su richiesta dell’autorità competente, in particolare nell’ambito della farmacovigilanza, il titolare dell’AIC fornisce a tale autorità tutti i dati relativi ai volumi di vendita del medicinale e qualsiasi dato in suo possesso relativo al volume delle prescrizioni.

b) PROCEDURA DI MUTUO RICONOSCIMENTO (MRP)

La Direttiva n. 83 CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001⁴⁰ costituisce la base legale che ha introdotto la procedura definita di “mutuo riconoscimento” (MRP) per l’autorizzazione dei medicinali a uso umano, basata sul principio del riconoscimento reciproco delle autorizzazioni nazionali. L’obiettivo di questa procedura è consentire l’uniformità delle autorizzazioni nazionali di immissione in commercio ed evitare doppie valutazioni. La MRP introduce, inoltre, la possibilità di ricorrere alla Comunità Europea (procedura di arbitrato) in caso di disaccordo tra Stati membri.

La MRP, dunque, è fondata sul principio del riconoscimento della valutazione tecnica di un dossier, effettuata in uno Stato dell’UE da parte delle autorità competenti di altri Stati dell’UE, salvo non venga identificato un potenziale grave rischio per la salute pubblica. Il rischio per la salute pubblica può essere riferito a qualità, sicurezza o efficacia, ma non può essere messo in relazione a politiche o culture nazionali.

La MRP consente a un titolare che ha un’AIC legalmente valida di un prodotto presso uno Stato dell’UE di richiedere ad altri Stati dell’UE di riconoscere tale AIC.

Non possono accedere alla MRP:

- i prodotti che ricadono negli scopi della Procedura Centralizzata;
- i prodotti ritirati dalla Procedura Centralizzata, e che abbiano avuto un’opinione negativa del CHMP (se tuttavia il dossier viene completato con nuovi dati, allora si considera che la domanda sia basata su di un nuovo dossier).

Lo Stato dell’UE che ha condotto la valutazione iniziale e ha rilasciato l’AIC, viene definito Stato Membro di Riferimento (RMS, *Reference Member State*), mentre quelli ai quali si intende estendere l’approvazione vengono definiti Stati Membri Interessati (CMS, *Concerned Member States*). La procedura ha una durata massima di novanta giorni dopo i quali, nel caso si concluda positivamente, si attiva una procedura nazionale di trenta giorni per il rilascio dell’AIC e la traduzione degli stampati.

Nel caso uno o più Stati membri sollevino obiezioni al riconoscimento per motivi di rischio potenzialmente grave per la salute pubblica, l’iter, che ha durata massima di sessanta giorni, continua con l’arbitraggio del gruppo di coordinamento (CMD(h))⁴¹. Questo gruppo di coordinamento, composto da rappresentanti degli Stati membri, con sede presso l’EMA, ha il compito di facilitare il dialogo tra gli Stati membri, fornire un forum per la discussione di eventuali opinioni divergenti e cercare di individuare possibili soluzioni. Se anche dopo questo periodo non si raggiungerà un accordo, la procedura sarà presentata al Comitato scientifico dell’EMA (CHMP) per un arbitrato⁴².

⁴⁰ Cfr., Direttiva n. 83 (CE) del Parlamento Europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=it> >).

⁴¹ Cfr., art. 29 c. 4, della Direttiva europea n. 83 del 6 novembre 2001.

⁴² Cfr., *ibidem*.

Il RMS, che è stato responsabile della prima valutazione tecnica, deve preparare e far circolare un rapporto di valutazione (*Assessment Report*) ai CMS. Gli Stati interessati non devono effettuare una completa valutazione del dossier, ma dichiarare se concordano sul rapporto di valutazione del RMS e sul Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, cioè la scheda tecnica concordata con l'Autorità Competente, che riassume proprietà e modi di impiego del prodotto. Eventuali aggiornamenti del dossier dovranno essere stati preventivamente approvati da tutti i CMS coinvolti nella prima procedura. È generalmente consigliabile coinvolgere fin dall'inizio tutti i CMS dove si intende commercializzare il prodotto, in quanto ogni nuova procedura espone il prodotto a obiezioni diverse da parte dei CMS aggiuntivi.

Qualora uno Stato membro riceva una domanda di AIC e verifichi che il prodotto è già stato approvato o è in corso di valutazione in un altro Stato membro, rifiuterà la domanda e potrà iniziare una procedura di mutuo riconoscimento. Questa eventualità tuttavia può verificarsi molto difficilmente poiché nella domanda di AIC è necessario descrivere la situazione regolatoria del prodotto nell'UE, oltre che nei Paesi terzi. Occorre, però, a questo proposito, precisare che consociate o ditte appartenenti allo stesso gruppo verranno considerate come un'unica organizzazione.

c) PROCEDURA DECENTRATA (DCP)

La procedura decentrata segue lo stesso principio (e anche la stessa terminologia) della MRP, vale a dire il riconoscimento da parte di altri Stati Membri della valutazione tecnica fatta da uno di essi, ma è applicabile ai farmaci che non hanno ancora ottenuto un'AIC nell'UE. Se un richiedente intende presentare una domanda per un prodotto in più di uno Stato Membro e non ha mai ricevuto una AIC per questo prodotto nell'UE, può scegliere un RMS e presentare lo stesso dossier a tutti i CMS in cui intende commercializzare il prodotto.

La procedura si suddivide in due fasi di valutazione. La prima fase ha una durata di centoventi giorni e corrisponde alla fase nazionale di esame. L'RMS dovrà preparare entro settanta giorni dal ricevimento della domanda, una bozza di rapporto di valutazione, una proposta di sommario delle caratteristiche del prodotto, di foglio illustrativo e di etichettatura. In seguito alla visione dei documenti, i CMS invieranno i propri commenti al RMS, che preparerà una lista di domande da sottoporre all'*applicant* entro il centovesimo giorno (primo *clock stop*).

La seconda fase di valutazione corrisponde a quella analoga della MRP e deve essere conclusa entro novanta giorni. La durata totale della procedura decentrata è, pertanto, di duecentodieci giorni, ossia il periodo di tempo fissato per l'esame tecnico del dossier nelle procedure sia nazionali, sia comunitarie. A differenza della MRP, durante la prima fase di valutazione è possibile sospendere la procedura per il tempo necessario al richiedente per rispondere a domande e obiezioni del RMS. Il periodo di sospensione verrà concordato con il richiedente, ma non dovrà superare i tre mesi, a meno di fondate giustificazioni.

La seconda fase della procedura segue gli stessi meccanismi della MRP. In particolare, nel caso uno o più Stati membri sollevino obiezioni al riconoscimento dell'AIC per motivi di rischio potenzialmente grave per la salute pubblica, l'iter continua con l'arbitraggio del gruppo di coordinamento (CMDh) e se, anche dopo questo periodo, non si raggiungerà un accordo, la procedura sarà presentata al Comitato

L'arbitraggio dell'EMA

Se entro i novanta giorni, e nonostante gli interventi del CMDh, le divergenze tra i CMS persistono, i punti di disaccordo vengono riferiti all'EMA, accompagnati da motivazioni dettagliate. A questo punto la procedura si trasforma praticamente in una Procedura Centralizzata: alla discussione, infatti, partecipano tutti i membri del CHMP, sulla base della cui opinione scientifica la Commissione Europea prenderà una decisione indirizzata a tutti gli Stati Membri. Se la decisione è favorevole al prodotto, gli Stati che avevano sollevato obiezioni dovranno riconoscere la registrazione. Se la decisione è sfavorevole, tutte le domande di registrazione non ancora concluse dovranno essere ritirate e dovranno anche essere ritirate le AIC già rilasciate per il prodotto, oltre che nel RMS, anche negli Stati non coinvolti nella procedura. Gli Stati membri nei quali il prodotto sia stato già autorizzato dovranno intervenire entro 30 giorni dalla decisione della Commissione, e gli Stati in cui la domanda non sia stata presentata dovranno tener conto della decisione qualora una domanda venga successivamente inoltrata⁴³.

⁴³ Cfr., *ibidem*.

scientifico dell'EMA (CHMP) per un arbitrato, come per la procedura MRP⁴⁴.

d) PROCEDURA CENTRALIZZATA (CP)

La procedura centralizzata è gestita direttamente dall'EMA, a cui il richiedente deve inviare il dossier di registrazione. Lo scopo primario di questa procedura è definire percorsi armonizzati validi per tutti i Paesi dell'UE relativi alle categorie di medicinali riportate nell'allegato del Regolamento n. 726 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004. A questo proposito, secondo l'art. 13, c. 1, di questa norma «l'AIC rilasciata ai sensi del presente regolamento è valida in tutta la Comunità europea. Essa conferisce, in ogni Stato membro, gli stessi diritti e obblighi derivanti da un'AIC rilasciata da tale Stato membro»⁴⁵.

Le categorie farmacologiche interessate, presenti nell'allegato di questo Regolamento, sono le seguenti:

- 1) Medicinali derivati da procedimenti biotecnologici, quali
 - tecnologie da DNA ricombinante;
 - espressione controllata di geni portatori di codici per proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti, comprese cellule trasformate di mammiferi;
 - metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali.
- 2) Medicinali veterinari destinati principalmente a essere utilizzati come stimolatori per migliorare la crescita o la produttività degli animali trattati.
- 3) Medicinali per uso umano contenenti una nuova sostanza attiva non autorizzata nell'UE, aventi come indicazione terapeutica il trattamento di una delle seguenti malattie
 - sindrome da immunodeficienza acquisita;
 - cancro;
 - disordini neurodegenerativi;
 - diabete;
 - malattie autoimmuni e altre disfunzioni immunitarie (in vigore dal 20 maggio 2008);
 - malattie virali (in vigore dal 20 maggio 2008).
- 4) Medicinali designati come orfani, ai sensi del Regolamento n. 141 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999⁴⁶;
- 5) Medicinali per terapie avanzate, quali definiti all'art. 2 del Regolamento n. 1394 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007⁴⁷.

Inoltre, secondo il Regolamento europeo n. 726 del 2004 possono accedere alla procedura centralizzata anche altri farmaci, se il richiedente dimostra che si tratti di una nuova sostanza attiva oppure che il medicinale costituisca una significativa innovazione terapeutica, scientifica o tecnica e il rilascio di un'autorizzazione centralizzata sia dunque nell'interesse dei pazienti a livello comunitario.

Possono, infine, accedere a questa procedura anche medicinali che, benché non innovativi, risultino utili per la società o per i pazienti (come taluni medicinali cedibili senza ricetta medica). Tale opzione può essere estesa ai medicinali generici autorizzati dall'UE, qualora sia preservata l'armonizzazione acquisita all'atto della valutazione del medicinale di riferimento, nonché i risultati di quest'ultima.

In una procedura centralizzata, a differenza della MRP, si richiede che il medicamento venga utilizzato con lo stesso nome commerciale in tutta l'UE. Tuttavia, siccome è molto difficile che questa condizione si verifichi per diversi motivi, quali preesistenza di problemi linguistici e fonetici, è ammesso un secondo nome commerciale, purché se ne fornisca adeguata giustificazione. La Commissione Europea ha insistito su questo requisito con la motivazione di evitare frazionamenti del mercato e favorire la libera

⁴⁴ Cfr., *ibidem*.

⁴⁵ Art. 13, c. 1 del Regolamento n. 726 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004.

⁴⁶ Cfr., Regolamento n. 141 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX%3A32000R0141> >).

⁴⁷ Cfr., Regolamento n. 1394 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007, sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della Direttiva n. 83 del 6 novembre 2001 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=it> >) e del Regolamento n. 726 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/it/TXT/?uri=CELEX:32007R1394> >).

circolazione. Uno speciale gruppo satellite del CHMP è stato creato appositamente (*Name Review Group*), che, in collaborazione con gli Stati membri e l’OMS, si occupa dell’accettabilità del marchio proposto, il quale non deve convogliare messaggi promozionali o fuorvianti: il gruppo non interferisce peraltro con gli aspetti riguardanti la proprietà intellettuale.

La procedura centralizzata si suddivide in diverse fasi:

- **attività preliminari**, in cui il richiedente ha l’opportunità di discutere con l’EMA di aspetti regolatori e scientifici sei o sette mesi prima dell’inoltro della domanda. Nella fase preliminare si decide, inoltre, se è il caso di procedere con una registrazione accelerata;
- **presentazione e validazione del dossier**, che avviene secondo una data preliminarmente concordata con l’EMA e collegata al programma di riunioni del CHMP;
- **valutazione scientifica**, che deve essere completata entro 210 giorni, all’interno dei quali non rientra il tempo impiegato dal richiedente a rispondere alle domande del CHMP. Per prodotti di eccezionale interesse terapeutico, la valutazione, su istanza del richiedente, può essere effettuata in modalità accelerata, in 150 giorni;
- **processo decisionale di rilascio di AIC** da parte della Commissione Europea;
- **attività post autorizzazione**.

È importante sottolineare che l’intenzione, da parte di un richiedente, di presentare una domanda centralizzata deve essere manifestata all’EMA almeno sette mesi prima della presentazione della stessa, con una previsione realistica della data in cui la domanda sarà effettivamente presentata. Questa lettera di “intenti” dovrà essere accompagnata da dettagliate informazioni sul prodotto, una bozza del “sommario delle caratteristiche del prodotto”, un indice del contenuto della domanda. Queste informazioni permetteranno all’EMA di valutare l’eleggibilità del prodotto alla procedura, di fissare un incontro con il richiedente e di nominare i team per la procedura. L’EMA costituisce un *product team* diretto da un team leader, responsabile per gli aspetti procedurali della domanda e per gli scambi con il richiedente. Il suo ruolo non è solo amministrativo ma anche scientifico e partecipa a tutte le fasi di valutazione e alle discussioni con il richiedente. Il *Product Team Leader* (PTL) verifica anche l’assenza di conflitti di interesse dei vari *assessor*.

Il CHMP designa uno dei suoi membri come relatore (*rapporteur*) e un altro come co-relatore (*co-rapporteur*). Il relatore e il co-relatore individuano i loro team di valutazione scegliendoli nella lista degli esperti europei accreditati. Contestualmente, il PRAC individuerà un relatore e un co-relatore della procedura. I relatori e i loro esperti non possono avere interessi finanziari con l’azienda richiedente, in quanto ciò potrebbe pregiudicare la loro imparzialità.

Qualora il prodotto risulti eleggibile, la procedura andrà avanti fino al cosiddetto “day 0”, vale a dire il giorno in cui il richiedente presenterà il dossier. Durante l’esame del dossier, l’EMA può decidere che sia necessario condurre ispezioni GMP, GLP o GCP, o far analizzare campioni, il cui costo sarà ovviamente a carico del richiedente. Il *rapporteur* e il co-*rapporteur* preparano ciascuno un rapporto di valutazione (*assessment report*), che verranno sottoposti a *peer review* nel contesto dei sistemi di *quality assurance* del CHMP.

Al “giorno 80” della procedura il relatore e il co-relatore invieranno all’EMA, al CHMP e al richiedente i rapporti preliminari di valutazione. Entro il “giorno 87”, il PRAC farà circolare la bozza del *Risk Management Plan* e al “giorno 120” verrà inviata la lista di domande (LoQ), prodotta dagli esperti dei comitati, a cui il richiedente deve rispondere entro un tempo massimo di sei mesi (*clock stop*).

La lista consiste di *Major Objections* e *Other concerns*, la cui mancata risoluzione potrebbe precludere il rilascio dell’autorizzazione. La procedura riprenderà al “giorno 121” in corrispondenza della ricezione delle risposte da parte del richiedente. Dopo discussione nel CHMP e possibile audizione (*oral explanation*) con il richiedente, si arriverà al “giorno 210” quando sarà presentato un unico rapporto di valutazione che costituirà la base del parere scientifico del CHMP. Qualora il parere scientifico sia favorevole, il richiedente dovrà provvedere a far tradurre il “Riassunto delle caratteristiche del prodotto” e l’etichettatura nelle lingue dei Paesi dell’UE.

Il parere CHMP positivo o negativo sarà reso pubblico. Ogni medicinale autorizzato con procedura centralizzata viene iscritto nel registro comunitario dei medicinali (*Community Register of Medicinal Products*) con l’attribuzione di un numero AIC comunitario. Inoltre, sulla base del rapporto di valutazione, l’EMA preparerà un *European Public Assessment Report* (EPAR) per singolo prodotto, che comprende la motivazione del parere favorevole al rilascio dell’autorizzazione e una sezione relativa ai requisiti per la presentazione (etichettatura, confezionamento) dal quale verranno eliminate le informazioni commercialmente confidenziali. Tutti gli EPAR sono disponibili sul sito dell’EMA. Se il richiedente dovesse ritirare la domanda di AIC presentata all’Agenzia prima che sulla stessa sia stato reso un parere, è tenuto a comunicare i motivi della decisione.

2.10 EMA: PARERE SCIENTIFICO E ASSISTENZA AL PROTOCOLLO

Il parere scientifico, noto come Scientific Advice, è rilasciato, su richiesta scritta, dall’autorità nazionali e dall’EMA. Tale parere può definirsi di “natura prospettica”⁴⁸ poiché si concentra sulle strategie di sviluppo piuttosto che sulla pre-valutazione dei dati a supporto di un’AIC. Del resto, il parere scientifico non è vincolante né per l’autorità, né per il richiedente in quanto dal momento in cui viene rilasciato al momento in cui viene valutato il dossier di registrazione possono trascorrere anni e può essere modificato lo stato dell’arte. Questa consulenza aiuta quindi a garantire che vengano eseguiti test e studi appropriati al fine di ridurre o evitare obiezioni durante la valutazione di una domanda di AIC. Queste obiezioni, infatti, possono ritardare in modo significativo la commercializzazione di un prodotto e, in alcuni casi, indurre perfino il rifiuto dell’AIC. Lo Scientific Advice può essere presentato in parallelo con la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti d’America (Parallel Scientific Advice) ed è regolamentato da linee guida specifiche⁴⁹.

L’assistenza al protocollo è, invece, una forma speciale di consulenza scientifica disponibile per lo sviluppo di medicinali orfani designati per le malattie rare che può essere richiesta sia prima della presentazione di una domanda di AIC, sia durante la fase successiva all’autorizzazione⁵⁰. L’EMA incoraggia particolarmente le richieste di consulenze per i protocolli PASS (Post Authorisation Safety Studies). La procedura da seguire è simile a quella del parere scientifico, e le domande possono riferirsi allo sviluppo non-clinico e clinico di un prodotto destinato al trattamento di malattie rare, alla dimostrazione di superiorità su prodotti esistenti per la stessa indicazione, o alla dimostrazione di un significativo beneficio terapeutico.

2.11 IL PROCESSO DECISIONALE

L’opinione scientifica dell’EMA può essere trasformata in una decisione legalmente vincolante, pubblicata dalla Commissione Europea nella Gazzetta Ufficiale della Comunità Europea. La Commissione, che prepara una bozza di decisione, è assistita dal Comitato permanente (*Standing Committee*), composto da rappresentanti degli Stati membri, a cui vengono inviati i documenti. Se il Comitato Permanente identifica problemi non discussi nell’opinione scientifica, la Commissione richiede all’EMA una nuova opinione.

La Commissione Europea è responsabile della decisione e può, in casi eccezionali, dissentire dal parere del CHMP. In questo caso, si sottopone la procedura al Comitato Permanente, il quale esprime un parere per iscritto che viene fatto circolare agli Stati membri, che avranno ventidue giorni per concordare o dissentire. Se la Commissione ritiene che le osservazioni scritte presentate da uno Stato membro sollevino importanti questioni nuove di natura scientifica o tecnica non trattate nel parere dell’agenzia, il presidente sospende la procedura e rinvia la domanda all’agenzia per un supplemento d’esame.

⁴⁸ Cfr., *ibidem*.

⁴⁹ Cfr., EMA. 2019. *Scientific advice and protocol assistance*, in < <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance> >.

⁵⁰ Cfr., *ibidem*.

Nel caso in cui il parere scientifico del CHMP sia sfavorevole al prodotto, il richiedente può fare ricorso entro sessanta giorni dalla ricezione del parere, presentando rielaborazioni dei dati già inviati, ma non nuovi studi. Il CHMP riesaminerà la richiesta entro ulteriori sessanta giorni ed esprimerà un parere finale.

2.12 LE AUTORIZZAZIONI SPECIALI

L'AIC può essere concessa in circostanze eccezionali quando riguarda prodotti di particolare interesse terapeutico per il quale il richiedente, per motivi obiettivi e verificabili, non è in grado di produrre dati completi. Questa condizione può verificarsi nel caso di patologie estremamente rare o quando sia contrario ai principi dell'etica medica raccogliere un'informazione completa.

Con l'obiettivo di anticipare l'accesso dei pazienti a farmaci utili per patologie croniche e potenzialmente pericolose per la vita o per patologie rare, sono previsti particolari iter autorizzativi, adattivi e/o accelerati.

L'autorizzazione condizionata (*conditional approval*), descritta nel Regolamento n. 507 della Commissione del 29 marzo 2006⁵¹, si applica nei seguenti casi:

- per farmaci rivolti a patologie gravemente disabilitanti o potenzialmente letali;
- per farmaci orfani;
- per farmaci da utilizzare in situazioni di emergenza.

Ulteriori requisiti sono:

- che il richiedente sia in grado di fornire i dati clinici completi;
- che il farmaco sia rivolto a soddisfare *unmet medical need*;
- che il beneficio per la salute pubblica della disponibilità immediata sul mercato del medicinale in questione superi il rischio insito nel fatto che sono necessari dati aggiuntivi.

È basata generalmente su dati clinici non completi purché al momento del rilascio dell'autorizzazione il rapporto beneficio/rischio sia considerato positivo. Il richiedente si impegna a presentare i dati finali completi entro un periodo concordato con l'autorità regolatoria. Inoltre, deve essere tenuto a completare gli studi in corso o a condurre nuovi studi post autorizzativi di sicurezza (PASS) o di efficacia (PAES), al fine di confermare che il rapporto beneficio/rischio resti positivo. Questa registrazione ha una durata annuale e può essere rinnovata annualmente fino al completamento degli studi programmati.

Un'autorizzazione può anche essere concessa in circostanze eccezionali (*under exceptional condition*), come previsto dall'art. 14(8) del Regolamento n. 726 (CE) del 2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004⁵², per prodotti di particolare interesse terapeutico, qualora, per motivi obiettivi e verificabili, il richiedente non sia in grado di produrre dati completi. Questa condizione può verificarsi nel caso di patologie estremamente rare o quando sia contrario ai principi dell'etica medica raccogliere un'informazione completa.

A differenza dell'autorizzazione condizionata, l'autorizzazione concessa in circostanze eccezionali può rimanere tale indefinitamente, sebbene soggetta al riesame annuale della persistenza delle condizioni che la giustificano.

In figura 5⁵³, sono riportati i principali strumenti messi in atto a livello europeo al fine di consentire un accesso al farmaco quanto più rapido possibile assicurandone, allo stesso tempo, il controllo dei profili di sicurezza.

⁵¹ Cfr., Regolamento (CE) n. 507 della Commissione del 29 marzo 2006 relativo all'AIC condizionata dei medicinali per uso umano che rientrano nel campo d'applicazione del Regolamento (CE) n. 726 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R0507&from=DE> >).

⁵² Cfr., art. 18, Regolamento n. 726 (CE) del 2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0726&from=IT> >).

⁵³ L'immagine presente nella figura 5 è tratta dal seguente indirizzo Internet < <https://innovacio.ogyei.gov.hu/en/ema-tools-and-resources> >.

Early access tools: Overview

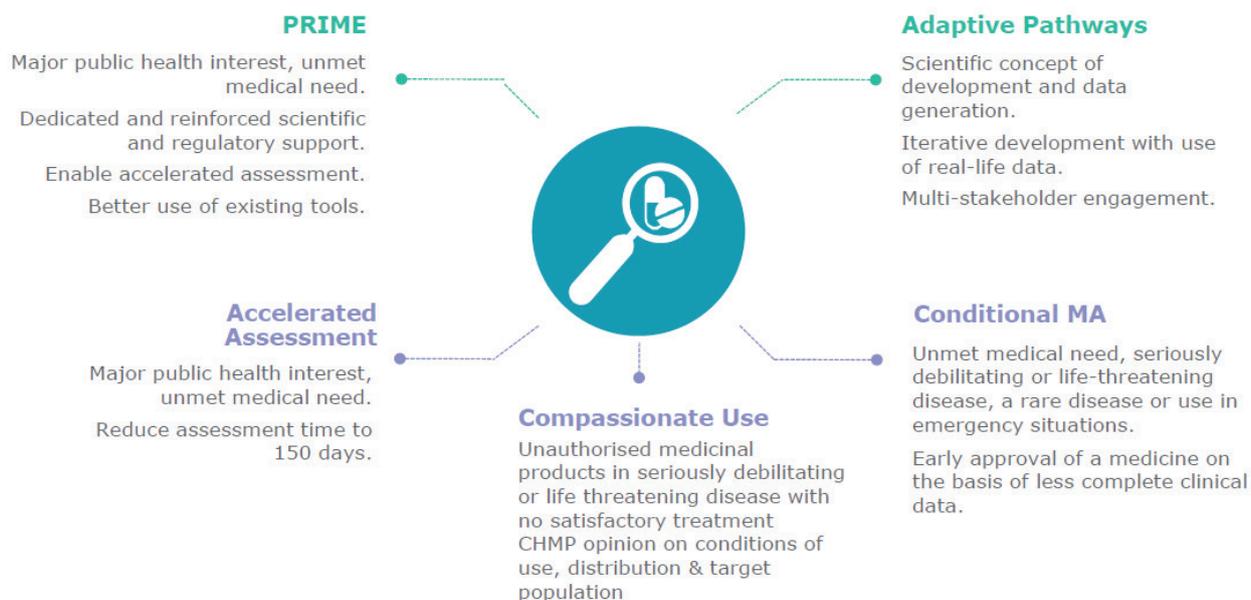


Figura 5 - Principali strumenti a livello europeo per l’accesso semplificato ai farmaci

2.13 IL PROGRAMMA PRIME (PRIORITY MEDICINES) E L’ADAPTIVE PATHWAY

Il programma “PRIME: *PRI*ority *ME*dicines” è uno schema lanciato dall’EMA per rafforzare il sostegno allo sviluppo di farmaci che mirano a soddisfare un *unmet medical need*. Questo schema volontario si basa su una maggiore interazione, attraverso un dialogo stabile e diretto, con le aziende produttrici, per ottimizzare i piani di sviluppo e accelerare la valutazione, in modo che questi farmaci possano raggiungere i pazienti precocemente.

L’obiettivo è ottimizzare la produzione di dati affidabili sui benefici e sui rischi di un farmaco e consentire una valutazione accelerata delle applicazioni dei farmaci. Ciò aiuterà i pazienti a beneficiare il prima possibile di terapie che potrebbero migliorare significativamente la loro qualità di vita.

Il PRIME si basa sul quadro normativo esistente e sugli strumenti già disponibili quali lo “scientific advice” e la “valutazione accelerata”. Ciò significa che i prodotti che hanno beneficiato di un PRIME possono aspettarsi di essere idonei per una valutazione accelerata (150 giorni) al momento della domanda di AIC. Una volta che un farmaco candidato è stato selezionato per il PRIME, l’Agenzia potrà:

- nominare un relatore del CHMP o del CAT nel caso di una terapia avanzata per fornire un sostegno continuo e contribuire a sviluppare conoscenze in vista di una domanda di AIC;
- organizzare un incontro iniziale con il relatore del CHMP/CAT e un gruppo multidisciplinare di esperti, affinché forniscano orientamenti sul piano generale di sviluppo e sulla strategia di regolamentazione.

L’*adaptive pathway* si avvale del quadro normativo vigente nell’UE per i farmaci. I percorsi adattivi si basano su tre principi:

- approvazione per fasi, a partire da una popolazione ristretta di pazienti che si espande poi a popolazioni più ampie di pazienti;
- conferma del rapporto rischio-beneficio di un prodotto, in seguito a un’approvazione condizionata basata su dati precoci (utilizzando *endpoint* surrogati) considerati predittivi di importanti esiti clinici;
- raccolta di prove attraverso l’uso nella vita reale per integrare i dati della sperimentazione clinica;
- coinvolgimento precoce dei pazienti e degli organismi di valutazione della tecnologia sanitaria nelle discussioni sullo sviluppo di un medicinale.

Le attività includono “*scientific advice*”, uso compassionevole, approvazione condizionata, registri dei pazienti e altri strumenti di farmacovigilanza che consentono la raccolta di dati reali e lo sviluppo del piano di gestione del rischio per ciascun medicinale⁵⁴.

Rispetto all’approccio di licenza tradizionale, dunque, l’*adaptive pathway* è un processo incrementale per cui l’AIC di un nuovo prodotto, il suo prezzo e le condizioni di rimborsabilità possono essere ridiscussi nel tempo sulla base di nuove evidenze. In questo modo il processo di accesso al mercato avviene secondo un *adaptive framework* (figura 6) per cui già durante la fase finale dello sviluppo clinico del medicinale, sulla base delle prime evidenze sperimentali di sicurezza e di efficacia, l’azienda può ricevere un’AIC condizionata (*initial licencing*) per un sottogruppo di pazienti. Contestualmente, l’azienda concorda un protocollo di sviluppo delle evidenze di “*effectiveness clinica*”, vale a dire dati di efficacia raccolti nella pratica reale (*real world evidence*), volte a modificare (ampliare o ridurre) nel tempo le indicazioni e quindi definire un’AIC completa (*full licencing*). In figura 6 è presente una rappresentazione grafica comparativa tra il numero e la distribuzione di soggetti coinvolti in studi clinici (pre e post-autorizzativi) e il *time-to-market* di un nuovo farmaco secondo l’approccio di licenza tradizionale (a) e l’approccio adattativo (b)⁵⁵.

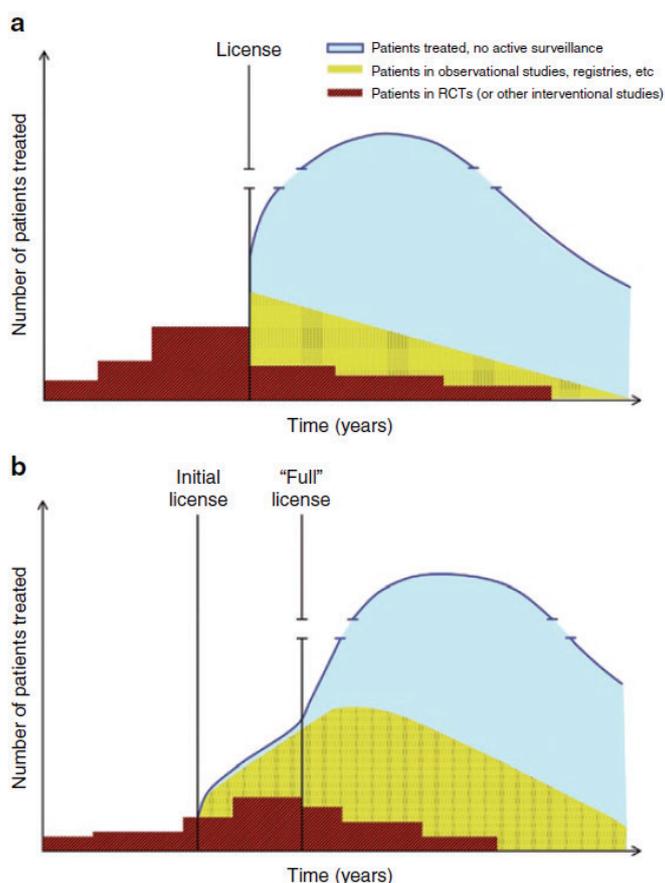


Figura 6 - Adaptive framework⁵⁶

⁵⁴ Cfr., European Medicines Agency (EMA). 2018. *PRIME: PRiority MEdicines* (< <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines> >). A tal riguardo, l’EMA ha promosso un progetto pilota tra il marzo 2014 e l’agosto 2016 per esplorare le implicazioni pratiche del concetto dei percorsi adattativi con farmaci in fase di sviluppo. L’EMA ha ricevuto sessantadue domande e selezionato diciotto proposte per incontri faccia a faccia. Alla fine del progetto, l’EMA ha pubblicato un rapporto finale dal titolo *Final report on the adaptive pathways pilot* (cfr., *ibidem*).

⁵⁵ Regulatory Affairs, Market Access ed Education (TEMAS). *Adaptive Pathways: quale impatto per il Market Access aziendale* (< <http://www.temasis.it/temas/it/news/primo-piano/list/313/adaptive-pathways-qual-e-impatto-per-il-market-access-aziendale> >). La figura 6 è tratta dalla medesima fonte.

⁵⁶ Eichler H.G., Oye K., Baird L.G., Abadie E., Brown J., Drum C.L., Ferguson J., Garner S., Honig P., Hukkelhoven M., Lim J.C., Lim R., Lumpkin M.M., Neil G., O’Rourke B., Pezalla E., Shoda D., Seyfert-Margolis V., Sigal E.V., Sobotka J., Tan D., Unger T.F., Hirsch G. 2012. “Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval”. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 91 (3): pp. 426-437. Nello specifico, questa immagine è a p. 432 del saggio appena citato.

2.14 L’USO COMPASSIONEVOLE

L’uso compassionevole⁵⁷ è una modalità di trattamento che consente l’uso di un medicinale non autorizzato. In condizioni rigorose, i prodotti in via di sviluppo possono essere resi disponibili a gruppi di pazienti che hanno una malattia senza terapie autorizzate e che non partecipano a studi clinici⁵⁸.

L’EMA fornisce raccomandazioni attraverso il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP), benché tali raccomandazioni non costituiscano un quadro giuridico vero e proprio. I programmi relativi all’uso compassionevole sono coordinati e attuati dagli Stati membri, che stabiliscono le proprie regole e procedure. Le autorità nazionali competenti possono tuttavia chiedere all’EMA un parere su come amministrare, distribuire e utilizzare determinati medicinali per uso compassionevole. A questo proposito, il Parlamento europeo con l’art. 83 del Regolamento 726 del 31 marzo 2004 ha voluto perseguire le seguenti finalità:

- facilitare e migliorare l’accesso ai programmi di uso compassionevole da parte dei pazienti nell’UE;
- favorire un approccio comune per quanto riguarda le condizioni d’uso, le condizioni di distribuzione e i pazienti destinati all’uso compassionevole di nuovi farmaci non autorizzati;
- aumentare la trasparenza tra gli Stati membri in termini di disponibilità del trattamento⁵⁹.

In Italia, l’uso compassionevole è regolamentato dal Decreto ministeriale n. 203 dell’8 maggio 2003⁶⁰ e dal Decreto del Ministero della Salute del 7 settembre 2017⁶¹, che appunto disciplinano l’uso terapeutico dei medicinali sottoposti a sperimentazione clinica.

La richiesta di uso compassionevole è presentata al Comitato Etico «dal medico responsabile del singolo paziente non trattato da studi clinici», oppure «da più medici operanti in diversi centri o da gruppi collaborativi multicentrici», oppure «dal medico o da gruppi collaborativi per pazienti»⁶², i quali indicano il paziente candidato e il protocollo d’uso e acquisiscono il consenso informato dal paziente. Insieme alla richiesta⁶³, viene allegata la dichiarazione della ditta produttrice a fornire il farmaco e il parere espresso dal Comitato Etico.

Il Comitato Etico trasmette digitalmente all’AIFA il proprio parere, corredato dalla relativa documentazione, entro tre giorni dall’adozione del parere stesso, per attività di monitoraggio sui diversi usi nominali e programmi di uso compassionevole attivati sul territorio⁶⁴. Inoltre, l’AIFA, ove ne ravvisi la necessità per la tutela della salute pubblica, può intervenire in modo restrittivo e sospendere o vietare l’impiego del medicinale prescelto⁶⁵.

Il farmaco deve essere prodotto in accordo alle GMP e alla normativa nazionale. In caso di malattie rare o tumori rari, per i medicinali intesi per uso compassionevole, devono essere disponibili studi clinici sperimentali almeno di fase I, già conclusi e che abbiano documentato l’attività e la sicurezza del medicinale, a una determinata dose e schedula di somministrazione, in indicazioni anche diverse da quella per la quale si richiede l’uso compassionevole⁶⁶.

⁵⁷ L’espressione “uso compassionevole”, con il Decreto del Ministero della salute del 7 settembre 2017 è stata rimodulata con la nuova dizione di “uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica” (cfr., art. 1, c. a, del Decreto del Ministero della salute del 7 settembre 2017, < <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/11/02/17A07305/SG> >).

⁵⁸ Cfr., EMA. 2019. *Compassionate use*, in < <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use> >.

⁵⁹ Cfr., art. 83 del Regolamento n. 726 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0726&from=IT> >).

⁶⁰ Cfr., Decreto ministeriale n. 203 dell’8 maggio 2003, riguardo l’uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (< <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2003/08/05/003G0228/sg> >).

⁶¹ Cfr., Decreto del Ministero della Salute del 7 settembre 2017 riguardo l’uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (< <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/11/02/17A07305/SG> >).

⁶² Art. 3, c. 1 c. 2, Decreto del Ministero della Salute del 7 settembre 2017.

⁶³ Sulle specifiche inerenti a tale richiesta si veda l’art. 4, c. 1 del Decreto del Ministero della Salute del 7 settembre 2017.

⁶⁴ Cfr., art. 4 c. 3, del Decreto del Ministero della Salute del 7 settembre 2017.

⁶⁵ Cfr., art. 4, c. 4, del Decreto del Ministero della Salute del 7 settembre 2017.

⁶⁶ Cfr., § 5.6 e 5.11 di questo libro.

2.15 LE AUTORIZZAZIONI IN AMBITO PEDIATRICO

I problemi derivanti dall’assenza di prodotti medicinali adeguatamente studiati per la popolazione pediatrica⁶⁷ possono essere molteplici. Tali problemi includono un’inadeguata informazione sul dosaggio, l’aumento dei rischi di reazioni avverse inclusa la morte, l’inefficacia del trattamento, l’impossibilità di usufruire di trattamenti innovativi, inadeguate formulazioni e vie di somministrazione, nonché uso di formulazioni magistrali o officinali per trattare il bambino.

La popolazione pediatrica deve poter accedere a prodotti di alta qualità, sicuri ed efficaci, in analogia a quanto accade per la popolazione adulta. In considerazione del fatto che la maggior parte dei farmaci sono autorizzati e studiati per la popolazione adulta, si è resa necessaria l’attuazione di una normativa europea dedicata alla pediatria, vale a dire il Regolamento n. 1901 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006⁶⁸.

Gli obiettivi di questa norma sono:

- Aumentare la ricerca etica di alta qualità per farmaci pediatrici evitando studi non necessari e duplicazioni;
- Aumentare la disponibilità di medicinali autorizzati per la pediatria;
- Aumentare le informazioni sui farmaci a uso pediatrico.

Il nuovo Regolamento prevede che tutte le nuove molecole e quelle già coperte da brevetto o da certificato di protezione complementare debbano, al momento della presentazione del dossier di AIC o quello relativo alle variazioni (per esempio, rinnovi ed estensioni), essere accompagnate da tutti i dati delle sperimentazioni condotte su popolazioni o sottopopolazioni pediatriche in linea con un piano di indagine pediatrica, il *Paediatric Investigation Plan* (PIP), autorizzato da un apposito Comitato Pediatrico (PDCO) dell’EMA⁶⁹.

Il Piano di Indagine Pediatrica è un programma di ricerca e sviluppo finalizzato ad assicurare che vengano prodotti dati di qualità, sicurezza ed efficacia necessari a determinare le condizioni secondo le quali un medicinale può essere utilizzato per il trattamento della popolazione pediatrica.

Il PIP, in particolare, deve riportare:

- il calendario degli studi proposti;
- la strategia generale per lo sviluppo clinico;
- la descrizione del protocollo di ciascun studio;
- la strategia per la qualità, gli aspetti non clinici e clinici.

Il PIP deve inoltre descrivere le misure volte ad adattare la formulazione in modo da rendere l’impiego del medicinale accettabile per le diverse sottopopolazioni pediatriche. L’approvazione del piano è soggetta a specifica procedura e può essere modificata, ove necessario, previa valutazione del PDCO. Esistono patologie che non interessano il campo pediatrico, per esempio il morbo di Parkinson, per le quali è

⁶⁷ Per “popolazione pediatrica” si intende quella parte «della popolazione dalla nascita ai diciotto anni» (art. 2, c. 1 del Regolamento n. 1901 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901&from=IT> >)). I sottogruppi da neonati ad adolescenti sono elencati nella guideline ICH E11 (< https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/E11-R1EWG_Step4_Addendum_2017_0818.pdf >)) che con la revisione effettuata nel febbraio 2018 ha stabilito i criteri da tenere in considerazione nelle determinazioni cronologiche riferite all’età. Su tal questione si veda anche § 5.13 di questo libro.

⁶⁸ Cfr., Regolamento n. 1901 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901&from=IT> >) relativo ai medicinali per uso pediatrico che modifica il Regolamento della CE n. 1768 del 1992, la Direttiva della CE n. 20 del 2001, la Direttiva della CE n. 83 del 2001 e il Regolamento della CE n. 726 del 2004 (in particolare, gli artt. 7, 8, 36 e 40).

⁶⁹ Il PDCO è composto da esponenti delle associazioni pazienti, dai professionisti sanitari e da cinque membri del CHMP, ed è responsabile delle deroghe, dei differimenti e dei risultati clinici di efficacia e sicurezza del farmaco nella popolazione in studio (cfr., Accademia europea dei pazienti per l’innovazione terapeutica (European Patients’ Academy for Therapeutic Innovation (EUPATI)). 2016. *Farmaco pediatrico: Piano di Indagine Pediatrica* in < https://www.eupati.eu/it/sviluppo-clinico-e-studi-clinici/farmaco-pediatrico-piano-di-indagine-pediatrica/#Il_Comitato_Pediatrico_PDCO_dell8217EMA >).

possibile l’attuazione di specifica deroga alla presentazione dei dati.

Gli elenchi delle deroghe, anch’esse valutate per prodotto o classe farmaceutica dal PDCO, sono pubblicati e aggiornati sul sito internet dell’EMA. Una deroga dal PIP per prodotto o per classe terapeutica, è comunque garantita dal PDCO nei casi in cui:

- il prodotto può essere inefficace o insicuro in parte o in tutta la popolazione pediatrica;
- il prodotto non comporta un significativo beneficio terapeutico rispetto a trattamenti già esistenti.

I differimenti sono garantiti nelle circostanze in cui gli studi clinici in pediatria hanno durata maggiore rispetto a quelli realizzati per gli adulti; sarebbe dunque preferibile effettuare tali studi prima sugli adulti e poi nei bambini.

I prodotti già disponibili sul mercato per il trattamento degli adulti possono avvalersi di una nuova procedura di registrazione centralizzata, definita PUMA (*Paediatric Use Marketing Authorisation*), che comprende uno sviluppo pediatrico specifico e una formulazione appropriata. Le aziende che si avvalgono di questa possibilità beneficeranno di un periodo di protezione dei dati di dieci anni. Le aziende che presenteranno una AIC o una estensione con dati in linea con un PIP avranno un’estensione di sei mesi del certificato di protezione e, nel caso di farmaci orfani, un *market exclusivity* di dieci più due anni. È interessante sottolineare che per implementare le attività attinenti all’area pediatrica è possibile usufruire di attività di *Scientific Advice* gratuita così come di registrazione centralizzata gratuita.

Nel 2017 l’EMA ha pubblicato il report *10-year Report to the European Commission*⁷⁰ sui primi dieci anni di applicazione del Regolamento n. 1901 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006. Il report rileva un deciso miglioramento nel corso degli anni della situazione dei dati pediatrici, attestando un numero di nuovi farmaci approvati per uso pediatrico pari a 267 e a 43 nuove formulazioni tra il 2006 e il 2017. Anche gli studi in ambito pediatrico risultano essere aumentati a 80 per anno con un aumento del 25-30% di tutti gli studi registrati sul database europeo EU *Clinical Trials database* (EudraCT).

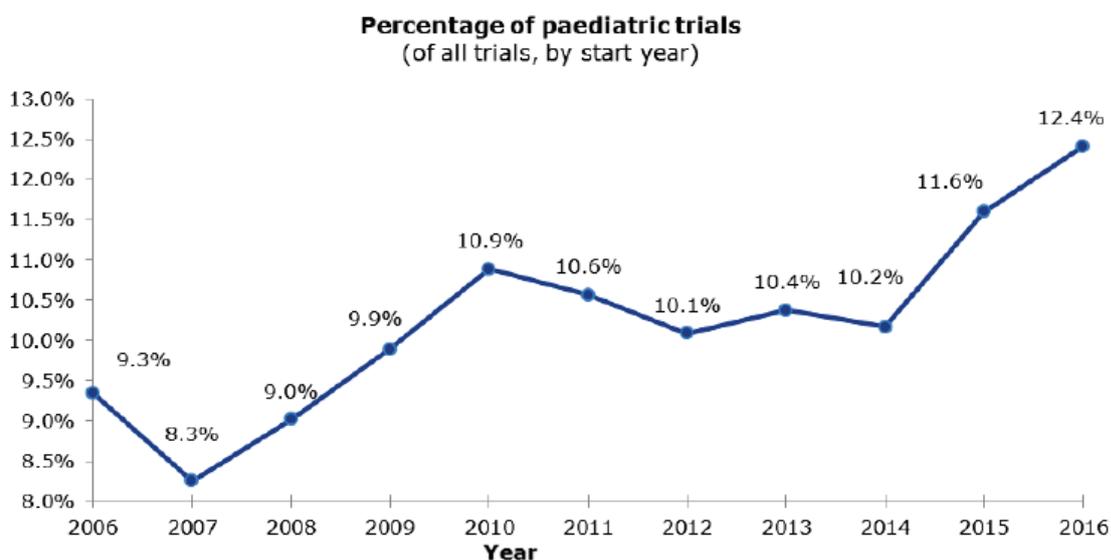


Figura 7 - Percentuale per anno degli studi clinici in età pediatrica tra il 2006 e il 2017⁷¹

Un altro aspetto significativo delle autorizzazioni di farmaci in ambito pediatrico sono le indicazioni esplicitate nelle linee guida ICH e, in particolare, nella linea guida E11 dedicata ai trial nell’ambito pediatrico.

Nelle linee guida ICH, oltre ad analizzare le tipologie di studi e le tempistiche in cui implementarli durante lo stadio di sviluppo delle molecole, vengono affrontati anche gli aspetti etici correlati all’avvio

⁷⁰ Cfr., European Medicines Agency and its Paediatric Committee. 2016. *10-year Report to the European Commission* (< https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2016_pc_report_2017/ema_10_year_report_for_consultati on.pdf >).

⁷¹ *Ibidem*, p. 6.

di sperimentazioni che arruolano pazienti pediatrici. In tal senso, assume un ruolo non secondario il riferimento al consenso informato, alle responsabilità dei comitati etici indipendenti e alle attività che limitano il *distress* nei pazienti. Inoltre, è espressamente sottolineata la necessità di includere in questi studi il minor numero possibile di pazienti pediatrici, così come di limitare l’avvio degli studi laddove non si rilevi un effettivo problema di salute pubblica. In questi casi, è possibile fare riferimento a nuovi strumenti e approcci che consentono di realizzare previsioni circa l’uso di un determinato prodotto nella popolazione pediatrica attraverso estrapolazione di dati di efficacia da studi in adulto e/o in fasce di età pediatrica superiori, di patologie e/o indicazioni analoghe e di modelli di tipo statistico/matematico come il Modeling & Simulating (M&S). In altre parole, la suddetta strategia consente di estrapolare nuovi dati a partire da quelli esistenti, ottenibili da studi bibliografici, analisi della fisiologia, patologia, farmacologia che, se ben integrati, permettono previsioni di tipo quantitativo su outcome o su sviluppi futuri del prodotto sulla popolazione pediatrica.

Harold E. Glass, E.M. Kolassa, Edmundo Muniz⁷², in un articolo del 2016, evidenziano i vantaggi dell’approccio del M&S (figura 8), enfatizzando, non solo il valore terapeutico, ma anche il valore commerciale di un nuovo farmaco (attraverso la costruzione di una migliore comprensione delle interazioni farmaco-farmaco (DDI), dosaggio per le popolazioni diverse, eccetera)⁷³.

Biosimulation Value Drivers	Minimize uncertainty	Minimize Risk	Maximize commercial potential	Reduce Cost
Optimize dosage early	*		*	
Simulate specific patient populations		*	*	
Leverage all available data to achieve TPP	*		*	*
Assess drug-drug interactions (DDI)		*	*	*
Avoid ethical issues of unnecessary trials	*	*	*	*
Deliver a more precise label	*		*	*
Support accelerated regulatory approval			*	*
Meet regulatory requirements (e.g. pediatrics)			*	*
Predict DDI without conducting trials	*	*	*	*
Minimizing legal risks		*	*	*
Eliminate the need for some clinical trials	*	*	*	*
Precise dosing for special populations	*	*	*	*
Design safer, targeted and more efficient trials	*		*	*
More informed decision making	*	*	*	*

Figura 8 - I vantaggi dell’approccio del M&S

Tutti gli studi pediatrici, anche condotti al di fuori dell’UE, verranno immessi nel database EudraCT – creato con la Direttiva n. 20 (CE) del Parlamento europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001⁷⁴, generalmente nota come direttiva per la sperimentazione clinica – e resi pubblici.

⁷² Glass H, Kolassa EM, Muniz E. 2016. “Drug development through modeling and simulation- The business case”. *Applied Clinical Trials* (< <http://www.appliedclinicaltrials.com/drug-development-through-modeling-and-simulation-business-case> >). Anche la tabella presente in figura 7 è tratta dalla medesima fonte.

⁷³ Cfr., *ibidem*.

⁷⁴ Cfr., Direttiva n. 20 CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative all’applicazione della buona pratica clinica nell’esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali a uso umano (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/ALL/?uri=CELEX%3A32001L0020> >).

2.16 I FARMACI ORFANI

I farmaci orfani sono prodotti farmaceutici destinati al trattamento di patologie rare gravi con una prevalenza di non più di 5 persone su 10.000 nell’UE⁷⁵. Si ipotizza un numero di patologie rare tra 5.000 e 8.000, di cui l’80% su base genetica.

La normativa di riferimento è il Regolamento n. 141 (CE) del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999⁷⁶, che ha anche istituito il COMP, *Committee for Orphan Products* nell’EMA. Una normativa unificata a livello Europeo si è resa infatti necessaria per prevedere specifici incentivi per le aziende che sviluppano farmaci orfani che diversamente non verrebbero studiati per assenza di interesse economico. Il Regolamento prevede la designazione di “orfano” sulla base di specifici criteri, rilasciata dalla Commissione Europea su parere del COMP. A seguito della designazione, è poi possibile l’attivazione degli incentivi destinati ai suddetti farmaci.

I criteri sui quali si basa tale designazione non riguardano solo la prevalenza della patologia ma anche la gravità, l’assenza di altri approcci o di quelli che apportano beneficio e, infine, una considerazione circa il ritorno di investimento relativa al fatto che senza incentivi la ricerca non verrebbe effettuata.

Gli incentivi previsti per chi sviluppa questo tipo di farmaci consistono:

- nell’iscrizione in un registro europeo *ad hoc*;
- dieci anni di esclusività di mercato che si estendono a dodici nel caso di farmaci per uso pediatrico;
- parere scientifico gratuito (*protocol assistance*) sullo sviluppo e preparazione del dossier;
- autorizzazione alla commercializzazione centralizzata;
- riduzione o esenzione delle tasse per le attività collegate alla registrazione (se *small o medium enterprises*);
- finanziamenti per la ricerca a livello europeo (per esempio l’E-Rare).

I farmaci orfani devono essere approvati attraverso la procedura Centralizzata. In considerazione del basso numero di pazienti affetti per ogni patologia rara risulta indispensabile una condivisione delle informazioni e dell’approccio a livello globale: per tale motivo l’EMA lavora insieme a FDA, l’autorità del Giappone e Eurordis⁷⁷ al fine di definire degli approcci condivisi. In Italia, la possibilità di accesso a farmaci senza indicazione e non registrati è regolamentato dalla Legge n. 648 del 23 dicembre 1996.

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR), presso ISS, si inserisce nella Rete Nazionale Malattie Rare svolgendo sia attività di ricerca scientifica sia di sanità pubblica tanto a livello nazionale che internazionale. A questo proposito, il Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001⁷⁸ ha istituito la Rete Nazionale per le Malattie Rare, costituita da una fitta rete di centri di diagnosi e di cura accreditati, individuati dalle Regioni per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e il trattamento delle malattie rare.

Il Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001 ha anche istituito il Registro Nazionale Malattie Rare presso ISS, con l’intento di acquisire a livello nazionale informazioni sulla diffusione delle malattie rare e della loro distribuzione sul territorio e per migliorare la conoscenza su cause e fattori di rischio a esse associate. L’elenco delle malattie rare per le quali il Servizio Sanitario Nazionale riconosce l’esenzione è definito dall’Allegato 7 del Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017⁷⁹.

⁷⁵ Cfr., art. 1, punto b) del Decreto del Ministero della Salute del 7 settembre 2017.

⁷⁶ Cfr., Regolamento n. 141 (CE) del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=IT> >).

⁷⁷ L’Eurordis (Rare Diseases Europe) è «un’alleanza non profit unica nel suo genere che raggruppa 869 associazioni di pazienti affetti da malattie rare di 71 paesi che lavorano insieme per migliorare la vita di 30 milioni di persone che in Europa vivono con una malattia rara» (<https://www.eurordis.org/it/chi-siamo>).

⁷⁸ Cfr., Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001 (< http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario;jsessionid=W17MaMRxrMno4-he4mhyhQ__ntc-as2-guri2a?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2001-07-12&atto.codiceRedazionale=001G0334&elenco30giorni=false >) che istituisce la rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell’art 5, c.1, lettera b) del Decreto legislativo n. 124 del 29 aprile 1998.

⁷⁹ Cfr., Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017 (< <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/03/18/17A02015/sg> >).

2.17 LE TERAPIE AVANZATE

I recenti progressi scientifici nel campo della biotecnologia cellulare e molecolare hanno comportato lo sviluppo di terapie avanzate, quali la terapia genica, la terapia cellulare somatica e l’ingegneria tissutale. Questo settore emergente della biomedicina offre nuove opportunità per il trattamento di malattie o disfunzioni dell’uomo.

I medicinali prodotti per terapie avanzate – vale a dire quelli atti a trattare o a prevenire malattie negli esseri umani o che siano capaci di ristabilire, correggere o modificare funzioni fisiologiche/patologiche – sono regolati dalla Direttiva n. 83 del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 che si propone di tutelare la salute pubblica, regolando le modalità di produzione, distribuzione e utilizzazione di questi farmaci.

I medicinali per terapie avanzate sono definiti dal Regolamento n. 1394 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007, nel modo seguente:

- Medicinali di terapia genica, che consistono in prodotti contenenti geni sani da somministrare al paziente al fine di ottenere un effetto terapeutico, profilattico o diagnostico;
- Medicinali di terapia cellulare somatica, che consistono in prodotti contenenti cellule o tessuti sottoposti a “sostanziale” manipolazione per lo svolgimento della specifica funzione voluta o cellule o tessuti non destinati a essere utilizzati per le stesse funzioni che svolgono nel donatore. Tali prodotti sono destinati a essere utilizzati per curare, diagnosticare o prevenire le malattie;
- Medicinali di ingegneria tissutale che consistono in prodotti contenenti cellule o tessuti sottoposti a “sostanziale” manipolazione in modo da poter essere utilizzati per riparare, rigenerare o sostituire tessuti umani⁸⁰.

È necessario poi considerare anche i medicinali di terapia avanzata combinati: questi contengono uno o più dispositivi medici come parte integrante del medicinale stesso⁸¹. Il concetto rilevante di manipolazione consiste nell’ottenere prodotti con caratteristiche biologiche, funzioni fisiologiche e proprietà strutturali pertinenti alle finalità o che non sono destinati a essere utilizzati per le stesse funzioni essenziali nel beneficiario e nel donatore.

Un medicinale per terapia avanzata (*Advanced therapy medicinal product - ATMP*) può contenere cellule o tessuti sia autologhi (provenienti dal paziente stesso) sia allogenic (provenienti da un altro essere umano). La procedura autorizzativa prevede che tutte le ATMP vengano sottoposte a procedura centralizzata, mentre l’allegato del Regolamento (CE) n. 726 del 31 marzo del 2004 stabilisce che il CHMP, nel predisporre il proprio parere da inviare alla CE, debba avvalersi anche del parere del CAT.

Il titolare di un’AIC di un medicinale per terapia avanzata deve inoltre istituire e gestire un sistema che garantisca la tracciabilità del prodotto individuale, dei materiali di partenza e delle materie prime. Tale sistema deve contenere particolari sufficienti a consentire il collegamento di ogni prodotto al paziente. Il titolare dell’AIC ha l’obbligo di conservare i dati per trent’anni dopo la data di scadenza del prodotto oppure per il periodo richiesto dalla Commissione come condizione per il Sistema.

LA PROMOZIONE SCIENTIFICA

La missione dell’EMA consiste nel promuovere l’eccellenza scientifica nella valutazione e nel controllo dei medicinali a beneficio della salute pubblica. Per tale ragione, l’EMA fornisce, in collaborazione con gli Stati membri dell’UE e con la Commissione europea, incentivi atti a stimolare lo sviluppo e a migliorare la disponibilità di nuovi farmaci innovativi. A questo proposito, l’art. 16 del Regolamento n. 1394 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007 classifica questi incentivi nel modo seguente:

- a) **Consulenza scientifica;**
- b) **Raccomandazione scientifica circa la classificazione delle terapie avanzate;**
- c) **Certificazione dei dati della qualità e dei dati non clinici.**

⁸⁰ Cfr., art. 2 punti a), b) e c) del Regolamento (CE) n. 1394 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007R1394&from=it> >).

⁸¹ Cfr., art. 2 punti d) del Regolamento (CE) n. 1394 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007.

a) CONSULENZA SCIENTIFICA

Il richiedente o il titolare dell’AIC può chiedere all’Agenzia consulenza in materia di progettazione e di attuazione della farmacovigilanza e del sistema di gestione del rischio.

b) RACCOMANDAZIONE SCIENTIFICA CIRCA LA CLASSIFICAZIONE DELLE TERAPIE AVANZATE

Il richiedente che sviluppi un prodotto basato su geni, cellule o tessuti può chiedere una raccomandazione scientifica dell’Agenzia al fine di determinare se il prodotto in questione rientri, a livello scientifico, nella definizione di medicinale per terapia avanzata. Dopo aver consultato la Commissione, l’Agenzia fornisce tale raccomandazione entro sessanta giorni dal ricevimento della richiesta. L’Agenzia pubblica la sintesi delle raccomandazioni fornite.

c) CERTIFICAZIONE DEI DATI DELLA QUALITÀ E DEI DATI NON CLINICI

Le piccole e medie imprese che sviluppino un medicinale per terapia avanzata possono trasmettere all’Agenzia, per valutazione scientifica e certificazione, tutti i dati di qualità e, se disponibili, i dati non clinici. La Commissione fissa prescrizioni per la valutazione e la certificazione di tali dati secondo la procedura di regolamentazione.

IMMUNOTERAPIA E CAR-T

Il trattamento del cancro è stato recentemente rivoluzionato da nuove terapie con l’uso di cellule T modificate con il recettore dell’antigene chimerico (CAR - *Chimeric Antigen Receptor*) nei tumori del sangue. Tali cellule CAR-T sono progettate per esprimere i recettori sintetici che reindirizzano le cellule T policlonali agli antigeni di superficie per la successiva eliminazione del tumore⁸² e usano come substrato gli stessi linfociti T del paziente prelevati tramite leucaferesi. Le cellule prelevate, attraverso alcune manipolazioni del DNA, subiscono una riprogrammazione genetica per esprimere sulla loro superficie delle sequenze sintetiche che sono in grado di riconoscere antigeni specifici sulla superficie della cellula tumorale (soprattutto il recettore CD19, ma anche CD20, CD23 ed ErbB2/HER2). La somministrazione al paziente delle cellule CAR-T modificate fa sì che esse si leghino selettivamente alle cellule tumorali, attivando i meccanismi di morte cellulare.

Recentemente Kymriah e Yescarta hanno ricevuto autorizzazione centralizzata⁸³. Kymriah è indicato per il trattamento di pazienti pediatrici e adulti (fino a venticinque anni di età) affetti da leucemia linfoblastica acuta delle cellule B refrattaria o recidivante in seconda linea o successiva e in adulti affetti da DLBCL (Linfoma diffuso a grandi cellule B) recidivato o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica⁸⁴. Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da Linfoma diffuso a grandi cellule B recidivante o refrattario e affetti da linfoma a grandi cellule B primario mediastinico dopo due o più linee di terapia sistemica⁸⁵.

2.18 MEDICINA DI PRECISIONE (PRECISION MEDICINE – MEDICINA PERSONALIZZATA)

In ambito sanitario sta emergendo il nuovo concetto di Medicina personalizzata, un approccio di trattamento e prevenzione delle malattie basato sulle differenze individuali. Tale approccio tiene conto delle variabilità genetiche e ambientali, oltre che delle caratteristiche del microbioma e dello stile di vita delle singole persone e rappresenta un punto di vista opposto rispetto al concetto per cui “tutto va bene

⁸² Newick K., O’Brien S., Moon E., Albelda S.M. 2017. “CAR T Cell Therapy for Solid Tumors”. *Annual review of medicine*. 14; 68: pp. 139-152.

⁸³ Kymriah e Yescarta, identificati come ATMP, sono stati valutati dal CHMP e dal CAT, e rappresentano i primi medicinali per terapie avanzate supportati dal PRIME. Lo schema fornisce un supporto scientifico e normativo precoce e rafforzato ai farmaci che hanno il potenziale per affrontare, in misura significativa, le esigenze mediche insoddisfatte dei pazienti (cfr., EMA. 2018. *First two CAR-T cell medicines recommended for approval in the European Union*, in < <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-two-car-t-cell-medicines-recommended-approval-european-union> >).

⁸⁴ Il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Kymriah può essere consultato in < https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_it.pdf >.

⁸⁵ Il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Yescarta può essere consultato in < https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_it.pdf >.

per tutti” (*one size fits all*), che è quello su cui si sono sviluppate, fino a ora, la medicina e l’oncologia. Gli obiettivi sono focalizzati, a breve termine, sul cancro e, a lungo termine, verso conoscenze globali applicabili a tutto l’ambito della salute e delle malattie.

Gli studi di biologia molecolare hanno evidenziato la forte variabilità esistente tra gli individui, per cui la medicina di precisione comporterà un ampliamento della tassonomia delle diverse patologie, perché terrà conto delle singole peculiarità, attraverso la maggiore accessibilità ai test genetici e all’orientamento degli ospedali verso la creazione di registri personalizzati con la storia dei pazienti.

Ma, prima che la medicina di precisione diventi una pratica di routine, occorrerà individuare strumenti capaci di rinforzare la validità clinica dei trattamenti scoperti e tener conto delle implicazioni legali, etiche e sociali, associate a un approccio terapeutico individualizzato. Sarà inoltre necessario potenziare le conoscenze del personale sanitario circa l’applicazione di queste nuove tecniche di diagnosi e di cura. Così come sarà indispensabile integrare le prospettive della popolazione nell’ottica di tale sistema di cura, informando adeguatamente pazienti e familiari sui rischi e sulle potenzialità di tali strumenti attraverso l’uso di tecnologie che consentono una sempre maggiore connettività, anche attraverso i social media e i mobile device.

Attualmente la Medicina di precisione è in una fase di affermazione e può rappresentare una opportunità interessante per la Medicina di laboratorio, poiché a condurre l’approccio terapeutico è certamente la diagnostica (Precision Diagnostics), che richiede “qualità” metodologica, comprensione corretta del rapporto tra innovazione ed “evidenze” derivanti dalla Medicina traslazionale e la nascita di nuovi ruoli per la Medicina di laboratorio come la Patologia terapeutica.

2.19 EMA E INNOVATIVITÀ

Uno degli obiettivi strategici di EMA è di garantire un rapido accesso a prodotti innovativi in campo biofarmaceutico. A questo proposito, nel 2015, l’EMA e le autorità nazionali competenti (NCA), attraverso la creazione di PRIME, hanno rafforzato la loro collaborazione per sostenere l’innovazione della medicina per accrescere il sostegno allo sviluppo di quei farmaci che mirano a un bisogno medico insoddisfatto (figura 9).

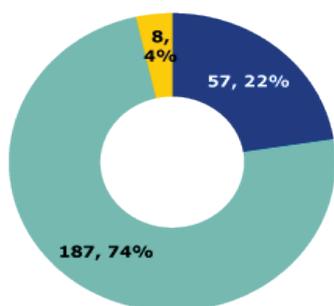
L’EMA ha istituito per tale ragione una *Task Force* sull’innovatività (ITF)⁸⁶. L’ITF è un gruppo multidisciplinare che include competenze scientifiche, normative e legali. È stato pensato per garantire un dialogo tempestivo con le imprese sugli aspetti dell’innovatività dello sviluppo dei medicinali, ma anche per affrontare tutte quelle problematiche relative alle nuove tecnologie, come per esempio per l’identificazione di competenze necessarie in settori specialistici, per la gestione di prodotti borderline o con presenza di dispositivi medici. Alcuni degli argomenti trattati dall’ITF sono la nano-medicina, i biomateriali, la farmacogenomica, la biologia sintetica, il *modelling*, la simulazione e il *mobile-health*.

L’EMA e le autorità regolatorie nazionali hanno adottato il mandato della rete UE-innovazione nell’ottobre 2016⁸⁷ con l’obiettivo di facilitare lo sviluppo di farmaci innovativi e affrontare le lacune nel sostegno normativo all’innovazione, favorendo così il dialogo con le imprese.

⁸⁶ Uno degli obiettivi strategici dell’EMA è l’adozione di metodi innovativi nello sviluppo dei farmaci. Ciò aiuta a mettere a disposizione dei pazienti farmaci innovativi sicuri ed efficaci in modo tempestivo. Al fine di garantire l’accesso ai nuovi farmaci, è essenziale che l’Europa abbia un ambiente normativo che comprenda e faciliti l’innovazione. L’ITF è stato istituito per garantire un dialogo tempestivo con i candidati sugli aspetti innovativi dello sviluppo dei farmaci (cfr., EMA. 2013. *Innovation in medicines* in < <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/innovation-medicines> >).

⁸⁷ Cfr., EMA. 2016. *Innovation in medicines* in < <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/innovation-medicines> >.

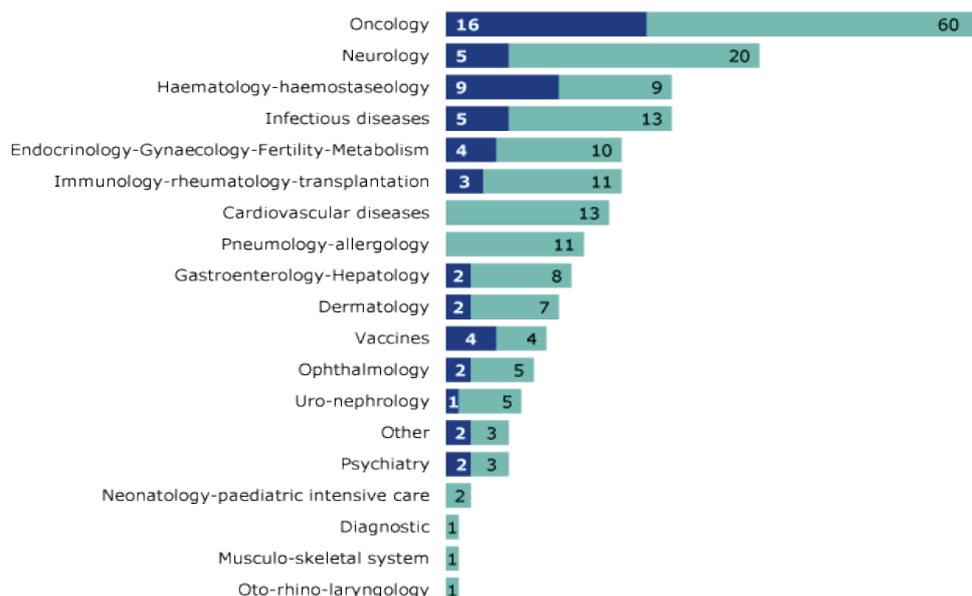
Applications and eligibility decisions



Type of applicant



Therapeutic areas



Recommendations adopted by 19 September 2019

* Out of scope applications are not included in the detailed charts.

■ Granted ■ Denied ■ Out of scope*

Figura 9 - Dati chiave sulle richieste di eleggibilità PRIME⁸⁸

2.20 AIFA E INNOVATIVITÀ

L’AIFA nel settembre 2017 ha adottato la Determina n. 1535 del 12 settembre 2017⁸⁹ che reca l’Approvazione dei criteri per la classificazione dei farmaci innovativi, la procedura di valutazione e i criteri per la permanenza del requisito dell’innovatività⁹⁰.

⁸⁸ European Medicines Agency (EMA). 2019. *PRIME: priority medicines* in < <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines> >.

⁸⁹ Determina n. 1535 del 12 settembre 2017 (< http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario;jsessionid=94R7jAkRl8vB+XTbH+cSsA__ntc-as1-guri2a?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2017-09-18&atto.codiceRedazionale=17A06376&elenco30giorni=false >) che stabilisce i criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi, ai sensi dell’art. 1, c. 402 della legge n. 232 dell’11 dicembre 2016.

⁹⁰ Cfr., AIFA. 2018. *Farmaci innovativi* in < <http://www.aifa.gov.it/content/elenco-aggiornato-farmaci-innovativi-0> >.

Per l’attribuzione del carattere di innovatività di un farmaco in relazione a una specifica indicazione è necessaria la dimostrazione di un valore terapeutico aggiunto (rispetto alle altre terapie disponibili) nel trattamento di una patologia grave (intesa come una malattia a esito potenzialmente mortale, oppure che induca ospedalizzazioni ripetute o che ponga il paziente in pericolo di vita o che causi disabilità in grado di compromettere significativamente la qualità della vita).

La valutazione dell’innovatività viene effettuata sulla base di uno specifico modello che prevede un approccio multidimensionale e tiene conto di tre elementi fondamentali:

- a) il bisogno terapeutico;
- b) il valore terapeutico aggiunto;
- c) la qualità delle prove ovvero la robustezza degli studi clinici.

a) BISOGNO TERAPEUTICO

Il bisogno terapeutico è condizionato dalla disponibilità di terapie per la patologia in oggetto e indica quanto l’introduzione di una nuova terapia sia necessaria per dare risposta alle esigenze terapeutiche di una popolazione di pazienti.

b) VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO

Il valore terapeutico aggiunto è determinato dall’entità del beneficio clinico apportato dal nuovo farmaco rispetto alle alternative disponibili, se esistenti, su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.

c) QUALITÀ DELLE PROVE

La corretta valutazione del potenziale innovativo di un farmaco in relazione alla specifica indicazione dipende dalla qualità delle prove scientifiche, portate a supporto della richiesta. Per la valutazione di questo parametro, l’AIFA decide di adottare il metodo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)⁹¹. I possibili esiti della valutazione sono:

- riconoscimento dell’innovatività in relazione alla singola indicazione terapeutica, a cui saranno associati l’inserimento nel Fondo dei farmaci innovativi, oppure nel Fondo dei farmaci innovativi oncologici, i benefici economici previsti dall’art. 1, c. 403, della Legge n. 232 dell’11 dicembre 2016⁹² e l’inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente⁹³;
- riconoscimento dell’innovatività condizionata (o potenziale in relazione alla singola indicazione terapeutica, che comporta unicamente l’inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente⁹⁴;
- mancato riconoscimento dell’innovatività in relazione alla singola indicazione terapeutica.

Nella Determina si legge che i benefici associati al riconoscimento dell’innovatività del farmaco in relazione alla specifica indicazione abbiano la durata massima di trentasei mesi per il farmaco *first in class*, mentre eventuali *followers*, successivamente riconosciuti come innovativi in relazione alla medesima indicazione, potranno beneficiarne per il periodo residuo.

2.21 SOSPENSIONE, REVOCA, RINNOVO, ESTENSIONI, RIFIUTO E RITIRO DELL’AIC

Le Autorità sanitarie nazionali e internazionali, al fine di tutelare la salute e la sanità pubblica, si impegnano a garantire la sicurezza e la qualità di tutti i medicinali immessi in commercio. A questo proposito, il titolare di un AIC, dopo averne ottenuto il rilascio, è tenuto a prestare la massima

⁹¹ Cfr., Zhang Y., Coello P. A., Guyatt G. H., Yepes-Nuñez J. J., Akl E. A., Hazlewood G., Pardo-Hernandez H., Etxeandia-Ikobaltzeta I., Qaseem A., Williams Jr. J. W., Tugwell P., Flottorp S., Chang Y., Zhang Y., Mustafa R. A., Ximena Rojas M., Xie F., Schünemann H. J. 2018. “GRADE Series”. *Journal of Clinical Epidemiology* in < <http://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series> >.

⁹² Cfr., art. 1, c. 403, della Legge n. 232 dell’11 dicembre 2016.

⁹³ Cfr., art. 10, c. 2 del Decreto legge n. 158 del 13 settembre 2012 (< <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2012/09/13/012G0180/sg> >) convertito in Legge n. 189 dell’8 novembre 2012.

⁹⁴ Cfr., *ibidem*.

considerazione nei confronti «dei progressi scientifici e tecnici nei metodi di produzione e di controllo (...) e delle variazioni necessarie affinché il medicinale sia prodotto e controllato in base a metodi scientifici generalmente accettati»⁹⁵. Del resto, dalle verifiche a cui sono sottoposti i medicinali in commercio possono risultare variazioni del rapporto tra rischio e beneficio nell’uso del farmaco o, più semplicemente, un’efficacia minore rispetto a quella attesa. In altre occasioni, un medicinale sottoposto ai controlli può presentare la composizione qualitativa e quantitativa difforme da quella dichiarata nei documenti che accompagnano il farmaco. Per tutte queste ragioni, un farmaco, nel corso della sua vita, può andare incontro a modifiche, sospensioni, revoche, rinnovi, estensioni dell’AIC e ritiri dal commercio, azioni che in Italia sono regolamentate dal Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

La sospensione è un provvedimento amministrativo che sospende, con effetto immediato, l’Autorizzazione all’Immissione in Commercio di un medicinale, impedendone così, dal momento della sua entrata in vigore, la commercializzazione.

La revoca è un provvedimento amministrativo che comporta il definitivo ritiro dal commercio di un medicinale. Le revoche di un AIC su rinuncia del titolare riguardano l’intera autorizzazione all’immissione in commercio di un medicinale⁹⁶. Qualora il titolare intenda sopprimere una o più confezioni di un medicinale e non l’intera AIC la procedura specifica è quella della “variazione”⁹⁷. Le variazioni dell’AIC possono essere richieste dall’autorità competente oppure direttamente dal titolare dell’AIC.

Il divieto di vendita è un provvedimento amministrativo che, con effetto immediato, impedisce, dal momento della sua entrata in vigore, la vendita sul territorio nazionale di una specialità medicinale (anche se registrata con procedura centralizzata o di mutuo riconoscimento) o di prodotti medicinali non dotati di Autorizzazione all’Immissione in Commercio (per esempio prodotti galenici o prodotti magistrali). Inoltre, quando il difetto di produzione riscontrato in un farmaco è individuabile in specifici lotti, vale a dire in una o più determinate quantità del farmaco in questione, l’AIFA interviene ritirandoli in via cautelativa dal mercato.

La collaborazione di tutti gli attori coinvolti (autorità regolatorie, operatori sanitari, pazienti e aziende, produttori) è indispensabile per garantire che siano mantenute le caratteristiche fondamentali di un medicinale – qualità, sicurezza ed efficacia – a tutela della salute del paziente.

Nelle figure 10, 11, 12 e 13 che seguono sono riportate in sintesi le attuali Disposizioni legislative inerenti alle diverse condizioni in precedenza descritte.

DIRETTIVA N. 83 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO DEL 6 NOVEMBRE 2001

Articolo 112

Gli Stati membri adottano le opportune disposizioni affinché il titolare dell’autorizzazione di immissione in commercio e, se del caso, il titolare dell’autorizzazione di fabbricazione, forniscano la prova dell’avvenuta esecuzione dei controlli effettuati sul medicinale e/o sui componenti, nonché sui prodotti intermedi della fabbricazione, in base ai metodi adottati per l’autorizzazione di immissione in commercio in ottemperanza alle disposizioni dell’articolo 8, paragrafo 3, lettera h).

Articolo 116 (Sospensione e/o Revoca dell’AIC)

Le autorità competenti degli Stati membri sospendono o revocano l’autorizzazione all’immissione in commercio del medicinale, allorché risulti che il medicinale è nocivo nelle normali condizioni d’impiego, allorché l’effetto terapeutico sia assente, o allorché il medicinale non abbia la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata. L’effetto terapeutico è assente quando risulta che il medicinale non permette di ottenere risultati terapeutici. L’autorizzazione viene sospesa o revocata anche ove si riscontri che le informazioni presenti nel fascicolo a norma dell’articolo 8, dell’articolo 10, paragrafo 1, e dell’articolo 11 sono errate o non sono state modificate in conformità dell’articolo 23, o quando non sono stati eseguiti i controlli di cui all’articolo 112 e articolo 8, paragrafo 3, lettera h).

Figura 10 - Artt. 112 e 116, Direttiva n. 83 del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001

⁹⁵ Art. 34, Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

⁹⁶ Cfr., art. 38, c. 9, Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

⁹⁷ Cfr., Regolamento n. 1234 della Commissione Europea del 24 novembre 2008 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1234&from=it> >); European Commission. 2013. *Pharmaceutical legislation on notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use*, Vol. 2, Cap. 5 (< https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c_2013_2008/c_2013_2008_pdf/c_2013_2804_en.pdf >); European Commission. *Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products* (< https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/betterreg/pharmacos/classification_guideline_adopted.pdf >).

ARTT. 34, 35, 36 - DECRETO LEGISLATIVO N. 219 DEL 24 APRILE 2006**Art. 34. Obblighi del titolare dell'AIC (in vigore dal 3 maggio 2019)**

1. Dopo il rilascio dell'AIC, il titolare tiene conto dei progressi scientifici e tecnici nei metodi di produzione e di controllo di cui all' *articolo 8*, comma 3, lettere e) ed i), e introduce le variazioni necessarie affinché il medicinale sia prodotto e controllato in base a metodi scientifici generalmente accettati.
2. Le variazioni di cui al comma 1 devono essere approvate dall'AIFA.
3. Il titolare dell'autorizzazione informa immediatamente l'AIFA di ogni nuovo dato che può implicare modifiche delle informazioni o dei documenti di cui agli *articoli 8*, comma 3, e *10, 11, 12, 13 e 14* o all'articolo 32, paragrafo 5, della direttiva 2001/83/CE, o all' *allegato tecnico* sulla domanda di AIC. In particolare, all'AIFA sono comunicati immediatamente i divieti o le restrizioni imposti dalle autorità competenti di qualsiasi paese nel quale il medicinale è immesso in commercio e qualsiasi altro nuovo dato che può influenzare la valutazione dei benefici e dei rischi del medesimo.
4. Ai fini della valutazione continua del rapporto rischio/beneficio, l'AIFA può chiedere in qualsiasi momento al titolare dell'AIC di presentare dati che dimostrano che il rapporto rischio/beneficio resta favorevole.
5. Dopo il rilascio dell'autorizzazione, il titolare informa l'AIFA della data di effettiva commercializzazione del medicinale nel territorio nazionale, tenendo conto delle diverse presentazioni autorizzate.
6. In caso di interruzione, temporanea o definitiva, della commercializzazione del medicinale nel territorio nazionale, il titolare dell'AIC ne dà comunicazione all'AIFA. Detta comunicazione è effettuata non meno di quattro mesi prima dell'interruzione della commercializzazione del prodotto, fatto salvo il caso di interruzione dovuta a circostanze imprevedibili. Il termine non si applica alle sospensioni della commercializzazione connesse a motivi di sicurezza del prodotto. Il titolare dell'AIC, anche qualora i motivi dell'interruzione hanno esclusivamente natura commerciale, informa l'AIFA dei motivi di tale azione conformemente alle previsioni di cui al comma 7.
7. Quando adotta un'iniziativa diretta a ritirare il prodotto dal mercato o a sospendere la commercializzazione, per ragioni attinenti all'efficacia del medicinale o alla protezione della salute pubblica, il responsabile dell'immissione in commercio del medicinale la notifica immediatamente all'AIFA e alle competenti autorità sanitarie degli altri paesi della Comunità europea interessati; l'AIFA comunica all'EMEA l'iniziativa notificata dal responsabile dell'immissione in commercio del medicinale.
8. Il titolare dell'AIC fornisce, su richiesta dell'AIFA, in particolare nell'ambito della farmacovigilanza, tutti i dati relativi ai volumi di vendita del medicinale e qualsiasi dato in suo possesso relativo al volume delle prescrizioni.
- 8-bis. Il titolare dell'AIC è tenuto a notificare immediatamente, oltre che all'AIFA, agli altri Stati membri interessati qualsiasi sua azione volta a sospendere la commercializzazione di un medicinale, a ritirare un medicinale dal commercio, a chiedere il ritiro di un'AIC o a non chiederne il rinnovo, unitamente ai motivi di tale azione. Il titolare dell'AIC specifica in particolare se tale azione si fonda su uno dei motivi di cui all'*articolo 141*.
- 8-ter. Il titolare dell'AIC notifica l'azione ai sensi del comma 8-bis, nei casi in cui essa è effettuata in un Paese terzo e nei casi in cui tale azione si fonda su uno dei motivi di cui all' *articolo 141*.
- 8-quater. Il titolare dell'AIC notifica altresì all'EMA se l'azione di cui ai commi 8-bis o 8-ter, si fonda su uno dei motivi di cui all' *articolo 141*.

Art. 35. Modifiche delle autorizzazioni (in vigore dal 29 febbraio 2008)

1. Alle modifiche delle AIC si applicano le disposizioni del regolamento (CE) n. 1084/2003 della Commissione, del 3 giugno 2003, relativo all'esame delle modifiche dei termini di un'AIC di medicinali per uso umano o per uso veterinario rilasciata da un'autorità competente di uno Stato membro, e successive modificazioni, di seguito regolamento (CE) n. 1084/2003, anche nel caso in cui le autorizzazioni non rientrano nelle specifiche ipotesi contemplate dall'articolo 1 del predetto regolamento.
- 1-bis. In caso di valutazione positiva della variazione di tipo IA e di tipo IB, comprovata dalla mancata adozione da parte dell'AIFA di un provvedimento di rifiuto anche solo parziale, il richiedente, scaduti i termini previsti dal regolamento (CE) n. 1084/2003, dà corso alla modifica. L'AIFA conserva documentazione elettronica o cartacea della valutazione effettuata. Per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate in cui l'Italia agisce quale Stato membro di riferimento restano fermi gli obblighi di informazione alle autorità competenti interessate e al titolare previsti per le variazioni di tipo IA e IB nei casi disciplinati dagli articoli 4 e 5 del citato regolamento (CE) n. 1084/2003.

Art. 36. Provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza

1. Se il titolare di una AIC, rilasciata dall'AIFA ai sensi del presente decreto, prende misure restrittive urgenti in caso di rischio per la salute pubblica ivi comprese le modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto, ed eventualmente del foglio illustrativo, a seguito dell'acquisizione di nuovi dati attinenti alla sicurezza che incidano negativamente sul rapporto rischio-beneficio del medicinale, deve informare immediatamente l'AIFA. Se l'AIFA non solleva obiezioni entro ventiquattrore ore dal ricevimento dell'informazione, le misure restrittive urgenti si considerano approvate.
2. La misura restrittiva urgente deve essere applicata entro un periodo di tempo concordato con l'AIFA.
3. La domanda di variazione riguardante la misura restrittiva urgente deve essere presentata immediatamente, e in ogni caso entro quindici giorni dalla data di entrata in vigore della misura restrittiva, all'AIFA, per le conseguenti determinazioni.
4. Se l'AIFA impone per motivi di sicurezza provvedimenti restrittivi urgenti al titolare, il titolare è obbligato a presentare una domanda di variazione che tiene conto dei provvedimenti restrittivi imposti da parte dell'AIFA.
5. Il provvedimento restrittivo urgente deve essere applicato entro un periodo di tempo concordato con l'AIFA.
6. La domanda di variazione riguardante il provvedimento restrittivo urgente, inclusa la documentazione a sostegno della modifica, deve essere presentata immediatamente e, in ogni caso, entro quindici giorni dalla data di entrata in vigore della imposizione del provvedimento restrittivo urgente, all'AIFA per le conseguenti determinazioni.
7. Le disposizioni dei commi 4, 5 e 6 lasciano impregiudicato quanto previsto dall' *articolo 47*, commi 2 e 3.

ARTT. 37, 38, 63 - DECRETO LEGISLATIVO N. 219 DEL 24 APRILE 2006**Art. 37. Smaltimento scorte o termine per il ritiro delle confezioni a seguito di autorizzazione di modifiche.**

1. Nei casi di variazioni minori di tipo IA e IB, definite a norma del regolamento (CE) n. 1084/2003, autorizzate ai sensi dell'*articolo 35*, è concesso lo smaltimento delle scorte del medicinale oggetto di modifica salvo che l'AIFA, per motivi di salute pubblica o di trasparenza del mercato, stabilisca un termine per il ritiro dal commercio delle confezioni per le quali è intervenuta la modifica; nei casi di variazioni di tipo II, definite a norma del regolamento (CE) n. 1084/2003, autorizzate ai sensi dell'*articolo 35*, l'AIFA quando a ciò non ostano motivi di salute pubblica o di trasparenza del mercato, valutata l'eventuale richiesta dell'azienda interessata, può concedere un termine per il ritiro dal commercio delle confezioni per le quali è intervenuta la modifica. L'AIFA, sentite le associazioni dell'industria farmaceutica, adotta e rende noti criteri generali per l'applicazione delle disposizioni del presente comma.

1-bis. Nei casi di modificazioni apportate al foglietto illustrativo, l'AIFA autorizza la vendita al pubblico delle scorte, prevedendo che il cittadino scelga la modalità per il ritiro del foglietto sostitutivo conforme a quello autorizzato in formato cartaceo o analogico o mediante l'utilizzo di metodi digitali alternativi, e senza oneri per la finanza pubblica

Art. 38. Durata, rinnovo, decadenza e rinuncia dell'autorizzazione

1. Salvo il disposto dei commi 4 e 5, l'AIC ha una validità di cinque anni.

2. 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 rischio/beneficio effettuata dall'AIFA. A tal fine, il titolare dell'AIC fornisce all'AIFA, almeno sei mesi prima della data di scadenza della validità dell'autorizzazione ai sensi del comma 1, una versione aggiornata del dossier di autorizzazione del medicinale relativa a tutti gli aspetti attinenti alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia, comprensiva di tutte le variazioni apportate dopo il rilascio dell'AIC. Eventuali variazioni del dossier che si rendono necessarie per l'aggiornamento dello stesso ai fini del rinnovo, sono presentate separatamente all'ufficio competente dell'AIFA; esse sono elencate nella domanda di rinnovo.

2-bis. Nei casi in cui non venga presentata domanda di rinnovo, l'AIFA ne dà sollecita comunicazione al titolare dell'AIC e rende noto, con un comunicato pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, che il medicinale non può essere più commercializzato. Nei casi in cui, a seguito di presentazione di domanda di rinnovo, la valutazione del rapporto rischio beneficio sia risultata non favorevole, l'interessato può presentare all'AIFA, entro trenta giorni, opposizione al provvedimento di diniego; l'AIFA decide entro i successivi novanta giorni, sentito il Consiglio superiore di sanità. Se la decisione non è favorevole, l'AIFA ne dà sollecita comunicazione al titolare dell'AIC e rende noto con un comunicato pubblicato nella Gazzetta Ufficiale che il medicinale non può essere più commercializzato. Nei casi in cui la valutazione del rapporto rischio beneficio sia risultata favorevole, ma i termini dell'autorizzazione debbano essere modificati, l'AIFA adotta uno specifico provvedimento; negli altri casi l'autorizzazione è automaticamente rinnovata alla data di scadenza di validità dell'autorizzazione originaria.

3. Dopo il rinnovo, l'AIC ha validità illimitata, salvo che l'AIFA decida, per motivi giustificati connessi con la farmacovigilanza, di procedere a un ulteriore rinnovo di durata quinquennale a norma del comma 2.

4. I medicinali che al momento dell'entrata in vigore del presente decreto hanno già ottenuto uno o più rinnovi dell'AIC, presentano un'ulteriore domanda ai sensi del comma 2. Dopo tale rinnovo, se non diversamente disposto dall'AIFA, l'AIC ha validità illimitata.

5. Qualsiasi AIC di un medicinale decade se non è seguita dall'effettiva commercializzazione sul territorio nazionale entro i tre anni successivi al rilascio. Se un medicinale non è immesso in commercio sul territorio nazionale entro sessanta giorni dalla data di inizio di efficacia dell'autorizzazione rilasciata dall'AIFA, il responsabile dell'immissione in commercio è tenuto ad avvisare l'AIFA del ritardo della commercializzazione e, successivamente, dell'effettivo inizio della stessa. I dati relativi alle AIC decadute sono pubblicati nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana a cura dell'AIFA.

6. Il comma 5 si applica anche ai medicinali autorizzati anteriormente alla data di entrata in vigore del presente decreto; per essi il periodo triennale decorre dalla data predetta.

7. L'autorizzazione decade, altresì, se un medicinale, autorizzato e immesso in commercio non è più effettivamente commercializzato per tre anni consecutivi sul territorio nazionale.

8. L'AIFA, in casi eccezionali e per ragioni di salute pubblica, può esentare, con provvedimento motivato, il medicinale dalla decadenza prevista dai commi 5, 6 e 7.

9. Quando il titolare rinuncia all'autorizzazione concessagli, l'AIFA, nel disporre la revoca dell'autorizzazione può concedere, quando a ciò non ostano motivi di salute pubblica, un termine per il ritiro dal commercio del medicinale oggetto di revoca.

Art. 63. Sistema di garanzia della qualità (in vigore dal 26 maggio 2019)

1. Il produttore istituisce, attua e mantiene un efficace sistema di qualità farmaceutica, sulla base delle linee guida adottate dall'EMA, che implica l'attiva partecipazione della dirigenza e del personale a tutte le diverse attività di produzione, documentazione e controllo.

Figura 12 - artt. 37, 38 e 63, Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006

ARTT. 141, 142 - DECRETO LEGISLATIVO N. 219 DEL 24 APRILE 2006**Art. 141. Sospensione, revoca e modifica d'ufficio di una AIC**

1. L'AIC di un medicinale, rilasciata dall'AIFA, può essere revocata.
2. La revoca, che comporta il definitivo ritiro dal commercio del medicinale, è disposta quando, a motivato giudizio dell'AIFA:
 - a) il medicinale è nocivo nelle normali condizioni di impiego;
 - b) il medicinale non permette di ottenere l'effetto terapeutico o l'effetto per il quale è stato autorizzato;
 - c) il rapporto rischio/beneficio non è favorevole nelle normali condizioni d'impiego;
 - d) il medicinale non ha la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata.
3. L'autorizzazione può essere revocata anche nel caso in cui si riscontra che le informazioni presenti nel fascicolo a norma dell'*articolo 8* o degli *articoli 10, 11, 12, 13 e 14* sono errate o non sono state modificate a norma dell'*articolo 33*, o quando non sono stati eseguiti i controlli sul prodotto finito, o sui componenti e sui prodotti intermedi della produzione, in base ai metodi adottati per l'AIC, nonché nei casi in cui le sperimentazioni presentate a supporto della richiesta di AIC siano state condotte senza rispettare i principi e le linee guida delle norme di buona pratica clinica fissati dalla normativa comunitaria.
- 3-bis. Le disposizioni previste dai commi 2 e 3 si applicano anche quando la produzione del medicinale non è conforme alle informazioni fornite ai sensi dell'*articolo 8*, comma 3, lettera e), o i controlli non sono effettuati secondo i metodi descritti all'*articolo 8*, comma 3, lettera i).
4. La revoca è disposta previa contestazione dei fatti al titolare dell'AIC, il quale ha facoltà di presentare le proprie osservazioni, per iscritto o in sede di apposita audizione, entro quindici giorni dalla contestazione stessa. Il provvedimento è adottato dall'AIFA. Contro il provvedimento di revoca adottato dall'AIFA può essere proposta opposizione sulla quale l'AIFA decide, sentito il Consiglio superiore di sanità.
5. Se, nei casi previsti dal comma 2, è opportuno acquisire ulteriori elementi sulle caratteristiche del medicinale, l'AIFA sospende l'autorizzazione. La sospensione è disposta, altresì, quando le irregolarità di cui ai commi 2 e 3 risultano di lieve entità, sanabili in un congruo periodo di tempo. La sospensione comporta, comunque, il divieto di vendita per tutto il tempo della sua durata.
6. In luogo della revoca o della sospensione, l'AIFA provvede, nei casi previsti dal comma 2, a modificare l'AIC.
7. Con il provvedimento di modifica dell'AIC di cui al comma 6, l'AIFA stabilisce il termine entro il quale devono essere ritirate dal commercio le confezioni non modificate.

Art. 142. Divieto di vendita e di utilizzazione ritiro dal commercio e sequestro del medicinale**In vigore dal 26 maggio 2019**

1. L'AIFA vieta la vendita e l'utilizzazione del medicinale e dispone il ritiro dal commercio dello stesso, anche limitatamente a singoli lotti, se a giudizio motivato della stessa, ricorre una delle condizioni di cui al comma 2 dell'*articolo 141* ovvero risulta che non sono stati effettuati i controlli sul prodotto finito, o sui componenti e sui prodotti intermedi della produzione, o che non sono stati osservati gli obblighi e le condizioni imposti all'atto del rilascio dell'autorizzazione alla produzione o successivamente o che non sono stati osservati gli obblighi e le condizioni imposti all'atto del rilascio dell'AIC o all'atto dell'approvazione delle variazioni da parte dell'AIFA, o il medicinale presenta difetti di qualità potenzialmente pericolosi per la salute pubblica.
2. L'AIFA può disporre altresì il sequestro del medicinale, anche limitatamente a singoli lotti, quando sussistono elementi per ritenere che solo la sottrazione della materiale disponibilità del medicinale può assicurare una efficace tutela della salute pubblica.
3. Le disposizioni di cui ai commi 1 e 2 si estendono, per quanto applicabili, anche alle sostanze attive.

Figura 13 - Artt. 141 e 142, Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006

Capitolo Terzo

La classificazione dei medicinali e il Codice Comunitario

Enrica Menditto - Valentina Orlando - Silvia Cammarata* - Giacomo Capone* - Antonella Piscitelli -
Veronica Russo

3.1 IL CODICE COMUNITARIO PER I FARMACI A USO UMANO

Il Codice Comunitario per i farmaci a uso umano (Decreto legislativo del 24 aprile 2006¹) rappresenta il “testo unico del medicinale” e costituisce, alla stregua della Farmacopea Ufficiale (F.U.), la principale linea guida tecnico professionale per gli operatori del settore. Il Codice Comunitario raggruppa, infatti, in un unico atto, al fine di ottenere chiarezza e razionalizzazione, tutte le disposizioni in vigore e, in particolare, quelle che riguardano le seguenti codificazioni:

- le definizioni di medicinale e di sostanza; di medicinale immunologico; di medicinale omeopatico; di radiofarmaco; di medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani; di medicinale tradizionale di origine vegetale o fitoterapico tradizionale; di preparazioni vegetali; di gas medicinale;
- le procedure per l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC);
- le disposizioni speciali relative ai medicinali di origine vegetale tradizionali;
- gli obblighi del titolare dell'AIC;
- la produzione e l'importazione;
- le linee guida sulle norme di buona fabbricazione (GMP);
- le etichettature e foglietti illustrativi;
- la classificazione dei medicinali ai fini della fornitura e tipologie di ricette mediche;
- le disposizioni speciali sui medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani e sui medicinali immunologici;
- la distribuzione all'ingrosso dei medicinali;
- la pubblicità dei medicinali;
- la farmacovigilanza;
- le sanzioni;
- allegato I e II.

La legislazione comunitaria ha contribuito in misura considerevole alla realizzazione della circolazione libera e sicura dei medicinali per uso umano e all'eliminazione degli ostacoli al commercio di tali prodotti.

* Quanto riportato nel presente lavoro è opinione degli autori e non può essere inteso quale posizione di AIFA, EMA o delle loro commissioni.

¹ Cfr., Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006 (< <http://www.camera.it/parlam/leggi/deleghe/06219dl.htm> >).

Tuttavia, è risultata evidente negli ultimi anni la necessità di ravvicinare le diverse disposizioni legislative, regolamentari e amministrative nazionali dei diversi Paesi che aderiscono all'UE.

Il Codice Comunitario riunisce, dunque, le disposizioni vigenti in materia di produzione, etichettatura, classificazione, vendita, distribuzione dei medicinali per uso umano nell'UE, recependo anche quelle norme e protocolli che riguardano la ricerca e la sperimentazione clinica, nonché le procedure per l'immissione in commercio di nuovi farmaci nei Paesi membri.

Le regole sui farmaci trovano un codice unico

Il recepimento delle Direttive Comunitarie, di cui al Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006, non ha comunque regolamentato gli aspetti concernenti prezzi ed erogazione dei medicinali a carico del Servizio Sanitario Nazionale che, ovviamente, riguardano provvedimenti spettanti alle Istituzioni italiane.

Infine, è doveroso sottolineare che il Codice Comunitario riconosce un ruolo importante all'AIFA³ quale organismo di riferimento per promuovere la conoscenza e la cultura sul farmaco e la raccolta e la valutazione delle “best practices” internazionali. Questa Agenzia definisce l'unitarietà nazionale del sistema farmaceutico d'intesa con le Regioni e, in tal modo, assicura innovazione, efficienza e semplificazione delle procedure registrative, soprattutto per determinare un accesso rapido ai farmaci innovativi e ai farmaci per le malattie rare.

Il recente recepimento della Direttiva n. 27 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 Marzo 2004 ha rappresentato una grande opportunità per revisionare tutte le leggi relative al settore farmaceutico in vigore in Italia, consentendo di stabilire un “Codice Italiano dei farmaci per uso umano”. Questo processo ha inizialmente condotto ad integrare, chiarire ed eliminare ridondanze tra le leggi esistenti. Alcune disposizioni sono state meglio esplicate e rese più comprensibili, e altre sono state aggiornate e allineate agli attuali requisiti. Nonostante il formale recepimento nella legislazione italiana della direttiva non sia stato particolarmente complicato, è difficile valutare oggi quale sia il reale impatto. Quest'ultimo potrà essere evidente solo fra diversi anni. (...) Alcune disposizioni in realtà non hanno modificato in modo radicale la situazione italiana in quanto erano già, del tutto o in parte, in vigore nella legislazione nazionale. È questo il caso dei requisiti di conformità alle GMP (norme di buona pratica di fabbricazione) per i principi attivi, che sono in vigore in Italia dal 1991. Un altro esempio è la disponibilità di informazioni sui farmaci per le persone non vedenti: in Italia tutti i farmaci rimborsati dal SSN riportavano già il nome e il dosaggio in codice Braille².

3.2 DEFINIZIONI E CAMPI DI APPLICAZIONE

Il testo del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006 si suddivide in tredici titoli e centosessanta articoli⁴.

Il Titolo I si concentra sul medicinale, il quale, secondo l'art. 1, può essere definito come:

- 1) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane;
- 2) ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica.

La sostanza in questione può avere origini differenti tra cui umana (sangue umano e suoi derivati), animale (microrganismi, animali interi, parti di organi, secrezioni animali, tossine, sostanze ottenute per estrazione), vegetale (piante, parte di piante, secrezioni vegetali, sostanze ottenute per estrazione) o chimica (elementi, materie chimiche naturali e prodotti chimici di trasformazione e di sintesi), oltre i radionuclidi.

² AIFA. 2006. “Le regole sui farmaci trovano un codice unico”. *Bollettino d'informazione sui farmaci*, anno XIII n. 4 (< <http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/bif0604.pdf> >): pp. 145-146.

³ L'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) è un ente di diritto pubblico, istituito dall'art. 48, c. 2, del Decreto-legge n. 269 del 30 settembre 2003, successivamente convertito nella Legge n. 326 del 24 novembre 2003 (< <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2003/11/25/274/so/181/sg/pdf> >).

⁴ Cfr., Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006 (< <http://www.camera.it/parlam/leggi/deleghe/06219dl.htm> >).

Ogni medicinale si compone di una sostanza attiva e di eccipienti. La prima è una qualsiasi sostanza o miscela di sostanze destinate a esercitare un'azione farmacologica, immunologica o metabolica al fine di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, ovvero a stabilire una diagnosi medica. L'eccipiente, invece, è un qualsiasi componente di un medicinale diverso dalla sostanza attiva privo di attività farmacologica, ma che costituisce sostanza ausiliare nella preparazione farmaceutica, per esempio come un diluente, un assorbente, un lubrificante, un tensioattivo o un legante⁵. Sebbene quanto appena sostenuto rifletta le definizioni che tuttora appaiono in molti testi ufficiali, l'attuale punto di vista riconosce che l'eccipiente condizioni l'attività farmacologica e farmadinamica.

In base alla propria composizione, è possibile classificare un medicinale in:

- medicinale immunologico, ossia ogni medicinale costituito da vaccini, tossine, sieri o allergeni;
- medicinale omeopatico, ossia ogni medicinale ottenuto a partire da sostanze denominate materiali di partenza per preparazioni omeopatiche o ceppi omeopatici, secondo un processo di produzione omeopatico descritto dalla farmacopea europea;
- radiofarmaco, ossia qualsiasi medicinale che, quando è pronto per l'uso, include uno o più radionuclidi (isotopi radioattivi) incorporati a scopo sanitario;
- medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani, ossia medicinali a base di componenti del sangue preparati industrialmente in stabilimenti pubblici o privati, in particolare l'albumina, i fattori della coagulazione e le immunoglobuline di origine umana.
- medicinali di origine industriale, ossia medicinali prodotti in officine con apposita autorizzazione alla produzione, preconfezionati e provvisti di foglietto illustrativo. Essenzialmente, si riconoscono dalla scatola munita di un codice a barre che inizia con 0 (zero), sigla AIC e con dicitura “da vendersi dietro presentazione di ricetta medica” oppure “non soggetto a prescrizione medica”.

Sono considerati medicinali per uso umano, preparati industrialmente, le cosiddette “specialità medicinali”, vale a dire i medicinali prodotti dall'industria e immessi in commercio con un nome di fantasia, i “medicinali equivalenti” (denominazione attribuita dal Decreto legge n. 87 del 27 maggio 2005⁶), i vaccini, tossine e sieri, gli allergeni, i medicinali immunologici, i medicinali derivati dal sangue o dal plasma umano (principalmente albumina, fattori della coagulazione, immunoglobuline di origine umana) regolamentati dal Decreto legge n. 87 del 27 maggio 2005⁷ e dal Decreto ministeriale del 21 dicembre 2007⁸, i radiofarmaci e, infine, i gas medicinali⁹.

Il Titolo II definisce il campo di applicazione. Il Codice, infatti, si applica a tutti i medicinali preparati industrialmente o nella cui produzione interviene un processo industriale, destinati a essere immessi in commercio sul territorio nazionale. Ciononostante, secondo quanto stabilito dall'art. 2, c. 2, «in casi di dubbio, se un prodotto può rientrare contemporaneamente nella definizione di “medicinale” e nella definizione di un prodotto disciplinato da un'altra normativa comunitaria, si applicano le disposizioni del presente decreto». Conseguentemente, nell'ipotesi in cui un prodotto classificato come integratore venisse presentato come avente proprietà curative di una malattia umana, rientrerebbe nella disciplina dei medicinali e, pertanto, la sua commercializzazione potrebbe comportare le sanzioni penali previste per l'ipotesi di vendita di medicinali privi di AIC di cui all'art. 147.

L'art. 3 stabilisce, inoltre, “le fattispecie escluse dalla disciplina del presente Decreto legislativo”.

Nel predetto articolo viene precisato che la normativa non si applica:

⁵ Su questo argomento si veda anche § 3.12, punto b, di questo libro.

⁶ Decreto legge n. 87 del 27 maggio 2005, convertito, con modificazioni, dalla Legge n. 149 del 26 luglio 2005 (< <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2005/05/30/124/sg/pdf> >).

⁷ Decreto legislativo n. 191 del 19 agosto 2005, “Attuazione della Direttiva 2002/98/CE che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti” (< <http://www.camera.it/parlam/leggi/deleghe/05191dl.htm> >).

⁸ Decreto del 21 dicembre 2007, “Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico” (< <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2008/03/03/53/so/51/sg/pdf> >).

⁹ Cfr., art. 1 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

- ai medicinali preparati in farmacia in base a una prescrizione medica destinata a un determinato paziente, detti “formule magistrali”, che restano disciplinati dall’art. 5 del Decreto legge n. 23 del 17 febbraio 1998¹⁰, convertito con modificazioni dalla Legge n. 94 dell’8 aprile 1998;
- ai medicinali preparati in farmacia in base alle indicazioni della Farmacopea Europea o delle Farmacopee Nazionali in vigore negli Stati Membri dell’UE, detti “formule officinali” e destinati a essere forniti direttamente ai pazienti serviti da tale farmacia;
- ai medicinali destinati a ulteriore trasformazione da parte di un produttore autorizzato, ai radionuclidi utilizzati in forma pre confezionata, al sangue intero, al plasma, alle cellule ematiche di origine umana;
- ai medicinali destinati alle prove di ricerca e sviluppo, ai prodotti intermedi destinati a ulteriore trasformazione da parte di un produttore autorizzato, ai radionuclidi utilizzati in forma pre confezionata, al sangue intero, al plasma, alle cellule ematiche di origine umana¹¹.

3.3 ALTRE MODALITÀ DI CLASSIFICAZIONE DEL MEDICINALE

Un medicinale può essere classificato secondo altre modalità tenendo in considerazione diverse caratteristiche:

- gli organi su cui agisce o il tipo di azione che svolge (in tal caso si parla di classe o categoria terapeutica);
- le modalità di produzione (di origine industriale, preparati in farmacia o galenici);
- la forma farmaceutica (capsule, colliri, compresse, fiale, gocce, preparazioni per aerosol, perle, pomate, unguenti, creme, gel, paste, sciroppi, sospensioni, supposte, cerotti TTS);

I medicinali possono, inoltre, distinguersi in:

- Medicinali preparati in farmacia (galenici);
- Medicinali di origine industriale, ovvero medicinali per uso umano, preparati industrialmente o nella cui produzione interviene un processo industriale, che hanno una propria denominazione, che può essere un nome di fantasia non confondibile con la denominazione comune oppure una denominazione comune o scientifica accompagnata da un marchio o dal nome del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio, ossia del responsabile della commercializzazione del medicinale.

I medicinali di origine industriale senza AIC sono medicinali destinati alle prove di ricerca e sviluppo¹², forniti per rispondere a una richiesta scritta e non sollecitata da parte del medico, elaborati conformemente alle prescrizioni di un operatore sanitario autorizzato e destinati a un determinato paziente sotto la sua personale e diretta responsabilità¹³.

I medicinali galenici si dividono, a loro volta, in:

- formule magistrali, se preparati in base a una prescrizione medica destinata a un determinato paziente;
- formule officinali, se preparati in farmacia in base alle indicazioni della Farmacopea europea o della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana e destinati a essere forniti direttamente ai pazienti serviti da tale farmacia. In relazione al tipo di sostanze presenti nella formulazione, le formule officinali (così come i medicinali di origine industriale) possono essere dispensate: senza ricetta medica, con ricetta medica ripetibile, non ripetibile, speciale.

¹⁰ Cfr., Decreto legge n. 23 del 17 febbraio 1998 (< <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/1998/05/08/105/sg/pdf> >).

¹¹ Cfr., artt. 2-3 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

¹² Cfr., art. 3 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

¹³ Cfr., art. 5 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

Per le preparazioni galeniche, i requisiti di qualità, efficacia e sicurezza vengono assicurati, rispettivamente, dall’Autorizzazione all’apertura della farmacia e dalla fonte di legittimazione (ricetta medica oppure Farmacopea Ufficiale).

Inoltre, il farmacista che intende allestire nella propria farmacia galenici magistrali o officinali deve attenersi a quanto previsto nelle Norme di Buona Preparazione (NBP) dei medicinali in farmacia. Infatti, l’allestimento deve avvenire attraverso procedure ben definite, che escludano possibilità di errore e che assicurano il possesso dei necessari requisiti di garanzia e omogeneità.

Per quanto riguarda, invece, i medicinali di origine industriale, qualità, sicurezza ed efficacia vengono assicurati mediante l’autorizzazione alla produzione (AP) e autorizzazione all’immissione in commercio. Per ottenere una AIC, il richiedente presenta una domanda alle autorità competenti (AIFA o EMA)¹⁴.

La domanda rivolta all’EMA può riguardare soltanto medicinali sottoposti a una specifica procedura di autorizzazione europea. In questo caso l’autorizzazione è valida per tutto il territorio dell’Unione Europea e la domanda può contenere tutta la documentazione (dossier completo) degli studi effettuati, prima sugli animali, poi su volontari sani, infine su pazienti, che dimostrano come il medicinale sia sicuro (non pericoloso, né tossico) ed efficace nel trattare una determinata malattia. Oppure tale domanda può contenere una documentazione ridotta (non fornendo i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche), in alcuni casi particolari (es. per generici di medicinali di riferimento autorizzati da almeno otto anni e per medicinali le cui sostanze attive sono di impiego medico ben consolidato nella Comunità europea da almeno dieci anni e presentano una riconosciuta efficacia e un livello accettabile di sicurezza).

Il medicinale autorizzato viene definito medicinale di riferimento o *originator*. Si definisce medicinale generico (o equivalente) un farmaco bioequivalente rispetto alla sostanza di riferimento, con brevetto scaduto, autorizzato con la stessa composizione quali-quantitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica, la stessa via di somministrazione e le stesse indicazioni terapeutiche.

I medicinali generici sono sottoposti agli stessi controlli e procedure di registrazione e vigilanza che l’Agenzia Italiana del Farmaco riserva a tutte le specialità in commercio.

Il termine “generico”, si è dimostrato, però, poco efficace in quanto percepito dal pubblico come simile, ma non uguale al medicinale di riferimento indicato per la stessa patologia. Per questa ragione, con l’art.1 bis, c. 1 della Legge n. 149 del 26 luglio 2005, la terminologia “generica è stata sostituita con quella di “medicinali equivalenti”¹⁵.

Tutti i medicinali in possesso di una AIC devono riportare, in maniera chiara, sul confezionamento esterno e sul foglio illustrativo, il nome del principio attivo, mentre è discrezionale l’indicazione della classificazione ATC¹⁶. Tuttavia, l’utilità del suddetto codice, in Italia, è stata validata dalla Commissione Unica del Farmaco (CUF, ora AIFA) che, quale organo consultivo e tecnico del Ministero della Salute, assunse, come sistema di massima per la classificazione dei principi attivi utilizzati in terapia, il sistema ATC¹⁷, tuttora applicato dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

3.4 CLASSIFICAZIONE DEI MEDICINALI PER USO UMANO AI FINI DELLA FORNITURA

Il Titolo VI del Codice Comunitario, dall’art. 87 al 98 bis, si occupa della classificazione dei medicinali ai fini della fornitura, precisando che tale classificazione non riguarda il regime di rimborsabilità dei medicinali ai fini dell’assunzione della spesa a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

¹⁴ Cfr., § 2.1 di questo libro.

¹⁵ Cfr., l’art. 1 bis, c. 1, della Legge n. 149 del 26 luglio 2005 (< <http://www.camera.it/parlam/leggi/05149l.htm> >).

¹⁶ Le Autorità Sanitarie avevano in un primo momento imposto la presenza della sigla classificativa internazionale “ATC” sull’etichettatura dei medicinali. L’obbligatorietà di tale indicazione è stata, successivamente, abrogata e, pertanto, attualmente rimane discrezionale l’indicazione del codice (cfr., Decreto legislativo n. 274 del 29 dicembre 2007 (< <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2008/02/14/008G0042/sg> >).

¹⁷ Provvedimento del 30 dicembre 1993, “Riclassificazione dei medicinali” ai sensi dell’art. 8, c. 10, Legge n. 537/93” (< <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/1993/12/31/306/so/127/sg/pdf> >).

L'appartenenza o il trasferimento da una categoria all'altra è stabilita, per i prodotti di origine industriale, dal Ministero della Salute sulla base di:

- criteri di sicurezza nell'impiego;
- caratteristiche del principio attivo;
- dosaggio;
- via di somministrazione;
- confezionamento;
- indicazioni terapeutiche.

All'atto del rilascio dell'AIC, e successivamente dall'AIFA anche su istanza del richiedente, i medicinali sono classificati in una o più delle seguenti categorie:

- a) Medicinali soggetti a prescrizione medica ripetibile;**
- b) Medicinali soggetti a prescrizione medica da rinnovare volta per volta;**
- c) Medicinali soggetti a prescrizione medica speciale;**
- d) Medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa;**
- e) Medicinali non soggetti a prescrizione medica.**

a) MEDICINALI SOGGETTI A PRESCRIZIONE MEDICA RIPETIBILE

I medicinali sono soggetti a prescrizione medica quando:

- possono presentare un pericolo, direttamente o indirettamente, anche in condizioni normali di utilizzazione, se sono usati senza controllo medico;
- sono utilizzati spesso in modo non corretto, con rischio di un pericolo diretto o indiretto per la salute;
- contengono sostanze o preparazioni di sostanze la cui attività o le cui reazioni avverse richiedono ulteriori indagini;
- sono destinati a essere somministrati per via parenterale, fatte salve le eccezioni stabilite dal Ministero della Salute¹⁸.

In questo caso, i medicinali, come già accennato, devono recare sull'imballaggio esterno o sul confezionamento primario la frase "Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica". La dispensazione dei suddetti medicinali è per un periodo non superiore a sei mesi a partire dalla data della compilazione della ricetta e per non più di dieci volte, a esclusione dei medicinali contenenti sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui alla Tabella Medicinali, sezione E della Tabella n. 7 della F.U., per i quali la ripetibilità della vendita è consentita per un periodo non superiore a trenta giorni e complessivamente per non più di tre volte.

I medicinali soggetti a prescrizione medica ripetibile sono farmaci che, in condizioni di normale utilizzazione, secondo le raccomandazioni del medico, non determinano rischi significativi. Tuttavia, tali medicinali possono rappresentare un pericolo diretto o indiretto per la salute se usati in larga misura, in modo non corretto e senza il periodico controllo del medico.

La prescrizione di una Ricetta Ripetibile (RR) riguarda i medicinali inseriti nella Tabella n. 4 della F.U. XII edizione. Affinché la ricetta sia valida, devono esservi riportati data della prescrizione, timbro e firma originale del medico prescrittore, farmaco prescritto e numero di unità per confezione (se esiste più di una). È importante sottolineare che non è più necessario conservare la copia della ricetta o effettuare la trascrizione sul registro "Copia ricette", abrogato dall'art. 87, c. 7 della Legge del 23 dicembre 2000, n. 388¹⁹.

¹⁸ Cfr., art. 88 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

¹⁹ Cfr., art. 87, c. 7 della Legge del 23 dicembre 2000, n. 388. "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (Finanziaria 2001)" (< <http://www.parlamento.it/parlam/leggi/00388l.htm> >).

Nella figura 1 sono riportate le possibili sanzioni relative alla RR in cui può incorrere il farmacista.

SANZIONI PER IL FARMACISTA RELATIVE ALLA RICETTA RICETTA RIPETIBILE	
Vendita senza ricetta	Sanzione amministrativa da € 300,00 a € 1.800,00 ²⁰
Vendita con ricetta non valida o mancata apposizione del timbro della farmacia	Sanzione amministrativa da € 200,00 a € 1.200,00 ²¹
Mancata apposizione del prezzo o della data di spedizione sulla ricetta	Sanzione amministrativa da 500 a 3.000 € ²²

Figura 1 - Sanzioni per il farmacista relative alla ricetta Ricetta Ripetibile

b) MEDICINALI SOGGETTI A PRESCRIZIONE MEDICA DA RINNOVARE VOLTA PER VOLTA

I medicinali che possono determinare, con l'uso continuato, stati tossici o comportare rischi particolarmente elevati per la salute sono soggetti a prescrizione medica da rinnovare volta per volta (ossia la Ricetta Non Ripetibile – RNR) e devono recare sull'imballaggio esterno o sul confezionamento primario la frase "Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica utilizzabile una sola volta".

La RNR riguarda sostanze appartenenti alla Tabella 5 F.U. XII edizione e successivi aggiornamenti. La ricetta non ripetibile è indispensabile anche per i preparati allestiti in farmacia contenenti sostanze soggette alla Legge n. 376 del 14 dicembre 2000 sul doping, nonché ricette magistrali contenenti veleni (medicamenti della Tabella n. 3 della F.U. da conservare in armadio chiuso a chiave separati dagli stupefacenti).

La ricetta, affinché sia valida, deve contenere, stampata o apposta con timbro, la chiara indicazione del medico prescrittore, della struttura da cui lo stesso dipende; inoltre, non ha validità ove sia priva di data, firma del medico nonché del codice fiscale e dati relativi all'esenzione del paziente.

Nella figura 2 sono riepilogati i formalismi prescrittivi e di dispensazione delle ricette RNR di medicinali a uso umano.

²⁰ Cfr., artt. 88 e 148, c. 7, del Decreto legge n. 219 del 24 aprile 2006.

²¹ Cfr., *ibidem*.

²² Cfr., artt. 88 e 148, c. 8, del Decreto legge n. 219 del 24 aprile 2006.

VARIABILI	RR (RICETTA RIPETIBILE)	RNR (RICETTA NON RIPETIBILE)
Limitazioni alla prescrizione	Nessuna	Nessuna ²³
	RL (ricetta limitativa): Prescrizione riservata a specialisti o a centri ospedalieri. Eventuali annotazioni particolari sulla ricetta.	
Nome del paziente ²⁴	Non previsto	Si (o codice fiscale o iniziali)
Posologia	Non prevista	Non prevista (Si per isotretinoina)
Validità temporale	6 mesi ²⁵	30 giorni (7 giorni per isotretinoina)
	Stupefacenti 30 giorni	
Limiti quantitativi	Ripetibile 10 volte (stupefacenti 3 volte)	Non previsto (30 giorni di terapia per isotretinoina)
Adempimenti del farmacista	Data, prezzo e timbro	Data, prezzo e timbro
Conservazione	Non prevista: la ricetta anche scaduta rimane di proprietà del paziente	Dal farmacista per 6 mesi (poi si distrugge)

Figura 2 - Riepilogo dei formalismi per le ricette RR e RNR di medicinali a uso umano

c) MEDICINALI SOGGETTI A RICETTA MEDICA SPECIALE

I medicinali soggetti a “prescrizione medica speciale” sono i medicinali disciplinati dal Testo Unico degli stupefacenti e sostanze psicotrope, che prevede specifiche modalità di prescrizione e distribuzione²⁶.

d) MEDICINALI SOGGETTI A RICETTA MEDICA LIMITATIVA

I medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa si suddividono in:

- medicinali vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti;
- medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in ambiente a esso assimilabile;
- medicinali utilizzabili esclusivamente dallo specialista.

La “ricetta limitativa” può essere “ripetibile” o “non ripetibile”, pertanto, per la prescrizione, per la dispensazione e per la conservazione, tali ricette sono assoggettate alle rispettive normative. I medicinali soggetti a suddetta prescrizione sono i medicinali la cui prescrizione o la cui utilizzazione è limitata a taluni medici o a taluni ambienti²⁷. L’attribuzione a “ricetta medica limitativa” dei principi attivi e dei relativi medicinali è effettuata dall’AIFA nella definizione dell’AIC.

²³ I medicinali a base di isotretinoina devono essere prescritti dal medico dermatologo secondo il programma di prevenzione del rischio teratogeno, dopo aver accertato lo stato di non gravidanza e la copertura contraccettiva delle pazienti femminili.

²⁴ L’indirizzo del paziente non è più obbligatorio in nessun caso.

²⁵ La ripetibilità della vendita è consentita, salvo diversa indicazione del medico, per un periodo non superiore a sei mesi e comunque per non più di dieci volte. Per i medicinali stupefacenti il limite massimo della validità è di trenta giorni, e la prescrizione può essere ripetuta per non più di 3 volte. L’indicazione di un numero di confezioni superiore all’unità esclude la ripetibilità della ricetta.

²⁶ Cfr, art. 90 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006, e Decreto del Presidente della Repubblica n. 309 del 9 ottobre 1990 (< <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/1990/10/31/255/so/67/sg/pdf> >), anche noto come Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza.

²⁷ Cfr., art. 91 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

I medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa sono compresi in tre categorie:

- medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero. Sono medicinali che, per le caratteristiche farmacologiche, o per innovatività, per modalità di somministrazione o per altri motivi di tutela della salute pubblica, non possono essere utilizzati in condizioni di sufficiente sicurezza al di fuori di strutture ospedaliere. Suddetti medicinali devono recare sull’imballaggio esterno o sul confezionamento primario le frasi: «Uso riservato agli ospedali. Vietata la vendita al pubblico»²⁸;
- medicinali vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti che, sebbene utilizzabili anche in trattamenti domiciliari, richiedono che la diagnosi sia effettuata in ambienti ospedalieri o in centri che dispongono di mezzi di diagnosi adeguati, o che la diagnosi stessa e, eventualmente, il controllo in corso di trattamento sono riservati allo specialista²⁹. Devono recare sull’imballaggio esterno o sul confezionamento primario, dopo le frasi: «Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica», o «Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica utilizzabile una sola volta», la specificazione del tipo di struttura o di specialista autorizzato alla prescrizione;
- medicinali utilizzabili esclusivamente dallo specialista in ambulatorio sono i medicinali che, per loro caratteristiche farmacologiche e modalità di impiego, sono destinati a essere utilizzati direttamente dallo specialista durante la visita ambulatoriale³⁰. Lo specialista può utilizzare il predetto medicinale presso il domicilio del paziente, soltanto se la somministrazione dello stesso non necessita di particolari attrezzature ambulatoriali. Questi medicinali devono recare sull’imballaggio esterno o sul confezionamento primario le frasi: “Uso riservato a”, con specificazione dello specialista autorizzato all’impiego del medicinale, e “Vietata la vendita al pubblico”.

e) MEDICINALI NON SOGGETTI A PRESCRIZIONE MEDICA

I medicinali non soggetti a prescrizione medica si suddividono in:

- medicinali da banco o di automedicazione;
- restanti medicinali non soggetti a prescrizione medica³¹.

I medicinali “non soggetti a prescrizione medica” sono quelli che non rientrano in nessuna delle categorie precedenti³². Gli stessi medicinali possono essere oggetto di pubblicità presso il pubblico e in etichetta deve essere riportata la dicitura «medicinale di automedicazione». Nei rimanenti casi deve essere riportata la dicitura «medicinale non soggetto a prescrizione medica». L’imballaggio esterno reca un bollino di riconoscimento che ne permette la chiara individuazione da parte del consumatore (già definito con il Decreto Ministeriale del 1 febbraio 2002³³). Tale bollino dovrà essere riportato a stampa e mediante sistema autoadesivo non rimuovibile sulle confezioni (figura 3).



Figura 3 – Riproduzione del bollino dei farmaci per automedicazione

²⁸ Cfr., art. 92 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

²⁹ Cfr., art. 93 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

³⁰ Cfr., art. 94 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

³¹ Cfr., art. 87 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

³² Cfr., art. 96 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

³³ Decreto del primo febbraio 2002, “Adozione del bollino di riconoscimento per i medicinali non soggetti a ricetta medica” (< <http://gazzette.comune.jesi.an.it/2002/33/3.htm> >).

Si sottolinea in proposito che nella Tabella n. 4 della F.U. in vigore, sono riportati i medicinali che non sono sottoposti all'obbligo della ricetta medica:

- preparazioni di antistaminici per applicazioni cutanee;
- analgesici non stupefacenti, antinfiammatori, antireumatici per applicazione cutanea;
- antidoto degli oppioidi “il naloxone iniettabile”;
- acqua sterile per preparazioni iniettabili;
- soluzioni iniettabili di cloruro di sodio 0.9% (soluzione fisiologica).

Nelle Note della stessa Tabella n. 4 viene precisato che “il Ministero della Salute potrà ammettere alla vendita senza ricetta medica preparazioni di medicinali appartenenti alle categorie elencate qualora, per dose unitaria, quantità contenuta nella singola confezione, natura del medicinale e modalità d'uso, non risultino pericolose”.

Tutti i medicinali dei quali è autorizzata l'immissione in commercio, classificati ai fini della fornitura, entro il mese di febbraio di ogni anno, vengono pubblicati dall'AIFA nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana e, ogni anno, la stessa AIFA comunica alla Commissione europea e agli altri Stati membri della Comunità europea le modifiche apportate all'elenco³⁴.

3.5 LA RICETTA MEDICA PER I MEDICINALI A USO UMANO

In relazione alle norme del Codice Comunitario, il farmaco deve rispondere ai requisiti farmacologici validati da una rigorosa sperimentazione clinica, nonché alla rispondenza dei requisiti tecnico-scientifici previsti dalle direttive della Comunità europea. Il farmaco, realizzato secondo le conoscenze e le tecnologie biomediche uniformate in campo internazionale, rappresenta una componente sicura per efficacia terapeutica e quindi di importanza fondamentale nella gestione e nella promozione della salute. Ciò è rispondente e soddisfa quanto sancito dall'ordinamento giuridico italiano: l'articolo 32 della Costituzione stabilisce che «la Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività»³⁵.

Il farmaco, dalla fabbricazione alla dispensazione per l'utilizzo in terapia, è assoggettato alle leggi dello Stato che ne esercita il permanente controllo, per garantire la tutela della salute pubblica. Secondo le norme comunitarie³⁶ all'atto del rilascio dell'AIC e successivamente, previa nuova valutazione dell'AIFA, anche su istanza del richiedente, i medicinali sono classificati in una o più categorie che, a eccezione di una riguardante farmaci di automedicazione, sono assoggettate a prescrizione medica ovvero a dispensazione con ricetta medica.

La dispensazione può avvenire secondo due modalità ovvero con due tipologie di ricette mediche con diversa valenza amministrativa:

- ricetta con oneri completamente a carico del paziente (regime privatistico). In questo caso si tratta di una transazione tra farmacista, in farmacia³⁷, e cittadino per l'acquisizione dei medicinali occorrenti, con l'autorizzazione scritta del medico;
- ricetta con oneri a carico del SSN (regime convenzionale).

La ricetta medica, pertanto, rappresenta un documento indispensabile al rapporto interprofessionale tra medico e farmacista, per consentire l'accesso al farmaco da parte del cittadino in farmacia. Questo documento, inoltre, ha una duplice valenza:

³⁴ Cfr., art. 97 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

³⁵ Art. 32, Costituzione della Repubblica Italiana (< <https://www.senato.it/documenti/repository/istituzione/costituzione.pdf> >).

³⁶ Cfr., art. 87 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

³⁷ Cfr., Art. 122, Regio Decreto n. 1265 del 27 luglio 1934 (< http://www.ordinefarmacistivicenza.it/doc/Normativa/R.D.%201265_34.pdf >).

- 1) di natura giuridica;
- 2) di natura tecnico-scientifica, quale espressione finale del momento diagnostico e quindi terapeutico dell'atto medico per curare l'ammalato.

Sulla natura giuridica della ricetta medica, la Cassazione Civile, con sentenza n. 3214 del 27 novembre 1962, ha stabilito che la ricetta medica debba essere considerata una «autorizzazione scritta del medico, destinata a disporre la consegna all'acquirente del medicinale da parte del farmacista, il quale, in deroga alla disciplina ordinaria sul commercio, è l'unico autorizzato a effettuarla»³⁸.

La ricetta medica ha valore autorizzativo e non di precetto del medico in quanto la spedibilità in farmacia è regolata dalla conformità della ricetta stessa alle disposizioni amministrative e regolamentari che ne disciplinano la compilazione: pertanto, quale strumento autorizzativo scritto, consente al farmacista di dispensare in farmacia il medicinale prescritto dal medico al cittadino che ne ha bisogno.

La ricetta medica, inoltre, ha valenza legale in caso di errore da parte del medico o del farmacista e può costituire elemento probatorio in sede processuale al fine di stabilire eventuali responsabilità di tipo amministrativo, civile, penale e disciplinare. Infine, per lo stesso farmacista, costituisce titolo contabile valido per richiedere in piena legittimità all'ASL il rimborso alla farmacia che ha erogato la prestazione.

3.6 LA RICETTA MEDICA PER MEDICINALI A USO UMANO: LA NATURA TECNICO-SCIENTIFICA

La ricetta medica ha, come si è visto, una valenza di natura tecnico-scientifica poichè costituisce un documento che, compilato da un professionista autorizzato, porta tutte le indicazioni e le norme che servono per la preparazione e la somministrazione di un medicamento: essa è indispensabile per la dispensazione in farmacia dei medicinali prescritti al paziente. In breve, sintetizza e racchiude tutte le nozioni terapeutiche, generali e particolari, che il medico possiede in rapporto a un particolare stato di malattia.

La ricetta, nella stesura, consta delle seguenti parti:

- 1) L'intestazione, in cui vi sono i dati del medico prescrittore, la data di compilazione e, a volte, nome e cognome del paziente, con la diagnosi, se occorre;
- 2) La prescrizione, in cui vi sono i simboli "R" o "Rp" (recipe) oppure "Pr" (prendi), o anche "Sp" (spedisci), sono inoltre riportati il nome del/i medicinale/i, la forma farmaceutica, il dosaggio del farmaco e la posologia;
- 3) Le istruzioni al farmacista, in caso di preparazione magistrale;
- 4) Le istruzioni per il malato o per chi se ne occupa, dati che sono generalmente, indicati con il simbolo "S" (somministra) e riguardano posologia/quantità del farmaco che il paziente deve assumere pro-dose, quante volte al giorno, modo e tempo di somministrazione (es. prima, durante, dopo i pasti), via di somministrazione (per esempio, per i.m., e.v., locale, ecc.);
- 5) La firma del medico chiude il documento.

La ricetta è spedibile in farmacia soltanto se la compilazione è conforme alle disposizioni amministrative e regolamentari.

La ricetta può essere ordinaria o magistrale e può essere redatta dal medico su ricettario personale (cosiddetta ricetta bianca) o su ricetta elettronica del SSN, se a totale carico di quest'ultimo. Inoltre, è definita semplice se la prescrizione è limitata a un solo medicinale; se ne riporta più di uno è detta composta.

³⁸ Sentenza della Corte Suprema di Cassazione n. 3214 del 27 novembre 1962.

ESEMPIO DI UNA RICETTA DI UN MEDICINALE CON AIC	
Dott. Francesca Rossi Via Verdino n. 15 Città: Napoli addì 28 aprile 2019 Sig. XY	} <i>Intestazione</i>
R. Epargriseovit adulti fiale due confezioni da sei fiale	} <i>Prescrizione</i>
S. Una fiala al mattino per via intramuscolare	} <i>Istruzioni per il paziente</i>
Firma olografa del medico	

Figura 4 - Esempio di ricetta di un medicinale con AIC

Le norme per la compilazione con prescrizione di medicinali, per la spedizione, per la validità e per la conservazione della ricetta sono determinate dalle seguenti fonti legislative:

- Testo Unico delle leggi sanitarie³⁹ e relativo Regolamento (in particolare, gli artt. 39 e 40, Regio Decreto n. 1706 del 30 settembre 1938⁴⁰);
- Codice Comunitario dei medicinali per uso umano (Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006);
- Decreto del Presidente della Repubblica n. 309 del 9 ottobre 1990⁴¹, Legge n. 12 dell'8 febbraio 2001⁴² e Legge n. 49 del 21 febbraio 2006⁴³;
- Farmacopea Ufficiale Italiana (edizione vigente);
- Rapporto di convenzione dei medici di medicina generale (MMG) e/o PLS e dei Farmacisti con il SSN e i relativi accordi regionali;
- Ricette del SSN e SASN (Servizio Assistenza Sanitaria Naviganti) a lettura ottica (Decreto ministeriale del 30 giugno⁴⁴ e Decreto ministeriale del 17 marzo 2008⁴⁵);
- Ricette elettroniche del SSN (Decreto ministeriale del 2 novembre 2001⁴⁶).

³⁹ Cfr., Artt. 123-124, Regio Decreto n. 1265 del 27 luglio 1934.

⁴⁰ Cfr., artt. 39 e 40, Regio Decreto n. 1706 del 30 settembre 1938 (< http://www.ordinefarmacistitrapani.it/attachments/article/16/02.%20RD_30%20settembre%201938%20n.%201706.pdf >).

⁴¹ Cfr., Decreto del Presidente della Repubblica n. 309 del 9 ottobre 1990.

⁴² Cfr., Legge n. 12 dell'8 febbraio 2001, "Norme per agevolare l'impiego dei farmaci analgesici oppiacei nella terapia del dolore" (< <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=23036> >).

⁴³ Legge n. 49 del 21 febbraio 2006 (< <https://www.camera.it/parlam/leggi/06049l.htm> >).

⁴⁴ Decreto ministeriale del 30 giugno, "Applicazione delle disposizioni di cui al c. 2 dell'art. 50 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, concernente la definizione dei modelli di ricettari medici standardizzati e di ricetta medica a lettura ottica" (< https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2004-07-2&atto.codiceRedazionale=04A06742&elenco30giorni=false >).

⁴⁵ Decreto ministeriale del 17 marzo 2008, "Revisione del decreto ministeriale 18 maggio 2004, attuativo dell'art. 50 c. 2 della legge n. 326 del 2003 (Progetto tessera sanitaria), concernente il modello di ricettario medico a carico del Servizio sanitario nazionale" (< <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2008/04/11/08A02013/sg> >).

⁴⁶ Decreto ministeriale del 2 novembre 2001, "De-materializzazione della ricetta medica cartacea, di cui all'art. 11, c. 16, del decreto-legge n. 78 del 2010 (Progetto Tessera Sanitaria)".

In relazione alla tipologia dei medicinali, si possono, inoltre, distinguere diversi tipi di ricette secondo quanto previsto dagli artt. 87-98 e 98-bis del Titolo VI del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006, nonché dall'aggiornamento normativo derivante dalle Determinazioni AIFA del 13 gennaio⁴⁷ e 15 marzo 2010. Con la Determinazione del 15 marzo 2010⁴⁸, nel caso di distribuzione territoriale in regime di non rimborsabilità i medicinali, di cui all'allegato alla presente determina, sono vendibili al pubblico su prescrizione dei medici specialisti. Nel caso in cui, per i medicinali soggetti a prescrizione limitativa, l'indicazione degli specialisti sul confezionamento primario fosse di difficile applicazione, la dicitura da inserire deve riportare: «Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti individuati dalla specifica determina autorizzativa» o «Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica utilizzabile una sola volta su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti individuati dalla specifica determina autorizzativa».

Con le predette Determinazioni, i medicinali (riportati nell'allegato alla determina del 15.03.2010), ai quali era stato attribuito il regime di fornitura OSP, sono stati riclassificati con ricetta ripetibile (RR) o con ricetta ripetibile limitativa (RRL) o con ricetta non ripetibile limitativa (RNRL), o come medicinali soggetti a ricetta medica speciale (RMS), ovvero come medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, prescrivibili esclusivamente da specialisti indicati nell'allegato stesso.

In sostanza, i medicinali in questione divengono ora esitabili in farmacia, seppure al di fuori del SSN e nel rispetto del nuovo regime di fornitura attribuito dalle suddette Determinazioni AIFA.

3.7 PRESCRIZIONI DI ISOTRETINOINA SISTEMICA

L'uso sistemico della isotretinoina in Italia è consentito esclusivamente nell'ambito del "Programma di prevenzione del rischio teratogeno" approvato dall'AIFA sulla base della decisione della Commissione Europea del 17 ottobre 2003. L'AIFA ha stabilito le modalità di prescrizione, di dispensazione e di distribuzione dei medicinali contenenti isotretinoina a uso sistemico e implementazione di un programma di prevenzione del rischio teratogeno⁴⁹.

Per "Programma di prevenzione del rischio teratogeno" si intende l'insieme delle procedure finalizzate a evitare gli effetti teratogeni dell'isotretinoina attraverso modalità di prescrizione, dispensazione e distribuzione del farmaco associate a una dettagliata informazione ai pazienti candidati al trattamento. Sono vietate la prescrizione, la dispensazione e la distribuzione dell'isotretinoina al di fuori del Programma di prevenzione del rischio teratogeno approvato dall'AIFA. La prescrizione dei medicinali contenenti isotretinoina a uso sistemico, con ricetta non ripetibile, è limitata agli specialisti dermatologici. Pertanto, le prescrizioni relative ai medicinali contenenti isotretinoina a uso sistemico sono soggette agli art. 89 e 91 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006, ossia oltre a mantenere la condizione di non ripetibilità, diventano anche limitative in quanto prescrivibili solo da specialisti dermatologi.

La CTS-AIFA, al fine di rafforzare ulteriormente le misure finalizzate a un uso controllato e sicuro dell'isotretinoina, ha adottato, mediante Determinazione del 12 febbraio 2009⁵⁰, una nuova modalità di prescrizione dei farmaci contenenti isotretinoina a uso sistemico, approvando uno specifico modulo per la prescrizione di isotretinoina a uso sistemico (figura 5). Tale provvedimento non costituisce una modifica del Programma di prevenzione del rischio. Il modulo AIFA per la prescrizione di isotretinoina a uso sistemico è suddiviso in due parti, una per il dermatologo, al quale è affidata la prima prescrizione, l'altra per il medico di medicina generale o per lo stesso dermatologo, nel caso in cui la paziente venga seguita per l'intera durata del trattamento dallo specialista.

⁴⁷ AIFA, Determinazione 15 marzo 2010, "Modificazione della determina 13 gennaio 2010 relativa all'aggiornamento della classificazione, ai fini della fornitura, di medicinali rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale" (< <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2010/03/19/10A03390/sg> >).

⁴⁸ Determinazione del 10 marzo 2010. "Modificazione della determina 13 gennaio 2010 relativa all'aggiornamento della classificazione, ai fini della fornitura, di medicinali rimborsati dal Servizio sanitario nazionale".

⁴⁹ AIFA. Determinazione 16 novembre 2007. Modifica del regime di fornitura dei medicinali contenenti isotretinoina a uso sistemico (< <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2007/11/29/07A10014/sg> >).

⁵⁰ Determinazione del 12 febbraio 2009, "Modifica delle modalità di prescrizione dei medicinali contenenti isotretinoina a uso sistemico" (< <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2009/02/21/43/sg/pdf> >).

Il dermatologo dovrà:

- effettuare la prescrizione dell'isotretinoina secondo le indicazioni terapeutiche autorizzate, quali forme gravi di acne resistenti a cicli adeguati di terapia standard con antibatterici sistemici e terapia topica;
- informare la paziente del rischio teratogeno correlato all'uso dell'isotretinoina;
- consegnare al paziente la guida alla terapia e la guida alla contraccezione;
- allegare il consenso informato della paziente;
- verificare che la paziente abbia adottato una contraccezione efficace un mese prima dell'inizio del trattamento col farmaco.

Se la paziente accetta di sottoporsi alla terapia con isotretinoina, prima di iniziare il trattamento, la stessa deve adottare una contraccezione efficace per un mese: la terapia va iniziata solo dopo aver effettuato un test di gravidanza con esito negativo. Il test va effettuato nel corso dei primi tre giorni del ciclo mestruale successivo alla visita presso il medico e data e risultato del test devono essere registrati sul modulo della paziente.

MODULO AIFA PER PRESCRIZIONE DI ISOTRETINOINA A USO SISTEMICO	
<i>Allegato 1</i>	
<p>Caro/a Collega,</p> <p>La informo che intendo trattare la paziente con isotretinoina a uso sistemico per il trattamento di forme gravi di acne (quali acne nodulare o conglobata o acne con rischio di cicatrici permanenti) resistenti a cicli adeguati di terapia standard con antibatterici sistemici e terapia topica.</p> <p>Ho informato la paziente del rischio teratogeno correlato all'uso dell'isotretinoina. Ho consegnato alla paziente la guida alla terapia e la guida alla contraccezione. Allego il consenso informato della paziente.</p> <p>Data effettuazione test di gravidanza: _____ esito: _____ firma: _____ (un mese prima dell'inizio del trattamento con isotretinoina)</p> <p>Nome e Cognome del dermatologo _____</p> <p>Indirizzo _____ Tel. _____</p> <p>Paziente (nome, cognome) _____</p> <p>Età _____ Tessera sanitaria n. _____</p> <p>Indirizzo _____ Tel. _____</p> <p>DOSE E DURATA DEL TRATTAMENTO</p> <p>Dose/die: _____</p> <p>Durata prevista del trattamento: _____</p> <p>Durata massima del trattamento 16-24 settimane.</p> <p>Indicare se:</p> <p><input type="checkbox"/> Prima prescrizione</p> <p><input type="checkbox"/> Prosecuzione della cura (motivo: _____)</p> <p>Data ____/____/____ Timbro e firma del dermatologo prescrittore</p> <p>PER IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE o PER IL DERMATOLOGO</p> <p>Data effettuazione test di gravidanza: _____ esito: _____ firma: _____ (immediatamente prima dell'inizio del trattamento con isotretinoina)</p> <p>Data effettuazione test di gravidanza: _____ esito: _____ firma: _____</p> <p>Data effettuazione test di gravidanza: _____ esito: _____ firma: _____</p> <p>Data effettuazione test di gravidanza: _____ esito: _____ firma: _____ (un mese dopo la fine del trattamento con isotretinoina)</p> <p>Data ____/____/____ Timbro e firma del medico prescrittore</p>	

Figura 5 - Modulo AIFA per prescrizione di isotretinoina a uso sistemico

Il MMG o il dermatologo seguirà la paziente per l'intera durata della terapia verificando che la paziente abbia adottato una contraccezione efficace, senza interruzione per tutta la durata e per almeno un mese dopo la fine del trattamento. Le visite e i controlli devono essere programmati con intervalli di 28 giorni; l'ultimo test di gravidanza deve essere effettuato a cinque settimane dopo il termine del trattamento con isotretinoina.

In pratica, gli adempimenti richiesti al farmacista per la prescrizione di isotretinoina sono:

- Verificare la presenza sulla ricetta, rilasciata dallo specialista dermatologo, della data di certificazione e del dosaggio giornaliero;
- Dispensare isotretinoina entro un limite massimo di sette giorni dalla data di certificazione;
- Dispensare isotretinoina per un ciclo di terapia di massimo 30 giorni;

- Dispensare una nuova confezione di isotretinoina solo in seguito a presentazione di una nuova ricetta;
- Non accettare richieste telefoniche, via fax o informatizzate di isotretinoina, richieste di reintegro di farmaco o distribuzione di campioni.

Si sottolinea che la paziente è tenuta a riconsegnare al farmacista le capsule non utilizzate al termine della terapia.

Le limitazioni previste dalla Determinazione riguardano anche i pazienti di genere maschile, fatta eccezione, ovviamente, per la data di certificazione. A tale riguardo, si segnala che anche i pazienti di genere maschile debbano sottoscrivere, in occasione della visita di prescrizione presso l'ambulatorio medico, il modulo di informazione e di consenso informato. Sono, inoltre, tenuti al rispetto di determinati comportamenti, tra i quali il divieto di condivisione della terapia con altri soggetti e il divieto di donazione del sangue durante il trattamento e per un periodo di trenta giorni dopo il termine dello stesso, al fine di evitare il possibile rischio che anche piccole quantità di isotretinina possano essere trasfuse a una gestante.

3.8 DISPENSAZIONE DI FARMACI SENZA LA PREVISTA RICETTA MEDICA IN CASI DI URGENZA

Il Ministero della Salute, con il Decreto del 31 marzo 2008⁵¹, ha individuato le condizioni che consentono al farmacista, in caso di estrema necessità e urgenza, di dispensare al cittadino che ne faccia richiesta, una sola confezione, di un medicinale soggetto a prescrizione medica ripetibile o soggetto a prescrizione da rinnovare volta per volta anche in assenza della prescrizione stessa, di cui agli artt. 88 e 89 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006, con onere a totale carico del cittadino.

Le condizioni di necessità, per assicurare la prosecuzione di un trattamento, come espressamente riportato nel Decreto ministeriale appena citato, possono sussistere per un paziente affetto da diabete, ipertensione, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) o altre patologie croniche. In questi casi, il farmacista può consegnare il medicinale a condizione che siano disponibili elementi che confermino che il paziente sia in trattamento con il farmaco richiesto (figura 6).

⁵¹ Decreto del 31 marzo 2008, “Consegna da parte del farmacista, in caso di urgenza, di medicinali con obbligo di prescrizione medica in assenza di presentazione della ricetta” (< <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2008/04/11/86/sg/pdf> >).

FAC-SIMILE SCHEDA DISPENSAZIONE DI FARMACI SENZA LA PREVISTA RICETTA MEDICA IN CASI DI URGENZA					
Pag. n. _____ Farmacia _____		Sigla del Titolare o Direttore _____			
Timbro					
<p>CONSEGNA DI FARMACI SENZA PRESCRIZIONE MEDICA Decreto ministeriale 31 marzo 2008</p>					
Data		Iniziali del paziente			
BARRARE IL MOTIVO DELLA RICHIESTA					
Patologia cronica (art. 2)	Presenza in farmacia di ricette mediche riferite allo stesso paziente nelle quali è prescritto il farmaco richiesto	Esibizione da parte del cliente di un documento rilasciato dall'autorità sanitaria attestante la patologia per la quale è indicato il farmaco. Se non indicato il farmaco fare firmare la dichiarazione di responsabilità.	Esibizione da parte del cliente di un documento originale firmato dal medico curante attestante la patologia cronica da cui è affetto, con indicazione del farmaco utilizzato per il relativo trattamento	Esibizione di una ricetta <u>con validità scaduta da non oltre trenta giorni</u> , apporre un'annotazione sulla ricetta che impedisca la sua riutilizzo. Dichiarazione di responsabilità	Conoscenza diretta da parte del farmacista dello stato di salute del paziente e del trattamento in corso
	Iniettabili SOLO INSULINA	Iniettabili SOLO INSULINA	Iniettabili SOLO INSULINA	Iniettabili SOLO INSULINA	Iniettabili SOLO INSULINA
Altre patologie (artt. 3-4)	Presenza in farmacia di una prescrizione medica rilasciata in una data che faccia presumere che il paziente sia ancora in trattamento con il medicinale richiesto	Esibizione di una confezione inutilizzabile (danneggiata). Dichiarazione di assunzione di responsabilità	Prosecuzione della terapia a seguito di dimissione ospedaliera. Esibita documentazione		
	Iniettabili SOLO ANTIBIOTICI MONODOSE	Iniettabili SOLO ANTIBIOTICI MONODOSE	Iniettabili AMMESSI		
Medicinali consegnati	Denominazione:				
	Forma Farmaceutica:				
	Dosaggio:				
	AIC:				
	N. confezioni (solo antibiotici monodose):				
<p>NB: Il "cliente" è colui che ritira il medicinale, il "paziente" è la persona a cui è destinato il medicinale. La presente procedura non è ammessa per la consegna dei medicinali: 1) stupefacenti o psicotropi; 2) soggetti a prescrizione ospedaliera o specialistica; 3) regime di SSN. Può essere consegnata una sola confezione con il più basso numero di unità posologiche, tranne che per antibiotici iniettabili monodose. Copia della presente scheda è consegnata al cliente per il successivo inoltro al medico curante.</p> <p style="text-align: center;">DICHIARAZIONE DI RESPONSABILITA' DEL CLIENTE</p> <p style="text-align: center;">Dichiaro sotto la mia responsabilità che il paziente è in trattamento con il medicinale consegnato.</p> <p>Firma del cliente _____</p>					

Figura 6 - Fac-simile scheda dispensazione di farmaci senza la prevista ricetta medica in casi di urgenza

È opportuno precisare che sono esclusi, da questa tipologia di dispensazione, i medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, sia di tipo ripetibile che non ripetibile. Inoltre, questa tipologia di dispensazione non riguarda assolutamente l'erogazione di medicinali in regime di SSN, sempre assoggettata alla presentazione di ricetta del Servizio Sanitario Nazionale a ulteriore conferma di quanto specificato dal “disciplinare tecnico” della nuova ricetta⁵². Sul retro della stessa ricetta, nelle “avvertenze per gli assistiti riguardo l'assistenza farmaceutica”, si legge “è vietata qualsiasi anticipazione di prodotti farmaceutici agli utenti”. Inoltre, non è ammessa la consegna di medicinali stupefacenti, di cui al Decreto del Presidente della Repubblica n. 309 del 9 ottobre 1990 e s.m.i., che richiede sempre la ricetta prevista: ricetta a ricalco per i farmaci della Tabella Medicinali- Sezione A e la ricetta non ripetibile per le Sezioni B, C e D e la ricetta ripetibile per la Sezione E.

Infine, per l'adempimento di tutti gli obblighi del farmacista (registro, dichiarazione di responsabilità del cliente, scheda per il medico), come previsto dall'articolo 5 c. 2 e dall'articolo 7 del Decreto ministeriale del 31 marzo 2008, si riporta il fac-simile di modulo di scheda proposto dalle organizzazioni professionali dei farmacisti (FOFI - FEDERFARMA e ASSOFARM) e condiviso dal Ministero della Salute (Dipartimento dell'innovazione – Direzione Generale dei Farmaci e Dispositivi Medici) perchè rispondente a quanto previsto dal predetto decreto ministeriale.

3.9 ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

L'imballaggio o il confezionamento di un medicinale si distingue in primario e secondario. Nel primo caso si fa riferimento ai contenitori a diretto contatto col medicamento (per esempio, le fiale di una soluzione iniettabile o il flacone di uno sciroppo), nel secondo caso si tratta, invece, dei contenitori che racchiudono l'involucro primario (dunque, il contenitore di una fiale iniettabile o l'astuccio di un flacone di uno sciroppo).



Figura 7 - Alcune caratteristiche di un confezionamento secondario

Il Titolo V del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006 disciplina l'etichettatura e il foglietto illustrativo dei medicinali al fine di conferire al prodotto protezione e conservazione, nonché tutela dalla contraffazione.

⁵² Cfr., allegati 8.7 e 8.8 del Decreto dell'11 aprile 2008 (< <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2008/04/11/86/so/89/sg/pdf> >).

ETICHETTATURA

L'etichettatura consiste nell'operazione di applicare l'etichetta di identificazione che figura sull'involucro o sul contenitore del prodotto da immettere in commercio. A questo proposito, l'imballaggio esterno o, in mancanza dello stesso, il confezionamento primario, deve necessariamente riportare come indicazioni:

- la denominazione del medicinale, dosaggio e forma farmaceutica, aggiungendo, se appropriato, il termine “prima infanzia”, “bambini” o “adulti”; quando il medicinale contiene fino a tre sostanze attive, e solo quando la denominazione è un nome di fantasia, esso è seguito dalla denominazione comune;
- la composizione qualitativa e quantitativa in termini di sostanze attive per unità posologica;
- la forma farmaceutica e il contenuto della confezione espresso in peso, volume o unità posologiche;
- un elenco degli eccipienti;
- la modalità di somministrazione e, se necessario, la via di somministrazione;
- l'avvertenza: “Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini?”;
- le avvertenze speciali con riferimento alle controindicazioni provocate dalla interazione del medicinale con bevande alcoliche e superalcoliche, nonché l'eventuale pericolosità per la guida derivante dall'assunzione dello stesso medicinale;
- il mese e l'anno di scadenza, indicati con parole o numeri;
- le speciali precauzioni di conservazione, se previste (per esempio, la temperatura);
- se necessarie, le precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati dallo stesso;
- il nome e l'indirizzo del titolare dell'AIC;
- il numero dell'AIC;
- il numero del lotto di produzione;
- per i medicinali non soggetti a prescrizione, le indicazioni terapeutiche, le principali istruzioni per l'uso del medicinale e in più il pittogramma di automedicazione;
- per i medicinali, diversi dai radiofarmaci, bollini, che consentono di verificare l'autenticità del medicinale e di identificare le singole confezioni, nonché permettere di controllare se l'imballaggio esterno è stato manomesso, in conformità alle direttive e alle raccomandazioni dell'Unione Europea;
- il prezzo al pubblico del medicinale;
- l'indicazione delle condizioni di rimborso;
- l'autenticità e l'identificazione⁵³.

Del resto, i medicinali soggetti a prescrizione presentano i bollini contrariamente ai medicinali non soggetti a prescrizione⁵⁴.

Un contrassegno sulle confezioni dei medicinali regolarmente in vendita, ma considerati potenzialmente positivi ai controlli antidoping mette in guardia atleti e cittadini sugli eventuali effetti dopanti delle sostanze in questione.

⁵³ Cfr., art. 73 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

⁵⁴ Cfr., art. 73 bis del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

Il Decreto del 24 settembre 2003⁵⁵, modificato dal Decreto del 30 aprile 2004⁵⁶ prevede che:

- l'etichettatura della scatola deve includere un pittogramma di forma circolare del diametro complessivo di 17 millimetri, riportante un simbolo di divieto, di colore rosso con all'interno la scritta "DOPING" (figura 8);



Figura 8 - Riproduzione del pittogramma con all'interno la scritta "Doping"

- il foglio illustrativo deve riportare al paragrafo "Avvertenze speciali" la frase "Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test anti-doping".

Sono escluse dall'obbligo di riportare sull'etichettatura dell'imballaggio esterno il pittogramma relativo alle sostanze dopanti:

- le specialità medicinali contenenti plasma-expanders;
- le specialità medicinali per uso topico, ivi comprese quelle per uso dermatologico, oculistico, rinologico, odontostomatologico, contenenti diuretici e agenti mascheranti e stimolanti di cui al Decreto ministeriale del 13 aprile 2005⁵⁷;
- le specialità medicinali contenenti alcol etilico.

Queste disposizioni si applicano anche ai medicinali preparati in farmacia, contenenti i principi attivi inclusi nella lista di cui al Decreto 13 aprile 2005 del Ministero della Salute e successive modificazioni e integrazioni.

I farmacisti e le persone autorizzate all'immissione in commercio di questi prodotti devono trasmettere, entro il 31 gennaio di ogni anno al Ministero della Salute, i dati relativi all'anno precedente delle quantità prodotte, importate, distribuite e vendute di ciascun farmaco.

I confezionamenti primari che si presentano sotto forma di blister, purché contenuti in un imballaggio esterno conforme, possono limitarsi a recare come indicazioni la denominazione del medicinale, il nome del titolare dell'AIC, il mese e l'anno di scadenza e il numero del lotto di produzione. Invece, sui confezionamenti primari di piccole dimensioni, sono riportati la denominazione del medicinale, la modalità di somministrazione, la data di scadenza, il numero di lotto e il contenuto in peso, in volume o in unità posologiche⁵⁸.

È obbligatorio, inoltre, includere, nell'imballaggio esterno dei medicinali, un foglio illustrativo⁵⁹ che il titolare dell'AIC deve garantire che sia in formato adeguato sia per i non vedenti, sia per gli ipovedenti⁶⁰,

⁵⁵ Decreto del 24 settembre 2003, "Modalità di attuazione delle disposizioni contenute nell'art. 7 della legge 14 dicembre 2000 n. 376, recante disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping" (< http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_normativa_656_allegato.pdf >).

⁵⁶ Decreto del 30 aprile 2004, "Modifica del decreto ministeriale 24 settembre 2003, concernente modalità di attuazione delle disposizioni contenute nell'art. 7 della legge 14 dicembre 2000, n. 376, recante disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping" (< <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2005/01/28/22/sg/pdf> >).

⁵⁷ Decreto ministeriale del 13 aprile 2005, "Revisione della lista dei farmaci, delle sostanze biologicamente o farmacologicamente attive e delle pratiche mediche, il cui impiego è considerato doping, ai sensi della legge 14 dicembre 2000, n. 376" (< http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_normativa_674_allegato.pdf >).

⁵⁸ Cfr., art. 74 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

⁵⁹ Cfr., art. 76 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

⁶⁰ Cfr., art. 75 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

al fine di facilitare la conoscenza delle informazioni attinenti la scadenza del prodotto ed eventuali segnali convenzionali per particolari condizioni d'uso o di conservazione⁶¹. Per tale ragione, la denominazione del medicinale, seguita dal dosaggio, dalla forma farmaceutica ed eventuali altre informazioni essenziali sono riportate anche in caratteri Braille sull'imbballaggio esterno. Inoltre, in seguito al Decreto del Ministero della Salute del 13 aprile 2007, su richiesta dell'assistito, il farmacista può apporre sulla confezione del medicinale l'etichetta adesiva con la stampa, in carattere Braille, del mese e dell'anno di scadenza. Tali etichette sono distribuite alle farmacie, ordinate per anno e per mese di scadenza, in appositi raccoglitori denominati "etichettari"⁶².

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Il foglietto illustrativo, generalmente conosciuto con l'impropria dizione di "bugiardino"⁶³, è redatto in conformità al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e contiene:

- 1) l'identificazione del medicinale, con relative denominazione, dosaggio, forma farmaceutica e la categoria farmacoterapeutica o tipo di attività;
- 2) le indicazioni terapeutiche;
- 3) una lista delle informazioni da conoscere prima di assumere il medicinale, tra cui,
 - controindicazioni;
 - precauzioni d'uso;
 - interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione (per esempio con alcool, tabacco, alimenti);
 - avvertenze speciali;
- 4) le istruzioni necessarie e consuete per un uso corretto, in particolare,
 - posologia;
 - modo e, se necessario, via di somministrazione;
 - frequenza della somministrazione;
 - durata del trattamento;
 - azioni da compiere in caso di dose eccessiva;
 - condotta da seguire nel caso in cui sia stata omessa l'assunzione di una o più dosi;
 - indicazione del rischio di effetti conseguenti alla sospensione del medicinale;

⁶¹ Cfr., art. 75 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

⁶² Cfr., Decreto del Ministero della salute 13 aprile 2007, sulle "Modalità di indicazione della data di scadenza in caratteri Braille sulle confezioni dei medicinali". Termine di decorrenza dell'obbligo di riportare ad inchiostro la data di scadenza sulle confezioni di medicinali" (< <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2007/04/26/07A03663/sg> >).

⁶³ Il termine "bugiardino", con cui spesso si indica il foglietto illustrativo che accompagna i farmaci, nasce «sulla base dell'aggettivo bugiardo con il suffisso del diminutivo -ino, adatto sia in riferimento alle dimensioni dell'oggetto, sia per attenuare, con una vena di ironia, l'appellativo di bugiardo» (Setti R. 2003. *La Crusca per Voi*, ottobre, n. 27: p. 10). Il settore di coniazione del termine sembrerebbe essere quello medico-ospedaliero e, a questo proposito, Raffaella Setti sostiene che sia «una voce paragergale scherzosa, accolta favorevolmente dal cittadino comune che, spalleggiato dall'autorevolezza del medico, non ha difficoltà a riutilizzarla e diffonderla. La denominazione tecnica di foglietto illustrativo infatti oltre che essere più lunga e difficile, manca della coloritura ironica che rende immediatamente comprensibili e facilmente diffondibili termini come bugiardino; altri esempi di procedimenti simili possiamo trovarli proprio in ambito medico dove spesso al nome di malattie insolite, sconosciute e di difficile accessibilità, si preferisce un appellativo "familiare" che diventa poi il modo comune e diffuso per indicarle (grazie anche all'abuso che ne viene fatto dai mezzi di comunicazione): un esempio, per tutti la famigerata mucca pazza per indicare l'encefalopatia spongiforme bovina» (*ibidem*, p. 11). Da un punto di vista storico, l'espressione bugiardino nasce «negli anni di boom della farmacologia», quando i foglietti illustrativi «tendevano a sorvolare su difetti ed effetti indesiderati del farmaco per esaltarne i pregi e l'efficacia. Non erano quindi vere e proprie "bugie" quelle che vi si potevano leggere, ma nell'insieme il foglietto risultava un "bugiardino" che diceva piccole bugie o, meglio, ometteva informazioni importanti ma che potevano essere compromettenti per il prodotto. (...) Attualmente, la critica più diffusa è che questi strumenti, rivolti ai consumatori quindi a non specialisti, restino comunque incomprensibili anche a una lettura attenta e scrupolosa, sia per la tecnicità delle informazioni che offrono, sia per l'accumulo di notizie in così poco spazio. La mancata trasmissione di informazioni dovuta alla qualità e alla quantità delle indicazioni (non far capire è quasi come non dire), continua a giustificare l'appellativo di bugiardino» (*ibidem*, pp. 10-11). Tuttavia, è doveroso ricordare che, oramai da tempo, il contenuto dei foglietti illustrativi dei farmaci è redatto secondo precise indicazioni stabilite per legge, in particolare dall'art. 77 della Legge n. 219 del 24 aprile 2006 in vigore dal 29 febbraio 2008 (< <http://www.camera.it/parlam/leggi/deleghe/06219dl.htm> >).

- specifica raccomandazione a rivolgersi al medico o al farmacista per ottenere opportuni chiarimenti sull'uso del medicinale;
- 5) una descrizione degli effetti indesiderati che si possono verificare con il normale uso del medicinale e, se necessario, delle misure da adottare;
 - 6) un riferimento alla data di scadenza che figuri sull'etichetta, seguito dai seguenti sottospecificati:
 - un'avvertenza contro l'uso del medicinale successivamente a tale data;
 - le precauzioni speciali da prendere per la conservazione del medicinale;
 - un'avvertenza relativa a particolari segni visibili di deterioramento;
 - la composizione qualitativa e quantitativa completa;
 - la forma farmaceutica e il contenuto in peso, in volume o in unità posologiche, per ogni presentazione del medicinale;
 - il nome e l'indirizzo del titolare dell'AIC;
 - il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti;
 - 7) quando il medicinale è autorizzato con nomi diversi negli Stati membri della Comunità europea interessati, un elenco con il nome autorizzato in ciascuno degli Stati membri;
 - 8) la data in cui il foglio illustrativo è stato revisionato l'ultima volta.

È, inoltre, doveroso ricordare che deve essere riportato, previa notifica all'AIFA, il nome e l'indirizzo di chi, in base a uno specifico accordo con il titolare dell'AIC, provvede all'effettiva commercializzazione del medicinale su tutto il territorio nazionale. Tali indicazioni, nonché eventuali simboli ed emblemi relativi al distributore, devono avere dimensioni inferiori alle indicazioni, simboli ed emblemi concernenti il titolare AIC⁶⁴.

Qualunque proposta di modifica di un elemento relativo all'etichettatura o al foglio illustrativo che non presuppone una variazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, si intende approvata se l'AIFA non si pronuncia in senso contrario al progetto di modifica entro novanta giorni dalla data di presentazione della domanda. Il Ministero della Salute, dunque, individua modalità per rendere immediatamente disponibili al consumatore le modifiche approvate del foglio illustrativo⁶⁵.

L'imballaggio esterno e il foglio illustrativo possono, previa autorizzazione dell'AIFA, riportare segni o pittogrammi finalizzati a rendere più esplicite alcune informazioni compatibili con il riassunto delle caratteristiche del prodotto, utili per il paziente, ad esclusione di qualsiasi elemento di carattere promozionale⁶⁶.

Le indicazioni riportate devono essere in lingua italiana e, limitatamente ai medicinali in commercio nella provincia di Bolzano, anche in lingua tedesca, comunque compatibili con il riassunto delle caratteristiche del prodotto⁶⁷.

3.10 DISPOSIZIONI SPECIALI RELATIVE AI MEDICINALI DI ORIGINE VEGETALE TRADIZIONALI

Per prodotto fitoterapico si intende un prodotto che si ottiene dalla pianta medicinale o da una parte di questa (detta droga) con un procedimento estrattivo. L'estratto può essere grezzo, vale a dire preparato in modo semplice, oppure subire una parziale purificazione e/o concentrazione. Il prodotto fitoterapico può essere anche dato dalla stessa droga, frantumata o polverizzata, in modo tale da facilitarne la somministrazione. È detto anche prodotto fitofarmaceutico, fitomedicina o prodotto fitoterapeutico: in ogni caso è un prodotto naturale di uso terapeutico, in quanto capace di curare disturbi o patologie, ma anche di normalizzare le funzioni fisiologiche. Da non confondere con il prodotto omeopatico, completamente diverso per modalità di preparazione e finalità d'uso, o peggio con il fitofarmaco, prodotto impiegato in agricoltura per curare le patologie delle piante.

⁶⁴ Cfr., art. 77 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

⁶⁵ Cfr., art. 78 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

⁶⁶ Cfr., art. 79 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

⁶⁷ Cfr., art. 80 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

L'articolo 1 del Codice Comunitario distingue:

- un medicinale tradizionale di origine vegetale o fitoterapico tradizionale che «rappresenta un medicinale che contiene esclusivamente come sostanze attive una o più sostanze vegetali o una o più preparazioni vegetali, oppure una o più sostanze vegetali in associazione a una o più preparazioni vegetali»⁶⁸;
- le sostanze vegetali rappresentano tutte «le piante, le parti di piante, le alghe, i funghi e i licheni, interi, a pezzi o tagliati, in forma non trattata, di solito essiccata, ma talvolta anche allo stato fresco. Sono altresì considerati sostanze vegetali taluni essudati non sottoposti a un trattamento specifico. Le sostanze vegetali sono definite in modo preciso in base alla parte di pianta utilizzata e alla denominazione botanica secondo la denominazione binomiale (genere, specie, varietà e autore) »⁶⁹;
- le preparazioni vegetali sono «preparazioni ottenute sottoponendo le sostanze vegetali a trattamenti quali estrazione, distillazione, spremitura, frazionamento, purificazione, concentrazione o fermentazione. In tale definizione rientrano anche sostanze vegetali triturate o polverizzate, tinte, estratti, olii essenziali, succhi ottenuti per spremitura ed essudati lavorati»⁷⁰.

Per quanto riportato sopra, all'interno del Titolo III, gli artt. 21-28 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006 creano una nuova categoria di medicinali di origine vegetale di impiego tradizionale, per i quali è prevista una procedura di registrazione semplificata⁷¹. Tali farmaci devono possedere i seguenti requisiti:

- essere concepiti e realizzati per l'utilizzo senza intervento del medico;
- essere somministrati esclusivamente a un determinato dosaggio e schema posologico;
- essere preparazioni per uso orale, esterno o inalatorio;
- essere stati oggetto di impiego tradizionale da almeno 30 anni⁷²;
- aver dimostrato di non essere nocivi nelle condizioni d'uso indicate e i loro effetti farmacologici o la loro efficacia risultare verosimili in base all'esperienza e all'impiego di lunga data.

Tali prodotti sono soggetti alle norme vigenti per tutti gli altri medicinali, con la differenza che l'etichettatura e il foglietto illustrativo del medicinale di origine vegetale tradizionale devono recare la seguente dicitura:

- il prodotto è un medicinale di origine vegetale d'uso tradizionale da utilizzare per indicazioni specifiche basate esclusivamente sull'impiego di lunga data;
- l'utilizzatore deve consultare un medico o un operatore sanitario qualificato nel caso di persistenza dei sintomi durante l'impiego del medicinale in questione o se insorgono reazioni avverse non riportate nel foglietto illustrativo⁷³.

3.11 PUBBLICITÀ

Per “pubblicità dei medicinali” si intende una qualsiasi azione d'informazione, di ricerca della clientela o di esortazione, intesa a promuovere la prescrizione, la fornitura, la vendita o il consumo di medicinali. In termini più specifici, questo tipo di pubblicità comprende:

- la pubblicità dei medicinali presso il pubblico;
- la pubblicità dei medicinali presso persone autorizzate a prescriberli o a dispensarli⁷⁴.

⁶⁸ Art. 1, lettera ll) del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

⁶⁹ Art. 1, lettera mm) del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

⁷⁰ Art. 1, lettera nn) del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

⁷¹ Cfr., artt. 21-28 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

⁷² Cfr., art. 23 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

⁷³ Cfr., art. 27 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

⁷⁴ Cfr., art. 113 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

La pubblicità dei medicinali comprende, dunque, qualsiasi azione di comunicazione per la ricerca di clientela o per promuovere la prescrizione, la fornitura, la vendita o il consumo di particolari farmaci. Essa può quindi rivolgersi non solo direttamente al pubblico (per i farmaci OTC), ma soprattutto ai medici e farmacisti, ovvero alle persone che sono autorizzate a prescrivere o a dispensare i medicinali.

Tutti gli elementi della pubblicità devono essere conformi alle informazioni che figurano nel RCP e favorire l'uso razionale del medicinale, presentandolo in modo obiettivo, senza esagerarne le proprietà o diffonderne informazioni ingannevoli. Per i medicinali privi di AIC è vietata qualsiasi forma di pubblicità⁷⁵. Possono essere oggetto di pubblicità solo medicinali concepiti per essere utilizzati senza intervento medico per la diagnosi, la prescrizione o la sorveglianza nel corso del trattamento mentre è vietata la pubblicità al pubblico per i medicinali forniti soltanto dietro presentazione di ricetta medica o che contengono sostanze psicotrope o stupefacenti. Nell'ipotesi di pubblicazioni a stampa, di trasmissioni radio-televisive e di messaggi non a carattere pubblicitario comunque diffusi al pubblico, è vietato mostrare in immagini un medicinale o la sua denominazione⁷⁶.

Tuttavia, relativamente ai medicinali indicati coi termini “da banco” o con sigla “OTC” è opportuno suggerire che l'esposizione al pubblico non deve indurre il cittadino a un libero “self service”.

I suddetti “medicinali di automedicazione” sono farmaci a tutti gli effetti, per i quali possono sussistere controindicazioni o derivare eventi avversi. Pertanto è opportuno che la loro dispensazione avvenga ad opera del farmacista con eventuali consigli e/o suggerimenti per un uso appropriato (anche nel rispetto delle disposizioni legislative sulla farmacovigilanza). Questi farmaci, come per esempio gli antinfiammatori, colliri, vitaminici, antitussivi, balsamici, sono contrassegnati da un bollino dell'AIFA e possono essere promossi direttamente al pubblico. La pubblicità di medicinali verso il pubblico deve, inoltre, essere evidente e trasparente (deve essere chiaro che si tratta di un medicinale).

La pubblicità dei farmaci OTC verso il pubblico deve comprendere la denominazione del medicinale e quella del principio attivo, le indicazioni necessarie per un uso corretto con l'invito a leggere il foglio illustrativo.

Gli altri farmaci possono essere pubblicizzati solo su riviste specializzate per medici e farmacisti, nelle forme previste dalle norme vigenti. La comunicazione di farmaci soggetti a prescrizione medica verso personale autorizzato a prescrivere e fornire i medicinali (medici e farmacisti) può avvenire tramite:

- ISF, informatore scientifico del farmaco che fa visita ai medici presentando i nuovi medicinali delle aziende farmaceutiche;
- fornitura di campioni di medicinali;
- congressi scientifici patrocinio di riunioni promozionali.

Anche nel caso di pubblicità di farmaci verso medici o farmacisti le aziende farmaceutiche devono seguire precisi vincoli normativi, la comunicazione deve per esempio sempre comprendere l'RCP autorizzato e può essere fatta solo dall'azienda titolare dell'AIC del medicinale. Il materiale informativo e pubblicitario deve inoltre essere depositato all'AIFA prima di essere utilizzato (è necessario aspettare dieci giorni dal deposito).

La pubblicità dei medicinali è quindi decisamente più complessa rispetto a quelle di un qualsiasi altro prodotto, proprio perché regolata da molteplici norme sia a livello nazionale sia internazionale, nonché da codici deontologici e da policy interne aziendali.

⁷⁵ Cfr., art. 114 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

⁷⁶ Cfr., art. 115 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

3.12 I MEDICINALI FALSIFICATI E CONTRAFFATTI

Nessun medicinale può essere immesso in commercio sul territorio nazionale «senza aver ottenuto un'autorizzazione dell'AIFA o un'autorizzazione comunitaria a norma del regolamento (CE) n. 726/2004»⁷⁷. A questo proposito può essere euristicamente conveniente distinguere i medicinali falsificati dai medicinali contraffatti.

I medicinali falsificati sono quei medicinali che non soddisfano gli standard di sicurezza, efficacia e qualità richiesti dall'UE, e rappresentano un grave rischio per la salute pubblica. Secondo l'art. 1, c. d, lettera (nn-bis del Decreto legislativo n. 17 del 19 febbraio 2014)⁷⁸, «un medicinale falsificato, fatta eccezione per i prodotti con difetti di qualità non intenzionali e delle violazioni dei diritti di proprietà intellettuale, è un qualsiasi medicinale che comporta una falsa rappresentazione rispetto a:

- 1) la sua identità, compresi l'imballaggio e l'etichettatura, la denominazione o la composizione, in relazione a uno qualsiasi dei componenti, compresi gli eccipienti e il relativo dosaggio;
- 2) la sua origine, compresi il produttore, il Paese di produzione, il Paese di origine e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- 3) la sua tracciabilità, compresi i registri e i documenti relativi ai canali di distribuzione autorizzati»⁷⁹.

Suddetto Decreto, che recepisce la Direttiva n. 62 del Parlamento europeo e del Consiglio dell'8 giugno 2011⁸⁰, al fine di garantire la sicurezza e il controllo del commercio, introduce misure per combattere le falsificazioni dei medicinali. In particolare,

- caratteristiche di sicurezza obbligatorie, attraverso l'applicazione di un identificativo univoco e un dispositivo antimanomissione sulla confezione esterna dei medicinali;
- un logo comune nell'UE per identificare le farmacie online legali;
- regole più severe sull'importazione di ingredienti farmaceutici attivi;
- requisiti di tenuta dei registri rafforzati per i distributori all'ingrosso.

Inoltre, la Commissione dell'UE ha pubblicato nel 2016 un Regolamento⁸¹ che stabilisce una serie di norme dettagliate relative alle caratteristiche di sicurezza che devono figurare sulla confezione dei medicinali per uso umano. Tale Regolamento estende anche le modalità di verifica dell'autenticità e sicurezza dei medicinali, imponendo ai titolari di AIC di istituire un sistema di archivi al fine di verificare l'autenticità dei medicinali.

Per ciò che concerne invece i medicinali contraffatti, una prima definizione è stata elaborata durante un incontro internazionale sui farmaci contraffatti, tenutosi nell'aprile del 1992 a Ginevra. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) considera contraffatto un medicinale che deliberatamente o fraudolentemente reca false indicazioni riguardo alla sua origine e identità: sono prodotti la cui etichetta riporta informazioni ingannevoli riguardo al contenuto e all'origine del farmaco⁸².

⁷⁷ Art. 6, c. 1, del Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

⁷⁸ Cfr., art. 1, c. d, lettera (nn-bis del Decreto legislativo n. 17 del 19 febbraio 2014 (< <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2014/03/07/14G00027/sg> >).

⁷⁹ *Ibidem*.

⁸⁰ La Direttiva n. 62 del Parlamento europeo e del Consiglio dell'8 giugno 2011 modifica la precedente Direttiva n. 83 del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, al fine di impedire l'ingresso di medicinali falsificati nella catena di fornitura legale (cfr., < <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011L0062&from=IT> >).

⁸¹ Cfr., Regolamento delegato (UE) n. 161 del 2016 della Commissione del 2 ottobre 2015 che integra la Direttiva n. 83 del 2001 del Parlamento europeo e del Consiglio stabilendo norme dettagliate sulle caratteristiche di sicurezza che figurano sull'imballaggio dei medicinali per uso umano (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0161&from=EN> >).

⁸² Cfr., World Health Organization. 1999. *Guidelines to develop measures to combat counterfeit drugs*, Department of Essential Drugs and Other Medicines WHO Geneva, Switzerland, in < http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_EDM_QSM_99.1.pdf >.

La contraffazione dei medicinali può essere suddivisa in quattro tipologie:

- il medicinale è una perfetta imitazione della preparazione “originale”: stesso principio attivo, nella corretta quantità e identico confezionamento;
- il medicinale si presenta in confezione identica a quella della specialità medicinale originale, ma contiene il principio attivo in quantità inferiore al dichiarato;
- il medicinale assomiglia al prodotto autentico, ma non contiene alcun ingrediente attivo;
- il medicinale contiene ingredienti diversi da quelli dichiarati.

Nella maggior parte dei casi, i medicinali contraffatti non sono equivalenti in qualità, sicurezza ed efficacia ai corrispondenti originali. Anche quando sono di qualità adeguata e contengono la corretta quantità di principio attivo, la loro produzione non avviene secondo le norme di *Good Manufacturing Practice* (GMP) imposte al prodotto autentico dall'industria farmaceutica. Inoltre, essi sfuggono al controllo delle autorità regolatorie competenti. Ciò significa che qualsiasi difetto o reazione avversa legati al medicinale non possono essere facilmente riconosciuti o monitorati e, qualora necessario, non sarebbe possibile un effettivo richiamo del prodotto dal mercato.

Il sistema nazionale antifalsificazione si impegna a impedire sia la circolazione sul territorio nazionale di medicinali di cui si ha notizia che siano falsificati e potenzialmente pericolosi per la salute, sia che essi possano raggiungere i pazienti; esso è gestito dall'AIFA con il supporto della task-force nazionale antifalsificazione⁸³. Il sistema nazionale antifalsificazione agisce in tre differenti modi:

- la ricezione e la gestione delle segnalazioni di medicinali dei quali si hanno notizie che inducono a ritenere si tratti di medicinali falsificati e di medicinali che si ritiene presentino difetti di qualità;
- i richiami di medicinali a opera dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio o i ritiri di medicinali dal mercato disposti dall'AIFA presso tutti i soggetti della catena di fornitura, anche al di fuori del normale orario di lavoro;
- il ritiro dei suddetti medicinali anche presso i pazienti che li hanno ricevuti, se necessario con l'assistenza di operatori sanitari.

Qualora si abbiano notizie che inducono a ritenere che un medicinale sia stato falsificato e rappresenti un rischio per la salute pubblica, l'AIFA trasmette immediatamente una notifica di allerta rapida alle autorità competenti degli altri Stati membri e a tutti i soggetti della catena di distribuzione sul territorio nazionale. Se si ritiene che il medicinale sia stato già venduto ai pazienti, entro 24 ore dalla notifica di allerta rapida sono diramati d'urgenza comunicati pubblici per raggiungere i pazienti medesimi e procedere al ritiro del medicinale presso il loro domicilio.

La potenziale pericolosità di un medicinale contraffatto può riguardare soprattutto tre fattori:

- a) **pericolosità legata al principio attivo;**
- b) **pericolosità legata agli eccipienti;**
- c) **pericolosità legata al confezionamento.**

a) PERICOLOSITÀ LEGATA AL PRINCIPIO ATTIVO

La potenziale pericolosità di un medicinale contraffatto legata al principio attivo nasce da uno o più dei seguenti aspetti:

- Principi attivi assenti o sottodosati. Un medicinale che non contenga il principio attivo o che lo contenga in quantità inferiore al dichiarato è causa di mancata o ridotta efficacia terapeutica. Le conseguenze possono essere più o meno gravi, a seconda del tipo;
- Principi attivi di scarsa qualità. I medicinali contraffatti spesso contengono principi attivi di basso costo, la cui qualità non soddisfa gli standard minimi di sicurezza. Ciò significa che possono essere

⁸³ Cfr., artt. 142, 142-bis, 142-ter, 142-quater e 142-quinques del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

presenti impurezze di sintesi o prodotti di degradazione potenzialmente tossici, o solventi residui, derivanti dai processi di produzione, in quantità superiori a quelle consentite;

- Principi attivi diversi da quelli dichiarati. Oltre a determinare il fallimento della terapia per la quale il medicinale viene prescritto, la presenza di un principio attivo diverso da quello dichiarato può determinare fenomeni tossici dovuti, per esempio, a intolleranze individuali e a interazioni con altre terapie concomitanti.

b) PERICOLOSITÀ LEGATA AGLI ECCIPIENTI

Gli eccipienti sono comunemente conosciuti come “ingredienti inattivi”, ma non deve essere sottovalutata la loro influenza sulla qualità e sicurezza d’uso dei medicinali. Per motivi prettamente economici, nella preparazione di medicinali contraffatti possono essere utilizzati eccipienti di scarsa qualità o eccipienti diversi da quelli originali.

Nel primo caso valgono le considerazioni fatte per i principi attivi. Nel secondo caso, l’impatto sulla salute pubblica dipende dalla natura dell’eccipiente. In questi casi, infatti l’eccipiente utilizzato può essere tossico, oppure tale eccipiente utilizzato non è tossico ma può influenzare la biodisponibilità del medicinale, ossia la sua velocità e entità di assorbimento. Ciò può comportare, da una parte un ritardo o una incompletezza della risposta terapeutica, dall’altra la manifestazione di effetti tossici dovuti a un assorbimento immediato e contemporaneo di tutto il principio attivo contenuto in formulazioni che erano invece previste per un’azione graduale e protratta nel tempo.

c) PERICOLOSITÀ LEGATA AL CONFEZIONAMENTO

La pericolosità derivante dall’uso di un contenitore non idoneo è legata sia ai materiali di cui esso è costituito, sia eventuali difetti di chiusura e di fabbricazione.

MATERIALI

Come riportato nella Farmacopea Ufficiale, il contenitore (compresa la chiusura) “non dovrebbe interagire fisicamente o chimicamente col contenuto, in modo da non alterarne le qualità oltre i limiti tollerati dalle prescrizioni ufficiali”.

- Contenitori di vetro. In base alla loro resistenza idrolitica i contenitori in vetro vengono classificati in quattro tipi, ciascuno dei quali può essere utilizzato per differenti forme di preparazioni farmaceutiche. L’utilizzo di un tipo di vetro diverso da quello indicato in Farmacopea può compromettere la qualità del medicinale in termini di sicurezza d’uso. Anche una non idonea lavorazione del vetro può essere rischiosa per la salute;
- Contenitori di plastica. Per la scelta di un contenitore di plastica adatto è necessario conoscere la formula completa di produzione della plastica. Il contenitore in plastica scelto per una particolare preparazione deve soddisfare i seguenti requisiti: non deve assorbire in modo apprezzabile sulla sua superficie i componenti della preparazione; non deve cedere al contenuto sostanze in quantità sufficiente a influenzare la stabilità della preparazione o a presentare rischio di tossicità;
- Chiusure. Per le chiusure di plastica valgono le stesse considerazioni riportate per i contenitori di plastica. Un discorso a parte meritano le chiusure di materiale elastomero per contenitori per preparazioni iniettabili. Se non rispondenti agli standard di qualità, esse potrebbero cedere frammenti di gomma durante la perforazione con l’ago, con conseguenze facilmente immaginabili.

DIFETTI DI CHIUSURA E DI FABBRICAZIONE

Come riportato nella Farmacopea Ufficiale, oltre a non dover interagire con il contenuto, il contenitore deve assicurare “diversi gradi di protezione, in funzione della natura del prodotto contenuto e dei rischi dell’ambiente e rendere minima la perdita di costituenti”.

Un difetto di chiusura del contenitore può essere causa di:

- evaporazione o perdita del contenuto;

- contaminazione microbica o chimica del contenuto;
- degradazione del contenuto (per prodotti sensibili all'umidità e all'ossigeno).

Difetti di fabbricazione delle fiale per preparazioni iniettabili possono avere effetti altamente nocivi per la salute del consumatore. La particolare tipologia di tali forme e la loro modalità di somministrazione per via iniettiva implicano requisiti di qualità di fabbricazione tali da assicurare la piena rispondenza alle normative più severe e restrittive in materia. È facile intuire il pericolo rappresentato da medicinali iniettabili che non siano stati prodotti secondo le norme di GMP e per i quali vi è quindi una totale mancanza di assicurazione della sterilità.

PERICOLOSITÀ LEGATA ALLA CONFEZIONE

Come chiaramente indicato sul confezionamento dei medicinali, “la data di scadenza si riferisce al medicinale in confezione integra e correttamente conservato”. Affinché un medicinale possa definirsi correttamente conservato, devono essere rispettate le eventuali condizioni di conservazione indicate sulla confezione. La definizione di tali condizioni deriva dagli studi di stabilità effettuati sul farmaco prima dell'autorizzazione alla sua immissione in commercio. Un medicinale deve essere correttamente conservato durante tutte le fasi della sua vita: produzione, distribuzione e utilizzazione.

I medicinali contraffatti possono invece essere conservati e trasportati senza rispettare le indicazioni di conservazione riportate sull'etichetta del farmaco originale. Il pericolo che può derivare da una cattiva conservazione dipende dal tipo ed è tanto maggiore quanto più il medicinale è sensibile alle condizioni ambientali (luce, temperatura e umidità). Se non conservati correttamente i farmaci possono andare incontro a:

- 1) abbassamento del titolo, cioè diminuzione del contenuto di principio attivo, con conseguente inefficacia terapeutica;
- 2) degradazione, sia del principio attivo sia degli eccipienti, con formazione di prodotti secondari potenzialmente tossici.

Un altro pericolo derivante dalla commercializzazione di medicinali contraffatti risiede nella possibilità che su quelli scaduti vengano apposte nuove etichette con nuove date di scadenza. Al consumatore potrà giungere quindi un medicinale apparentemente idoneo che invece, avendo superato il suo periodo di validità, non risponde più agli indispensabili requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia.

3.13 LA TRACCIABILITÀ DEI MEDICINALI

Per garantire ai cittadini sia la sicurezza e la qualità dei prodotti farmaceutici sia per tenere sotto controllo il volume di vendita dei medicinali, è stato messo a punto un progetto innovativo, denominato “Tracciabilità del Farmaco”. La sua attuazione è dovuta anche alla necessità di contrastare fenomeni di contraffazione dei farmaci e/o episodi di allontanamento dai percorsi legali nella loro dispensazione a danno del Servizio Sanitario Nazionale e della salute pubblica.

Il progetto “Tracciabilità del Farmaco”⁸⁴ si propone di istituire una banca dati centrale, finalizzata a monitorare le confezioni dei medicinali all'interno del sistema distributivo. L'art. 40 della Legge n. 39 del primo marzo 2002⁸⁵ prevede l'istituzione presso il Ministero della Salute di una banca dati centrale che, partendo dai dati di produzione e fornitura dei bollini numerati dei medicinali, raccolga e registri i movimenti delle singole confezioni dei prodotti medicinali, coinvolgendo tutti gli attori della filiera: produttori, distributori intermedi e finali, fino allo smaltimento. La finalità di questo sistema di tracciatura dei prodotti medicinali non è solo limitata al rafforzamento delle misure di contrasto delle possibili frodi, ma comprende anche la prevenzione e la repressione di attività illegali e il monitoraggio degli

⁸⁴ Cfr., Ministero della Salute. 2019. *Tracciabilità del farmaco (DM 15 luglio 2004 e s.m.)*. “Linee guida per la predisposizione e la trasmissione dei file alla banca dati centrale”, in < http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_3737_listaFile_itemName_1_file.pdf >.

⁸⁵ Cfr., Legge n. 39 del primo marzo 2002, “Disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia alle Comunità europee. Legge Comunitaria 2001” (< <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2002/03/26/72/so/54/sg/pdf> >).

approvvigionamenti dei medicinali, in ambito ospedaliero e territoriale.

Questo monitoraggio consente di definire preziose informazioni di tipo epidemiologico sull'andamento di patologie più rilevanti permettendo, inoltre, di rendere più efficace il programma nazionale di farmacovigilanza, promuovendo l'appropriatezza di prescrizioni e consumi.

Al fine di garantire la sostenibilità della costituzione della banca dati, il progetto è articolato in fasi di attuazione successive. Il Decreto del Ministero della Salute del 15 luglio 2004⁸⁶ prevede l'istituzione di un gruppo di lavoro tecnico (affiancato da Ministero della Salute, AIFA, Nuclei Antisofisticazioni e Sanità dell'Arma dei Carabinieri) che disegna il modello a regime del progetto attraverso la condivisione dei diversi punti di vista e l'ottimizzazione delle prestazioni del sistema.

Una descrizione schematica del modello utilizzato per l'invio delle informazioni alla banca dati è il seguente:

- ogni attore del sistema è assimilato a un magazzino, caratterizzato da movimenti di entrata e uscita, ai quali è legata una causale di movimentazione;
- il soggetto spedente deve comunicare alla banca dati centrale l'avvenuta spedizione e il destinatario; a sua volta quest'ultimo deve comunicare tutte le movimentazioni in ingresso verso i propri siti;
- tutti i partecipanti del sistema devono evidenziare eventuali anomalie riscontrate, quali furti, smaltimenti, perdite di medicinali, attraverso comunicazioni trasmesse entro 24 ore dalla spedizione.

In aggiunta, il Ministero della Salute, con il Decreto del 2 agosto 2001⁸⁷, ha attivato una procedura di contrasto alle possibili frodi, affidando all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato (IPZS), il compito di assegnare numeri progressivi a ogni confezione di medicinale dalla produzione alla distribuzione, dal consumo finale fino a un'eventuale distruzione.



Figura 9 - Esempio di bollino farmaceutico con i primi due codici

Il bollino farmaceutico è, dunque, caratterizzato da un codice a barre che identifica il prodotto e il codice progressivo che identifica univocamente la confezione del medicinale. La numerazione si compone di nove cifre e non è ripetibile per almeno sei anni.

Il bollino contiene informazioni relative al codice di AIC della confezione, la denominazione del medicinale, il nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e il numero progressivo assegnato alla singola specialità medicinale rappresentato col codice a barre. L'applicazione del suddetto bollino è obbligatoria per tutte le specialità medicinali erogabili a carico del SSN e commercializzate sul territorio nazionale, a esclusione quindi di quelli destinati al mercato estero.

Al fine di evitare frodi, l'etichetta adesiva è composta da tre strati:

- lo strato più interno viene rimosso quando l'etichetta è affissa sulla confezione;
- lo strato medio, prodotto con sistemi di sicurezza al fine di garantire l'autenticità, mostra il numero

⁸⁶ Cfr., Decreto del 15 luglio 2004, "Istituzione, presso l'Agenzia Italiana del Farmaco, di una banca dati centrale finalizzata a monitorare le confezioni dei medicinali all'interno del sistema distributivo" < <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2005/01/04/2/sg/pdf> >.

⁸⁷ Cfr., Decreto del 2 agosto 2001, "Numerazione progressiva dei bollini apposti sulle confezioni dei medicinali erogabili dal Servizio Sanitario Nazionale" (< http://www.tracciabilita-del-farmaco.it/decreto_02_08_2001.pdf >).

progressivo univoco della confezione in chiaro;

- lo strato più esterno, fatto di carta in filigrana, in occasione della dispensazione ai pazienti può essere rimosso dal farmacista e allegato alla relativa ricetta SSN, al fine di garantire la lettura automatica del numero progressivo univoco e del codice a barre.

Tracciare la produzione comporta, quindi, la necessità di rendere disponibili, al sistema di gestione, le informazioni contenute nel bollino attraverso dispositivi capaci di adattarsi alle molteplici possibilità di applicazione e di fornire la sicurezza e la ripetitività. I lettori utilizzati, oltre alla semplice lettura, dovranno anche eseguire una verifica sulla qualità di stampa del codice riportato sul bollino per assicurare la successiva elaborazione dei dati da parte di tutte le strutture coinvolte nella distribuzione e vendita del farmaco.

Con il nuovo Decreto del Ministero della Salute del 30 maggio 2014⁸⁸, che modifica il Decreto del Ministero della Sanità del 2 agosto 2001, sul bollino è previsto un terzo codice bidimensionale (datamatrix), che riassume le informazioni presenti negli altri due (figura 10).



Figura 10 - Esempio di bollino farmaceutico con annesso codice bidimensionale

Passando l'apposito lettore ottico solo su questo terzo codice, si acquisiscono in un unico momento le stesse informazioni altrimenti lette in due momenti diversi, semplificando l'operazione di lettura. Le aziende farmaceutiche possono utilizzare gli attuali bollini con due soli codici (conformi al Decreto del Ministero della Sanità del 2 agosto 2001) fino al completo smaltimento delle scorte.

L'IPZS, per assicurare l'adeguata fornitura di bollini alle aziende farmaceutiche, ha avviato dal 18 luglio 2014 la produzione dei nuovi bollini, pur potendo continuare a produrre quelli con due soli codici fino al 31 dicembre 2015. Dal 1 gennaio 2016 sono stati prodotti esclusivamente bollini con le nuove regole dettate dal Decreto 30 maggio 2014.

Il nuovo Decreto disciplina, inoltre, le modalità di annullamento del bollino nei casi in cui le confezioni di medicinali siano destinate a un ospedale o utilizzate come campione gratuito o destinate all'estero o allo smaltimento.

3.14 STRALCI DI SANZIONI PENALI

La produzione di medicinali o materie prime farmacologicamente attive e la relativa immissione in commercio senza la prevista autorizzazione è punita con l'arresto da sei mesi a un anno e con l'ammenda da diecimila a centomila euro (da duemila a diecimila euro per l'immissione in commercio).

Il farmacista che ha messo in vendita o che detiene per vendere medicinali per i quali l'autorizzazione non è stata rilasciata o confermata, o medicinali di cui è stata comunque vietata la vendita è punito con l'ammenda da ottocento a duemilaquattrocento euro e con la sospensione dall'esercizio professionale fino a un mese. In caso di recidiva, la pena è l'arresto nonché la sospensione dall'esercizio professionale per un periodo da due a sei mesi.

L'offerta presso medici e farmacisti di premi, vantaggi pecuniari o in natura nell'attività di informazione e presentazione dei medicinali, è punita con l'arresto fino a un anno e con l'ammenda da quattrocento a mille euro. La condanna importa la sospensione dall'esercizio della professione per un periodo di tempo pari alla durata della pena inflitta.

⁸⁸ Cfr., Decreto del 30 maggio 2014, "Numerazione progressiva dei bollini apposti sulle confezioni dei medicinali immessi in commercio in Italia". (< <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2014/07/18/165/sg/pdf> >).

Il farmacista che vende un medicinale soggetto a ricetta ripetibile senza la presentazione della ricetta è soggetto alla sanzione amministrativa come nel caso di una spedizione di ricetta ripetibile oltre i termini consentiti (dieci volte in sei mesi) o senza aver apposto sulle ricette il timbro attestante la vendita del prodotto. Il farmacista che vende un medicinale soggetto a ricetta non ripetibile senza la presentazione della ricetta o su presentazione di ricetta priva dei requisiti di validità (codice fiscale, fatti salvi i casi di riservatezza dei trattamenti, indicazione chiara del medico prescrivente stampata o a timbro, data e firma del medico, codice di esenzione) è soggetto alla sanzione amministrativa. L'autorità amministrativa competente può ordinare la chiusura della farmacia per un periodo di tempo da quindici a trenta giorni⁸⁹.

3.15 SISTEMI DI RACCOLTA DI MEDICINALI INUTILIZZATI O SCADUTI

La Legge Finanziaria per l'anno 2008⁹⁰, secondo gli artt. 350-352, garantisce ai cittadini la possibilità di recuperare, restituire o donare i medicinali rimasti inutilizzati nei casi in cui si fosse reso necessario per il medico modificare una terapia già in atto a causa, per esempio, della sua inefficacia oppure per sopravvenuti effetti collaterali al farmaco, fino al caso in cui il paziente fosse deceduto.

La possibilità di riutilizzare i farmaci da parte di organizzazioni non-lucrative (ONLUS) e impegnate nell'assistenza domiciliare era stata già introdotta dalle Direttive del Parlamento Europeo e del Consiglio n. 83 del 6 novembre 2001⁹¹ e n. 94 del 2003⁹², recepite in Italia con il Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006⁹³.

Con l'art. 157, c. 1 bis del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006 sono individuate modalità che rendono possibile la donazione di medicinali non utilizzati a organizzazioni non lucrative di utilità sociale e l'utilizzazione dei medesimi medicinali da parte di queste, in confezioni integre, correttamente conservati e ancora nel periodo di validità, in modo tale da garantire la qualità, la sicurezza e l'efficacia originarie, con esclusione dei medicinali da conservare in frigorifero a temperature controllate, dei medicinali contenenti sostanze stupefacenti o psicotrope e dei medicinali dispensabili solo in strutture ospedaliere. Nello stesso articolo sono definiti i requisiti dei locali e delle attrezzature idonei a garantirne la corretta conservazione e le procedure volte alla tracciabilità dei lotti dei medicinali ricevuti e distribuiti.

Alle ONLUS è consentita la distribuzione gratuita di medicinali non utilizzati direttamente ai soggetti indigenti o bisognosi, dietro presentazione di prescrizione medica, ove necessaria, a condizione che dispongano di personale sanitario ai sensi di quanto disposto dalla normativa vigente. Gli enti che svolgono attività assistenziale sono equiparati, nei limiti del servizio prestato, al consumatore finale rispetto alla detenzione e alla conservazione dei medicinali. È vietata qualsiasi cessione a titolo oneroso dei medicinali oggetto di donazione⁹⁴.

La Legge Finanziaria 2008, all'art. 2, c. 280 lettera b), sanciva, poi, il modo in cui le ASL, le residenze per anziani e le organizzazioni che si occupano dell'assistenza di malati terminali e delle cure palliative potessero riutilizzare le confezioni di medicinali integre, in corso di validità e perfettamente conservate, a eccezione di quelle per le quali è prevista la conservazione a temperatura controllata.

In seguito, è stata emanata la Legge del 19 agosto 2016, n. 166⁹⁵, che si poneva la finalità di ridurre gli sprechi per ciascuna delle fasi di produzione, trasformazione, distribuzione e somministrazione di prodotti alimentari, farmaceutici e altri prodotti.

⁸⁹ Cfr., artt. 147-148 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

⁹⁰ Cfr., Legge n. 244 del 24 dicembre 2007, "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2008)" (< <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2007/12/28/300/so/285/sg/pdf> >).

⁹¹ Cfr., Direttiva del Parlamento Europeo e del Consiglio n. 83 del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=IT> >).

⁹² Cfr., Direttiva della Commissione n. 94 dell'8 ottobre 2003, che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0094&from=it> >).

⁹³ Cfr., art. 157 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

⁹⁴ Cfr., *ibidem*.

⁹⁵ Legge n. 166 del 19 agosto 2016, "Disposizioni concernenti la donazione e la distribuzione di prodotti alimentari e farmaceutici ai fini di solidarietà sociale e per la limitazione degli sprechi" (< <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2016/08/30/202/sg/pdf> >).

Gli obiettivi, in sintesi, riguardano:

- 1) il recupero e la donazione delle eccedenze alimentari ai fini della solidarietà sociale, destinandole all'utilizzo umano;
- 2) il recupero e la donazione di prodotti farmaceutici e altri prodotti ai fini della solidarietà sociale;
- 3) la limitazione degli impatti negativi sull'ambiente e le risorse naturali mediante la riduzione della produzione dei rifiuti, promuovendo il riuso e il riciclo dei prodotti;
- 4) contribuire al raggiungimento degli obiettivi nazionali di prevenzione dello spreco alimentare e di riduzione della quantità dei rifiuti biodegradabili avviati allo smaltimento in discarica;
- 5) contribuire ad attività di ricerca, informazione e sensibilizzazione dei consumatori e delle istituzioni, con particolare riferimento alle giovani generazioni.

L'art. 15 della Legge n. 166 del 19 agosto 2016⁹⁶ dispone modifiche al c. 1 dell'art. 157 del Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006. L'art. 16⁹⁷, inoltre, tra le altre previsioni, contempla anche che, attraverso apposito decreto del Ministero dell'Economia e delle Finanze, le finalità della legge possano essere estese anche ad altri prodotti.

Occorre rilevare, però, che i decreti attuativi previsti sia dall'art. 15 che dall'art.16 della Legge n. 166 del 19 agosto 2016 non sono stati ancora emanati.

Sulla base dei presupposti normativi sopra esposti, però, alcune Regioni italiane hanno già varato proprie norme a regolamento della materia, in particolare:

- il Veneto con la Legge Regionale n. 23 dell'11 novembre 2011⁹⁸, e la Delibera di giunta regionale n. 2311 del 9 dicembre 2014⁹⁹;
- il Piemonte con la Proposta di Legge regionale n. 60 presentata il 7 ottobre 2014¹⁰⁰;
- la Liguria con la Delibera di giunta regionale n. 323 del 20 marzo 2009, con la quale veniva richiesto alle cinque ASL regionali di individuare dei punti di raccolta dei farmaci inutilizzati, al fine di attivarne la successiva dispensazione;
- le Marche con la Legge regionale n. 3 del 5 febbraio 2013¹⁰¹, per la quale è in corso di valutazione la Proposta di Legge di modifica n. 84 del 14 settembre 2016;
- la Campania con la Proposta di Legge regionale, “Interventi regionali per il recupero, il reimpiego e la donazione ai fini del riutilizzo di medicinali inutilizzati in corso di validità”, depositata in data 29 giugno 2016 e in corso di adozione;
- la Puglia con la Proposta di Legge regionale n. 293 del 13 novembre 2013, “Interventi regionali per il contenimento della spesa farmaceutica attraverso il recupero, la restituzione, la donazione ai fini del riutilizzo di medicinali in corso di validità”¹⁰²;
- la Sardegna con la Proposta di Legge regionale n. 47 del 4 giugno 2014, “Norme per il riutilizzo dei medicinali e dei presidi sanitari”;

⁹⁶ Cfr., art. 15 della Legge n. 166 del 19 agosto 2016.

⁹⁷ Cfr., art. 16 della Legge n. 166 del 19 agosto 2016.

⁹⁸ Cfr., Legge Regionale (Veneto) n. 23 del 11 novembre 2011, “Iniziativa regionali per il recupero, la restituzione, la donazione ai fini del riutilizzo di medicinali in corso di validità” (< <https://bur.regione.veneto.it/BurvServices/pubblica/DetailLegge.aspx?id=235945> >).

⁹⁹ Cfr., Deliberazione della Giunta regionale n. 2311 del 9 dicembre 2014, “Approvazione Linee Guida relative all'attività di restituzione, donazione e recupero dei medicinali da riutilizzare” (< <https://bur.regione.veneto.it/BurvServices/pubblica/DetailDgr.aspx?id=287940> >).

¹⁰⁰ Cfr., Proposta di Legge regionale n. 60 del 7 ottobre 2014, “Recupero, restituzione, donazione ai fini del riutilizzo di medicinali in corso di validità”. (< <http://arianna.consiglioregionale.piemonte.it/ariaint/TESTO?TIPOVISUAL=HTML&LAY-OUT=PRESENTAZIONE&TIPODOC=PDL&RINVIOPDL=0&FASEITER=PRESENTAZIONE&PDL=100060> >).

¹⁰¹ Cfr., Legge regionale n. 37 del 5 febbraio 2013, “Interventi regionali per il recupero, la restituzione e la donazione ai fini del riutilizzo di medicinali in corso di validità” (< http://213.26.167.158/bur/PDF/13/N9_14_02_2013.pdf >).

¹⁰² Cfr., Proposta di Legge n. 293 del 13 novembre 2013 (< http://www5.consiglio.puglia.it/Giss9/9PubbGiss.nsf/0/67c5c1d589917e6bc1257c27004b888b?OpenDocument#_Section17 >).

- la Sicilia con il decreto Assessore per la Salute del 4 agosto 2011, “Protocollo operativo per la gestione dei farmaci destinati al riutilizzo ai sensi della L. 24 dicembre 2007, n. 244”.

Il Decreto del Ministero della Salute del 13 febbraio 2018¹⁰³ individua le modalità di donazione a enti del Terzo settore¹⁰⁴ di medicinali per uso umano non utilizzati. Questo Decreto rende attuativa la disposizione della Legge n. 166 del 19 agosto 2016, diretta a favorire la donazione, a enti del Terzo settore, di medicinali non utilizzati, da distribuire a soggetti indigenti o bisognosi. Il Decreto conferma che non possono essere oggetto di donazione i medicinali da conservare a temperature controllate, nonché medicinali contenenti sostanze stupefacenti o psicotrope e quelli dispensabili solo in strutture ospedaliere o in strutture a esse assimilabili, oltre a quelli oggetto di provvedimenti restrittivi emanati dall’AIFA. Soggetti donatori possono essere le farmacie, i grossisti e le parafarmacie, assieme alle imprese titolari di AIC, i loro rappresentanti locali, i loro concessionari per la vendita e i loro distributori. Il decreto specifica, poi, che la donazione non richiede forma scritta e che possono essere donati i medicinali dotati di AIC, compresi quelli di importazione parallela, legittimamente in possesso del donatore, in confezionamento integro, mai utilizzati, in corso di validità, correttamente conservati. Rientrano in questa categoria i medicinali soggetti a prescrizione, i medicinali senza obbligo di prescrizione, i medicinali da banco e i relativi campioni gratuiti.

Possono essere oggetto di donazione anche i farmaci non commercializzati per imperfezioni del confezionamento secondario che non ne modificano l’idoneità d’uso e quelli posti regolarmente in vendita in Paesi esteri, ma non commercializzati in Italia.

Gli enti del Terzo settore che li ricevono devono essere dotati di un magazzino idoneo per conservare i prodotti e di un medico responsabile dell’individuazione dei medicinali che possono essere accettati, nonché di un farmacista responsabile della presa in carico, verifica, custodia e distribuzione. Quest’ultimo, in particolare, deve essere iscritto all’Ordine. È suo compito verificare l’integrità del confezionamento, lo stato di conservazione e la validità, oltreché la rispondenza alle disposizioni del decreto stesso. Deve, infine, registrare i farmaci con un numero progressivo in un’apposita banca dati.

¹⁰³ Cfr., Decreto Ministeriale 13 febbraio 2018, “Individuazione delle modalità che rendono possibile la donazione di medicinali per uso umano non utilizzati a enti del Terzo settore” (< <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2018/04/06/18A02359/sg> >).

¹⁰⁴ L’art. 4 del Decreto legislativo n. 117 del 2017 (< <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/08/2/17G00128/sg> >) definisce “Enti del Terzo Settore” le organizzazioni di volontariato, le associazioni di promozione sociale, gli enti filantropici, le imprese sociali, incluse le cooperative sociali, le reti associative, le società di mutuo soccorso, le associazioni, riconosciute o non riconosciute, le fondazioni e gli enti di carattere privato diversi dalle società costituiti per il perseguimento, senza scopo di lucro, di finalità civiche, solidaristiche e di utilità sociale mediante lo svolgimento di una o più attività di interesse generale in forma di azione volontaria o di erogazione gratuita di denaro, beni o servizi, o di mutualità o di produzione o scambio di beni o servizi, e iscritti nel registro unico nazionale del Terzo settore.

Capitolo Quarto

La Farmacoutilizzazione

Enrica Menditto - Valentina Orlando - Francesca Guerriero - Antonella Piscitelli - Veronica Russo

4.1 LA FARMACOUTILIZZAZIONE

La Drug Utilization Research (DUR), in italiano nota come farmacoutilizzazione, studia «il mercato, la distribuzione, la prescrizione e l'uso di farmaci in una società, con particolare attenzione alle conseguenze mediche, sociali ed economiche che ne derivano»¹. Questa disciplina costituisce una parte essenziale della ricerca applicata ai Sistemi Sanitari in quanto descrive la portata, la natura e l'incidenza dell'esposizione ai farmaci.

La farmacoutilizzazione è nata a metà degli anni Sessanta in alcuni dipartimenti del Nord Europa e del Regno Unito. In particolare, grazie a uno studio pionieristico condotto da Arthur Engel e Pieter Siderius che analizzava il numero di antibiotici venduti in sei Stati europei tra il 1966 e il 1967², fu dimostrata l'importanza del confronto dei dati relativi all'uso dei medicinali in Paesi e regioni differenti. Questo studio suggerì all'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) di organizzare a Oslo nel 1969 il primo convegno sul tema del "Drug consumption", che a sua volta, stimolò la nascita di un gruppo europeo di ricerca sull'utilizzazione dei farmaci (vale a dire l'European Drug Utilization Research Group (DURG) dell'OMS).

In Italia, la rilevazione dei dati sui consumi dei farmaci è una realtà ormai consolidata. I primi sistemi di monitoraggio delle prescrizioni sono stati allestiti negli anni Ottanta in Umbria e in Emilia Romagna, seguite poi nel corso degli anni Novanta da altre Regioni o da singole ASL, fino alla costituzione, presso il Ministero della Salute, dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed), che permette l'acquisizione di diversi flussi informativi sulla prescrizione di farmaci a livello nazionale e regionale. Tali informazioni elaborate dall'OsMed vengono periodicamente pubblicate in Rapporti nazionali, che sintetizzano i dati sull'uso dei farmaci sia a erogati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), sia acquistati privatamente da parte dei cittadini.

Lo scopo principale degli studi di farmacoutilizzazione è facilitare l'uso corretto dei farmaci nelle popolazioni. Per il singolo paziente, l'uso razionale di un medicinale implica una prescrizione ben documentata, a una dose ottimale, con una corretta informazione, a un prezzo accessibile.

L'utilizzo inappropriato delle terapie farmacologiche non solo può causare eventi avversi, ma può comportare anche uno spreco delle risorse finanziarie sanitarie che, a sua volta, può compromettere la qualità dell'assistenza. Il primo passo, dunque, per affrontare questi problemi è quello di identificarli ed evidenziarli: senza una conoscenza delle modalità di prescrizione e di utilizzo dei farmaci è molto difficile intraprendere una discussione sul loro utilizzo razionale e proporre misure per migliorare le abitudini prescrittive dei medici.

¹ Cfr., World Health Organisation (WHO). 2003. *Introduction to Drug Utilization Research*, Oslo, p. 6 (< https://www.whooc.no/filearchive/publications/drug_utilization_research.pdf >).

² Cfr., Engel A., Siderius P. 1968. *The consumption of drugs. Report on a study 1966-1967*. World Health Organisation (WHO), Copenhagen: Regional Office for Europe.

La farmacoutilizzazione, pertanto, non fornisce necessariamente risposte, ma offre informazioni utili a sviluppare una serie di indicatori che, a fronte di un miglioramento della qualità della cura, siano in grado di razionalizzare gli esiti della terapia in termini non solo clinici ma anche economici. Appare evidente come tali studi possano rivelarsi di estremo interesse per i politici che devono implementare e valutare programmi di sanità pubblica, e per gli stessi medici, i quali possono confrontarsi con dati di pertinenza clinica, legati alla loro pratica e ai problemi che essi incontrano giornalmente.

4.2 TIPOLOGIE DI STUDI DI FARMACOUTILIZZAZIONE

Gli studi di farmacoutilizzazione possono essere distinti in due tipologie, descrittivi e analitici.

Gli studi descrittivi delineano i modelli di farmacoutilizzazione e identificano problematiche che necessitano di successive indagini più dettagliate. Essi possono focalizzarsi sul farmaco (per esempio, le relazioni dose-effetto e la concentrazione-effetto), sul medico prescrittore (per esempio, gli indici di qualità di prescrizione) o sul paziente (per esempio, la scelta del farmaco e della dose in relazione a condizioni patologiche, età, capacità metaboliche).

Gli studi analitici, invece, cercano di correlare i dati sull'utilizzo del farmaco con dati relativi alla morbilità, agli esiti del trattamento e alla qualità della cura, con il fine ultimo di valutare se la terapia farmacologica sia razionale o meno.

La ricerca in farmacoutilizzazione descrive, quindi, la portata, la natura e l'incidenza dell'esposizione ai farmaci e può portare alla conoscenza dei seguenti aspetti dell'uso e della prescrizione dei farmaci:

- a) **Pattern di utilizzo;**
- b) **Qualità di utilizzo;**
- c) **Determinanti di utilizzo;**
- d) **Effetti (outcomes) di utilizzo.**

a) PATTERN DI UTILIZZO

Il modello (pattern) di utilizzo si riferisce alla portata e ai profili di utilizzo dei farmaci e agli andamenti e costi nel corso del tempo. Con l'analisi dei pattern di utilizzo è possibile migliorare le conoscenze sulle modalità in cui i farmaci vengono utilizzati attraverso:

- la stima del numero di pazienti esposti all'utilizzo di specifici farmaci in un determinato periodo di tempo. Tale stima può riferirsi sia a tutti i pazienti, indipendentemente da quando abbiano iniziato ad assumerli (detta prevalenza), sia ai pazienti che hanno iniziato la terapia nel periodo di indagine prescelto (detta incidenza);
- la descrizione della dimensione d'uso in un certo momento e/o in una certa area (in un Paese, una Regione, una comunità o un ospedale). Tali stime acquisiscono maggiore rilevanza quando fanno parte di un sistema di valutazione continuo, quando i profili di utilizzo sono seguiti nel corso del tempo e, quindi, possono essere distinte le tendenze dell'uso dei farmaci;
- la stima (per esempio, sulla base di dati epidemiologici relativi a una patologia) di quanti farmaci sono prescritti in maniera opportuna o inappropriata (per esempio quanti farmaci sono prescritti in maggiore o minore quantità rispetto al necessario);
- la disponibilità di dati retrospettivi sull'uso dei farmaci, che possono essere elemento di valutazione per i medici. I dati di farmacoutilizzazione possono essere ritrasmessi ai medici e ciò è particolarmente utile quando la prescrizione può essere paragonata con una qualche forma di "gold standard" o di buona pratica clinica, o con la media delle prescrizioni eseguite nel Paese, nella Regione o nell'area corrispondente;
- la stima di case report di problemi conseguenti all'uso di determinati farmaci o a effetti collaterali a carico di un certo numero di pazienti esposti al farmaco. Ove possibile, bisogna evidenziare se tale effetto avverso è più comune in una determinata fascia d'età, in specifiche condizioni o a una

particolare dose, migliorando così le informazioni disponibili. Migliorare l'informazione su indicazioni, controindicazioni e dosaggi appropriati può essere sufficiente a garantire un corretto uso dei farmaci.

b) QUALITÀ DI UTILIZZO

La “qualità di utilizzo” si basa su verifiche che confrontano l'uso nella corrente pratica con le linee guida nazionali o regionali o con formulari farmaceutici locali. Gli indici di qualità relativi all'uso dei farmaci possono includere la scelta del farmaco (aderenza del paziente alla terapia farmacologica), costo del farmaco (conformità con le indicazioni di budget), dosaggio del farmaco (la conoscenza di quelle che sono le differenze interindividuali nel dosaggio dei farmaci, anche in base all'età del paziente), la conoscenza delle interazioni e delle reazioni avverse al farmaco, la percentuale di pazienti che sono consapevoli o meno del rapporto costo/beneficio del loro trattamento.

c) DETERMINANTI DI UTILIZZO

I “determinanti di utilizzo” includono le caratteristiche degli utilizzatori (parametri sociodemografici, atteggiamento dei pazienti nei confronti dei farmaci), caratteristiche dei medici prescrittori (specializzazione, formazione e fattori che influenzano le scelte terapeutiche) e caratteristiche del farmaco (proprietà terapeutiche, forma farmaceutica e accessibilità).

d) OUTCOMES DI UTILIZZO

Gli effetti o outcomes di utilizzo sono relativi alle conseguenze sullo stato di salute (benefici ed effetti avversi) e alle conseguenze di natura economica. In tal modo, è possibile fornire anche in relazione all'efficienza di utilizzo dei farmaci, vale a dire se una determinata terapia farmacologica procura benefici anche in termini economici (*value for money*). In tal modo, è possibile contribuire a definire le priorità per una razionale ripartizione dei fondi per l'assistenza sanitaria.

La farmacoutilizzazione può mettere in evidenza alcune ipotesi che spingono a programmare ulteriori indagini. In particolare, è possibile effettuare:

- un confronto dei costi e dei profili di utilizzo tra diverse aree e in diversi periodi, in cui possono essere formulate ipotesi per successive indagini finalizzate a comprendere i motivi e le conseguenze delle differenze rilevate. Le differenze e le modifiche nell'uso dei farmaci possono avere nel tempo implicazioni cliniche, sociali ed economiche sia per il singolo paziente che per la società, dovrebbero, quindi, essere identificate, spiegate e, quando necessario, corrette;
- un confronto tra i patterns di utilizzo osservati e le più recenti linee guida e raccomandazioni relative al trattamento di una determinata patologia, in cui si possono formulare alcune ipotesi, considerando che la presenza di discrepanze è indicativa di una pratica non ottimale, che sono richiesti interventi educazionali, o che le linee guida vanno riviste alla luce della pratica attuale. Tali ipotesi vanno effettuate sia in caso di rilevato sottoutilizzo dei farmaci sia in caso di sovra-utilizzo. Ulteriori indagini possono poi condurre a studi sull'aderenza alle terapie croniche nella pratica clinica, permettendo così di valutare e confrontare i trattamenti farmacologici con gli standard di riferimento, sulla base di alcune caratteristiche particolarmente rilevanti nelle malattie croniche quali la persistenza, l'aderenza, la ciclicità del trattamento.

4.3 TIPOLOGIE DI INFORMAZIONI

A seconda del problema da valutare, sono necessarie diverse tipologie di informazioni relative al consumo dei farmaci. In certe situazioni, possono essere, per esempio, necessari dati che fanno riferimento al consumo globale dei farmaci, o all'uso di gruppi di farmaci o di singoli farmaci. In altre, invece, risultano rilevanti le informazioni sul tipo di trattamento, sul paziente e sul medico prescrittore. Così come hanno sempre una grande importanza i dati sui costi dei farmaci.

È possibile definire una breve griglia sulle varie “tipologie di informazioni”.

- **Informazioni sui farmaci (Drug-Based Approach):** può risultare utile conoscere le tendenze relative al consumo totale dei farmaci, anche se spesso sono richieste informazioni più dettagliate sull’uso dei farmaci a vari livelli di aggregazione, sulle indicazioni terapeutiche, le dosi e i regimi di dosaggio.
- **Informazioni sui problemi (Problem-Based Approach):** può risultare utile, anziché indagare la modalità di utilizzo di un farmaco, cercare di individuare il modo migliore per gestire un particolare problema (per esempio l’ipertensione, l’ulcera gastrica o la depressione).
- **Informazioni sui pazienti (Patient-Based Approach):** possono risultare utili informazioni demografiche e altri tipi di informazioni relative al paziente. Per esempio, per valutare la probabilità di gravi effetti collaterali in seguito all’uso di FANS, o se il farmaco è utilizzato in una fascia d’età diversa da quella in cui sono state eseguite le sperimentazioni cliniche, è importante stratificare i pazienti per fasce di età. Inoltre, può essere interessante risalire alle co-morbidità del gruppo di pazienti in studio per stabilire la scelta del trattamento (per esempio, gli ACE-inibitori sono farmaci di prima scelta nei pazienti con insufficienza cardiaca) o gli effetti indesiderati (per esempio l’utilizzo di β -bloccanti in pazienti asmatici). In alcuni casi, sarà importante avere a disposizione determinate informazioni di natura qualitativa, quali le percezioni dei pazienti e le loro attitudini all’uso di farmaci.
- **Informazioni sul medico prescrittore (Prescriber-Based Approach):** il medico prescrittore rappresenta un elemento chiave nella valutazione del consumo dei farmaci. La valutazione dei fattori che determinano un differente comportamento prescrittivo è spesso fondamentale per comprendere come e perché i farmaci vengono prescritti.

4.4 FONTE DEI DATI

L’interesse crescente nei confronti di un uso più appropriato delle risorse sanitarie ha portato alla creazione di database dedicati agli studi di farmacoutilizzazione. Tali database derivano da due tipologie di fonti:

- a) **archivi amministrativi sanitari;**
- b) **archivi clinici.**

a) ARCHIVI AMMINISTRATIVI SANITARI

Gli archivi sanitari aziendali sono realizzati in maniera autonoma per scopi di natura amministrativa. Tuttavia, spesso, tali archivi dispongono dei requisiti necessari per poter condividere e integrare le informazioni possedute. Attraverso l’identificativo del paziente, infatti, è possibile effettuare collegamenti per creare una banca dati di popolazione. Ciò permette di ricostruire, per ciascun assistito, il profilo analitico e cronologico dei trattamenti effettuati e delle risorse assorbite e, nel contempo, il modo in cui il paziente ha utilizzato le risorse a lui destinate. Questa tipologia di database è una fonte idonea alla valutazione delle modalità di utilizzo dei farmaci.

- **DATABASE ANAGRAFICHE ASSISTIBILI/MEDICI.** Questo archivio registra tutte le informazioni anagrafiche dei medici e degli assistibili dalla Azienda Sanitaria. Le informazioni contenute in tale database sono il codice identificativo, la data di nascita, il sesso e il distretto di appartenenza.
- **DATABASE FARMACEUTICI.** Questi archivi prevedono la raccolta di tutte le informazioni relative ai farmaci erogati a carico del Servizio Sanitario Nazionale in regime di dispensazione convenzionata, diretta e per conto e ospedaliera. In relazione al regime di fornitura del farmaco è possibile distinguere:
 1. *Database farmaceutico territoriale*, all’interno del quale sono presenti tutte le prescrizioni farmaceutiche dispensante a carico del SSN da parte delle farmacie aperte al pubblico. I dati

disponibili sono il codice di identificazione del farmaco (codice AIC), il numero di confezioni prescritte, il codice di identificazione del medico prescrittore, il codice di identificazione del paziente (codice fiscale) e la data della prescrizione.

2. *Database farmaceutico distribuzione diretta e per conto*, all'interno del quale sono presenti tutte le prestazioni farmaceutiche erogate alla dimissione di ricovero o dopo la visita specialistica, limitatamente al primo ciclo terapeutico completo, ai soggetti cronici sottoposti a piani terapeutici o presi in carico dalle strutture, in assistenza domiciliare, residenziale e semiresidenziali (dette erogazioni in diretta), da parte delle farmacie convenzionate, pubbliche e private, per conto delle Aziende Sanitarie Locali (dette prestazioni per conto). I dati disponibili sono il codice di identificazione del farmaco (codice AIC), il numero di confezioni prescritte o unità di farmaco prescritte (numero di fiale, capsule, eccetera) il canale di erogazione (Diretta o per conto), il codice di identificazione della struttura erogante, il codice di identificazione del paziente e la data di erogazione.
 3. *Database farmaceutico ospedaliero*, all'interno del quale sono presenti tutte le informazioni dei farmaci destinati alla somministrazione interna consegnati dalle farmacie ospedaliere ai reparti, i medicinali destinati alla somministrazione interna consegnati dalle farmacie distrettuali ai laboratori, ambulatori e altro tipo di struttura territoriale. I dati disponibili sono il codice di identificazione del farmaco (codice AIC), il numero di confezioni o unità di farmaco prescritte (numero di fiale, capsule, eccetera), codice identificativo del reparto e della struttura erogante, la data di erogazione.
- **DATABASE NOSOLOGICO OSPEDALIERO.** Questo archivio è concepito per la rilevazione dei ricoveri ospedalieri ed è generato dalla diagnosi di dimissione codificate secondo ICD9 (*International Classification of Disease*) contenute nella Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO). Tale database contiene alcune informazioni di carattere amministrativo e clinico relative alle degenze, tra cui il codice identificativo del paziente (codice fiscale), la data di ricovero e di dimissione, la diagnosi principale, le diagnosi di malattie concomitanti, lo stato di dimissione (guarito, deceduto, trasferito), il regime di ricovero (day-hospital oppure ordinario), il DRG (*Diagnosis-Related Group*) assegnato e la tariffa di rimborso del ricovero.

b) ARCHIVI CLINICI

Il principale limite delle banche dati amministrative è la mancanza di dati clinici. Tali banche dati, infatti, nascendo, come accennato, per scopi amministrativi e contabili, tralasciano tutti gli aspetti inerenti alle abitudini di vita del paziente (per esempio, l'essere fumatori o il consumo di alcolici), i sintomi, gli indicatori di esito intermedio (valore della pressione arteriosa, del colesterolo, della glicemia). Allo scopo di completare il contributo informativo garantito da una banca dati amministrativa, è possibile attivare una banca dati clinica. Questo strumento offre la possibilità di raccogliere le rimanenti informazioni per la completezza della caratterizzazione del paziente, della definizione degli interventi e della valutazione degli esiti.

I database clinici danno la possibilità sia di acquisire in modo stabile e continuativo informazioni sulle caratteristiche dei pazienti che accedono a specifici servizi, sia di rilevare i loro esiti clinici. Un'altra importante potenzialità dei suddetti database è di offrire opportunità di ricerca in ambito clinico. In questo contesto, la banca dati può sia integrare le conoscenze scientifiche prodotte dalla ricerca clinica sperimentale (verificando nella pratica clinica quotidiana l'effettiva applicabilità dei risultati ottenuti in ambito sperimentale), sia surrogare la mancanza, allorché siano presenti aree cliniche in cui studi randomizzati non siano disponibili o, comunque, non fattibili.

Le banche dati cliniche comportano, però, alcuni problemi di carattere gestionale come la necessità di collaborazione degli utenti per la qualità e la completezza dei dati, le difficoltà di addestramento al corretto e costante utilizzo degli strumenti per la raccolta dei dati, i costi di realizzazione e mantenimento.

4.5 RECORD LINKAGE

Le informazioni contenute nei database sono organizzate in tabelle, ciascuna delle quali rappresenta uno spaccato della realtà d'interesse che si intende studiare.

A questo proposito, si supponga di avere un database organizzato nel modo seguente:

- 1) Una tabella denominata “pazienti”, contenente l'elenco dei pazienti della realtà d'interesse;
- 2) Una o più tabelle di farmaceutica contenenti i dati del triennio 2006-2008, suddivisi per anno, derivanti dalla lettura ottica delle ricette o dalle prestazioni farmaceutiche erogate, fra cui il codice identificativo del paziente che ha ricevuto la prescrizione;
- 3) Una o più tabelle di schede di dimissione ospedaliera (SDO) contenente i dati del triennio 2006-2008, suddivisi per anno, derivanti dalle ospedalizzazioni, fra cui il codice identificativo del paziente ricoverato;
- 4) Una tabella denominata “medici” contenente i dati dei medici operanti nella realtà d'interesse;
- 5) Una tabella di raccordo fra medici e pazienti (med_paz) che renda conto dell'attribuzione dei pazienti ai medici di medicina generale.

I dati contenuti in tali tabelle, già significativi di per sé, assumono maggior rilevanza quando sono collegati tra loro. Tale operazione è detta di *record linkage*.

Collegando le varie tabelle in base alla chiave “codice paziente” è possibile ricostruire la posizione di ciascun paziente all'interno del database amministrativo. Laddove si disponga di chiavi condivise da più database, infatti, è possibile estendere le operazioni di *record linkage* fra tabelle appartenenti a database diversi, effettuando così un'operazione di *cross database record linkage*, come esemplificato in Figura 1.

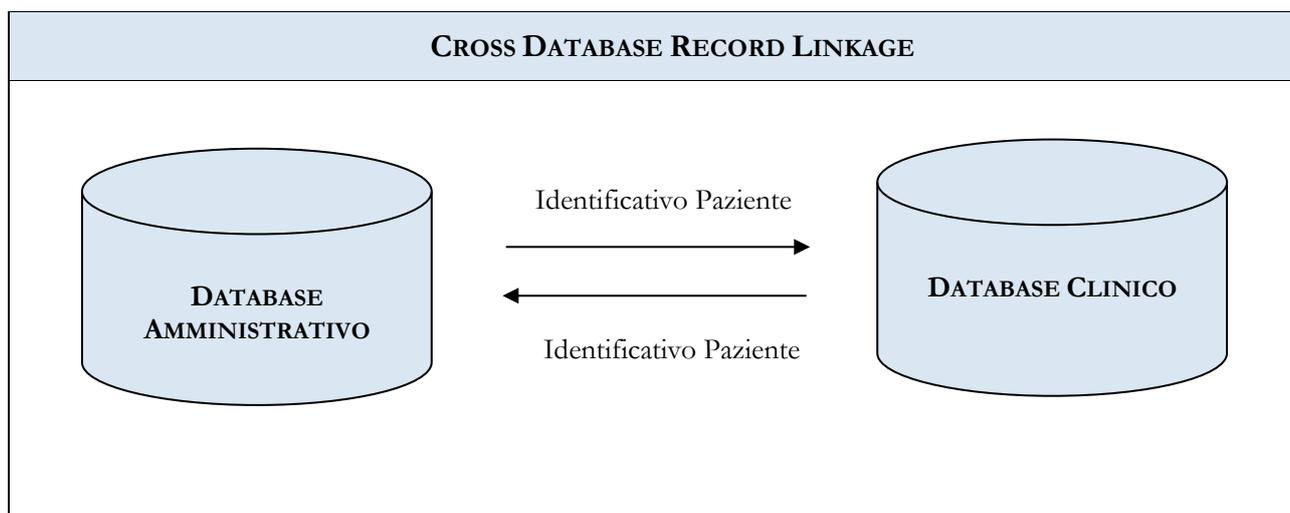


Figura 1- Cross database record linkage

La strategia di realizzazione di un sistema informativo fruibile alla conduzione di studi di farmacoutilizzazione può essere graduale (prima la banca dati amministrativa poi la banca dati clinica) oppure parziale (una sola tra le due banche dati). È necessario, comunque, che la strategia sia coerente con gli obiettivi di valutazione prefissati e che preveda una prospettiva di integrazione delle diverse fonti informative e di condivisione dei dati raccolti.

L'integrazione dei diversi archivi si concretizza, pertanto, nell'attribuzione al singolo paziente del complesso dei fattori (data nascita, sesso, eventuali prescrizioni o erogazioni di farmaci, eventuali ricoveri). Il risultato finale di questo procedimento è, a livello del singolo assistito, la definizione di un profilo clinico, analitico e cronologico e, a livello di aggregato, la creazione di una banca dati epidemiologica di popolazione.

4.6 IL SISTEMA DI CLASSIFICAZIONE ATC/DDD

L'analisi delle banche dati amministrative consentono di ottenere i dati relativi al codice di identificazione del farmaco (codice AIC), il numero di confezioni prescritte, il codice di identificazione del medico prescrittore, il codice di identificazione del paziente e la data della prescrizione. È evidente che l'analisi di questi soli dati consentirebbe al massimo di stilare graduatorie del numero di confezioni o di ricette erogate, con il problema di non poter confrontare confezioni diverse dello stesso farmaco contenenti un diverso numero di unità posologiche o, ancor meno, farmaci aventi diversa potenza o diversa durata del ciclo terapeutico. Il principale problema degli studi di farmacoutilizzazione è quindi l'adozione di una metodologia che consenta di produrre stime affidabili dell'esposizione della popolazione ai farmaci, di porre a confronto i consumi di farmaci o classi di farmaci diversi e, infine, di confrontare l'uso di farmaci in aree diverse territoriali.

L'accesso a informazioni standardizzate e convalidate sull'uso dei farmaci è, pertanto, essenziale per consentire l'audit dei modelli di utilizzo, per identificare i problemi nell'uso, per poi avviare interventi educativi o di altro tipo e per monitorarne i risultati. Per tale ragione, tra i vari sistemi di classificazione proposti nel corso degli anni, a livello internazionale è stata adottata la classificazione ATC/DDD che si serve di due tipologie di classificazione, l'*Anatomical Therapeutic Chemical classification system* (classificazione Anatomica Terapeutica Chimica - ATC) e la *Defined Daily Dose* (Dose Definita Giornaliera - DDD).

Questo sistema di classificazione nacque nel 1969 con l'obiettivo di definire un sistema di classificazione dei medicinali comune a livello internazionale e nel 1996 è stato istituito come standard internazionale per gli studi di farmacoutilizzazione. In Italia, il centro di riferimento per il sistema ATC/DDD è il DURG - Italia (*Drug Utilization Research Group* Italia), un'associazione scientifica associata all'EURO DURG (*European Drug Utilization Research Group*) che dal 1995 mantiene e distribuisce un archivio dei farmaci in commercio in Italia con ATC e DDD.

4.7 LA CLASSIFICAZIONE ATC

Con lo sviluppo della farmacoutilizzazione è stata evidenziata la necessità di creare un sistema di classificazione accettato a livello internazionale. L'NMD (*Norwegian Medicinal Depot*) ha così sviluppato la classificazione *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), che rappresenta una modifica di una precedente classificazione dei farmaci, la *Anatomical Classification* (AC *system*) sviluppata dall'*European Pharmaceutical Market Research Association* (EPhMRA)³.

A livello internazionale, la classificazione ATC viene assegnata e mantenuta dal Centro Collaborativo OMS per le Statistiche sui Farmaci di Oslo. Il sistema di classificazione ATC è basato sugli stessi principi del sistema AC (classificazione anatomica) sviluppata dalla EPhMRA e dalla *Pharmaceutical Business Intelligence and Research Group* (PBIRG). Rispetto alla classificazione del sistema AC, che comprende quattordici gruppi anatomici principali e due sottolivelli terapeutici, nel sistema ATC i principi attivi sono classificati in una gerarchia con cinque diversi livelli.

Lo scopo delle due classificazioni differisce per ciò che concerne le modalità di utilizzo. La classificazione ATC è usata per gli studi di monitoraggio dell'impiego dei farmaci e delle reazioni avverse, mentre la classificazione dell'EPhMRA è adottata per le indagini di mercato in ambito farmaceutico. L'ATC è quindi un sistema di classificazione dei farmaci di tipo alfanumerico che suddivide i medicinali in base ai cinque livelli gerarchici. Tutti i principi attivi in uso presentano un codice ATC che li contraddistingue in maniera univoca e li classifica in base all'organo, al sistema su cui agiscono e alle loro proprietà terapeutiche, farmacologiche e chimiche.

I prodotti farmaceutici sono classificati sulla base dell'uso terapeutico principale, seguendo il principio che tutti i prodotti con formulazione analoga, dose unitaria e via di somministrazione, possono avere un solo codice ATC. Tuttavia, uno stesso principio attivo può avere più di un codice ATC nel caso siano presenti diverse indicazioni terapeutiche, dosaggi e vie di somministrazione.

³ Cfr., WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2018. *History*, in <https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/history/>.

I cinque livelli gerarchici previsti dalla classificazione ATC⁴ sono i seguenti:

I LIVELLO. È contraddistinto da una lettera dell’alfabeto che indica il gruppo anatomico principale, ossia la sede anatomica di azione del farmaco. I gruppi anatomici principali sono i seguenti quattordici:

- A) *Alimentary tract and metabolism* - Apparato gastrointestinale e metabolismo
- B) *Blood and blood forming organs* - Sangue e organi emopoietici
- C) *Cardiovascular system* - Apparato cardiovascolare
- D) *Dermatologicals* - Farmaci dermatologici
- G) *Genito urinary system and sex hormones* - Apparato genito-urinario e ormoni sessuali
- H) *Systemic Hormonal preparations, excl. Sex hormones* - Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali e l’insulina
- J) *General antiinfectives for systemic use* - Antimicrobici generali per uso sistemico
- L) *Antineoplastic and immunomodulating agents* - Farmaci antineoplastici e immunomodulatori
- M) *Musculo - Skeletal system* - Apparato muscoloscheletrico
- N) *Nervous system* - Sistema nervoso
- P) *Antiparasitic products, insecticides and repellents* - Farmaci antiparassitari insetticidi e repellenti
- R) *Respiratory system* - Sistema respiratorio
- S) *Sensory organs* - Organi di senso
- V) *Various* - Vari

II LIVELLO. È contraddistinto da un numero di due cifre che indica il gruppo terapeutico principale a cui il farmaco appartiene. Per esempio, il gruppo anatomico principale “C - Cardiovascular system” contiene nove gruppi terapeutici principali, in cui rientrano i farmaci attivi sul sistema cardiovascolare, come riportato in Figura 2.

ESEMPIO DI CLASSIFICAZIONE ATC DI II LIVELLO	
ATC II LIVELLO	GRUPPO TERAPEUTICO PRINCIPALE
C01	Terapia cardiaca
C02	Antipertensivi
C03	Diuretici
C04	Vasodilatatori periferici
C05	Vasoprotettori
C07	Betabloccanti
C08	Calcio-antagonisti
C09	Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina
C10	Sostanze modificatrici dei lipidi

Figura 2 - Esempio di classificazione ATC di II livello

III LIVELLO. È contraddistinto da una lettera dell’alfabeto che indica il sottogruppo terapeutico farmacologico. Per esempio, se si considera tra i farmaci che agiscono sull’apparato cardiovascolare

⁴ Cfr., WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2018. *Structure and principles* in < https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/ >.

(gruppo C) i diuretici (C03), questi, in base al meccanismo e sede d'azione, saranno classificati in 5 sottogruppi terapeutici farmacologici, contraddistinti dalle lettere dell'alfabeto che vanno dalla A alla E (Figura 3).

ESEMPIO DI CLASSIFICAZIONE ATC III LIVELLO	
ATC III LIVELLO	SOTTOGRUPPO TERAPEUTICO FARMACOLOGICO
C03A	Diuretici ad azione diuretica minore, tiazidi
C03B	Diuretici ad azione diuretica minore, escluse le tiazidi
C03C	Diuretici ad azione diuretica maggiore
C03D	Farmaci risparmiatori di potassio
C03E	Diuretici e farmaci risparmiatori di potassio in associazione

Figura 3 - Esempio di classificazione ATC III livello

IV LIVELLO. È contraddistinto da una lettera dell'alfabeto che indica il sottogruppo chimico terapeutico farmacologico; per esempio, se si considera il sottogruppo terapeutico farmacologico “C03A - Diuretici ad azione diuretica minore, tiazidi”, questo a sua volta si divide in quattro ulteriori gruppi, così come mostrato in Figura 4.

ESEMPIO DI CLASSIFICAZIONE ATC IV LIVELLO	
ATC IV LIVELLO	SOTTOGRUPPO CHIMICO TERAPEUTICO FARMACOLOGICO
C03AA	Tiazidi non associate
C03AB	Tiazidi in associazione con potassio
C03AH	Tiazidi, associazione con psicolettici e/o analgesici
C03AX	Tiazidi, associazione con altri farmaci

Figura 4 - Esempio di classificazione ATC IV livello

V LIVELLO. È contraddistinto da un numero di due cifre che indica il sottogruppo chimico specifico per ogni singola sostanza. Per esempio, nel gruppo anatomico principale “C”, all'idroclorotiazide corrisponde il codice ATC “C03AA03”; pertanto, tutte le specialità medicinali contenenti l'idroclorotiazide presenteranno il codice C03AA03 sulla confezione.

4.8 RICHIESTA DEL CODICE ATC PER LE NUOVE SOSTANZE

Nel momento in cui una nuova sostanza o un nuovo farmaco ottiene l'AIC, necessita del proprio codice ATC. Per ottenerlo, le industrie farmaceutiche devono inviare una dettagliata documentazione al Centro di Collaborazione per la statistica dei farmaci dell'OMS. Nello specifico, la documentazione deve contenere:

- 1) Struttura chimica della sostanza e relazione con farmaci simili;
- 2) Farmacologia e meccanismo d'azione e relazioni con farmaci simili;
- 3) Indicazione principale di utilizzo, come indicato nelle informazioni sul prodotto nei principali Paesi in cui è concessa in licenza o presentata per la concessione di licenze;
- 4) Altre indicazioni che sono concesse in licenza o per le quali viene proposta la licenza in futuro;
- 5) Proposta di classificazione ATC con giustificazione basata sulle prove presentate;
- 6) Status relativo all'AIC;
- 7) Informazioni sull'uso terapeutico, se disponibili.

Le nuove voci nel sistema di classificazione ATC sono assegnate su richiesta degli utenti, attraverso la compilazione di una domanda gratuita indirizzata al Centro di collaborazione per la statistica dei farmaci.

I nuovi codici ATC sono tutti formalmente approvati nel corso di due riunioni annuali (che si tengono generalmente a marzo e a ottobre). I passaggi principali della procedura di approvazione dei nuovi codici sono i seguenti:

- Una lettera standard che conferma la ricezione della richiesta;
- Se il nuovo codice è facile da assegnare, ne viene assegnato uno preliminare entro 6-8 settimane;
- Per le sostanze con più di una classificazione alternativa, e per le sostanze che sono difficili da classificare, le richieste sono discusse nel Gruppo di lavoro e il richiedente riceverà informazioni entro 6-8 settimane dal ricevimento della domanda. In seguito all'approvazione, il nuovo codice viene inviato al richiedente;
- Dopo l'approvazione del verbale, i codici ATC vengono pubblicati sul relativo sito web e nel numero successivo della rivista *WHO Drug Information*; viene, inoltre, definito un tempo limite entro il quale le parti interessate potranno commentare o contestare le decisioni;
- Nel caso in cui vengano sollevate obiezioni, giustificate sulla base delle prove presentate, il nuovo codice ATC verrà nuovamente esaminato nella riunione successiva. Se la decisione resta invariata, sarà considerata definitiva e viene concessa una scadenza per qualsiasi parte interessata per commentare o contestare la decisione;
- Se non vengono ricevute obiezioni, il nuovo codice ATC è considerato definitivo.

4.9 DOMANDE DI MODIFICA DELLA CLASSIFICAZIONE ATC

Il sistema di classificazione ATC deve poter essere revisionato in modo rapido ed efficiente vista la dimensione di continua evoluzione che caratterizza il ciclo di un farmaco. L'obiettivo di fondo, naturalmente, è mantenere un sistema di classificazione stabile nel tempo. Sicché, prima di apportare un cambiamento, vengono considerate tutte le possibili conseguenze, sia positive, sia negative, derivanti da una modifica. Tale modifica può essere effettuata quando l'uso principale di un farmaco è chiaramente cambiato oppure se sono richiesti nuovi raggruppamenti per alcune sostanze o per migliorare la specificità dei gruppi stessi. Altre ragioni che possono giustificare una variazione, si verificano quando sono scoperte nuove conoscenze sul meccanismo di azione di una sostanza o se si rende necessario dividere un gruppo diventato troppo ampio.

Nel momento in cui si decide di apportare una modifica, vengono utilizzati i seguenti principi:

- 1) quando vengono assegnati nuovi gruppi di ATC terapeutici o farmacologici, deve essere sempre presa in considerazione l'eventuale presenza di sostanze di altri gruppi che dovrebbero essere incluse nel nuovo gruppo;
- 2) quando i codici ATC subiscono modifiche per i prodotti semplici, è necessario considerare sempre se è necessario decidere di modificare il codice ATC per prodotti in combinazione con il principio attivo in questione;
- 3) quando un codice ATC di una molecola viene modificato non verrà riutilizzato per la classificazione di nuove sostanze.

È quindi importante presentare dati validi, utili a giustificare la proposta di modifica. In particolare,

- se la proposta riguarda la modifica di un uso terapeutico principale, i dati da presentare devono indicare questo "cambiamento" attraverso ricerche di mercato che mostrano la percentuale di utilizzo per le diverse indicazioni in una serie di Paesi;
- se, invece, la richiesta di modifica riguarda una variazione del meccanismo d'azione, dovrebbero essere presentate prove pertinenti che dimostrino siffatto cambiamento;

- se la richiesta di modifica propone di stabilire gruppi ATC specifici per una o più sostanze già classificate in un gruppo o sottogruppo differente, i dati raccolti dovranno dimostrare e confermare che la modifica è vantaggiosa e rappresenta un miglioramento della classificazione ATC per la presentazione statistica sul consumo del farmaco. Non verranno prese in considerazione, invece, giustificazioni basate sull'uso del sistema di rimborso per ragioni di prezzo o marketing.

4.10 LA DOSE DEFINITA DIE (DDD)

Fin dai primi studi pionieristici di farmacoutilizzazione è emerso che esisteva una considerevole variabilità nelle modalità di consumo dei medicinali sia a livello nazionale che internazionale⁵. Inoltre, le differenze nella classificazione dei medicinali e nelle unità di misura rendevano difficile il confronto tra le modalità di utilizzo nei vari Paesi o all'interno degli stessi. Per risolvere questi problemi e standardizzare i criteri di valutazione, il WHO *Drug Utilization Research Group* (DURG), propose di usare la tecnica della *Defined Daily Dose* (DDD) per convertire i diversi pattern di consumo dei farmaci in unità confrontabili⁶.

Secondo la definizione base, la DDD è la dose media di mantenimento di un farmaco assunta giornalmente da un paziente adulto, con riferimento all'indicazione terapeutica principale⁷. È importante sottolineare che questa unità di misura che non riflette necessariamente la dose giornaliera raccomandata o prescritta.

Le dosi terapeutiche per singoli pazienti e gruppi di pazienti differiscono spesso dalla DDD poiché sono basate su caratteristiche individuali (come età, peso, differenze etniche, tipo e gravità della malattia) e considerazioni farmacocinetiche. Inoltre, dove il dosaggio è correlato al peso corporeo, la dose giornaliera viene calcolata partendo dal presupposto che l'adulto pesi 70 kg e il bambino 25 kg⁸.

Per tale ragione, la DDD rappresentando un'unità di misura fissa indipendente dal prezzo e dall'uso terapeutico, consente al ricercatore di valutare l'andamento del consumo di farmaci e di effettuare raffronti tra gruppi di popolazione.

Con la DDD, i dati sono espressi come numero di giornate "convenzionali" di terapia prescritte e, quindi, sono confrontabili con i farmaci utilizzati a dosi diverse (diversa potenza farmacologica) o con differenti indicazioni. La DDD è del resto un tipo di classificazione che prende in considerazione la dose di mantenimento della terapia, ma non la dose iniziale. Per i farmaci somministrati in una dose iniziale di carico diversa dalla dose di mantenimento, quest'ultima viene scelta come base per la DDD. Se un farmaco può essere usato sia per la profilassi che per la terapia, viene scelta generalmente la dose terapeutica, tranne nel caso in cui l'indicazione principale sia chiaramente profilattica. Sicché, è importante non attribuire alla DDD un significato improprio, vale a dire né di dose raccomandata, né prescritta: essa va considerata quale strumento tecnico per misurare le prescrizioni dei farmaci. È doveroso ricordare che la dose giornaliera effettivamente usata nel trattamento di pazienti, sia ospedalieri che extraospedalieri, può essere diversa dalla DDD. Per esempio, la DDD attribuita a un antibiotico come l'Amoxicillina è di un grammo, mentre la dose giornaliera impiegata può variare da uno a più di tre grammi, in funzione del tipo di infezione trattata e della sua gravità.

Dunque, applicando la DDD a una popolazione definita, è possibile:

- 1) esaminare i cambiamenti nel consumo del farmaco nel tempo;
- 2) effettuare confronti internazionali;

⁵ Cfr., Bergman U., Elmes P., Halse M., Halvorsen T., Hood H., Lunde P.K., Sjöqvist F., Wade O.L., Westerholm B. 1975. "The measurement of drug consumption. Drugs for diabetes in Northern Ireland, Norway and Sweden". *European journal of clinical pharmacology*, 28, 8 (2): pp. 83-89.

⁶ Cfr., Wessling A., Boethius G. 1990. "Measurement of drug use in a defined population. Evaluation of the Defined daily Dose (DDD) Methodology". *European journal of clinical pharmacology*, 39 (3): pp. 207-10.

⁷ Cfr., Dukes M.N.G. 1992. *Drug Utilization Studies: Methods and Uses*. World Health Organisation (WHO), Copenhagen: Regional Office for Europe, n. 45, pp. 1-4 (< http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/156782/euro_series_45.pdf >).

⁸ Cfr., Truter I. 2008. "A review of Drug Utilization Studies and Methodologies". *Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 1, n. 2, pp. 91-104 (< <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.1006.1271&rep=rep1&type=pdf> >).

- 3) valutare l'effetto dei programmi educativi diretti al medico o al paziente;
- 4) documentare l'intensità della terapia relativa con vari gruppi di farmaci;
- 5) seguire i cambiamenti nell'uso di una specifica classe di farmaci;
- 6) valutare gli effetti regolatori sui modelli di prescrizione.

4.11 RICHIESTA, REVISIONE E MODIFICA DI UNA DDD

Le autorità sanitarie, i produttori farmaceutici, i ricercatori e altri utenti, possono, in linea di principio, proporre una nuova DDD. Tuttavia, sono i produttori farmaceutici i soggetti che fanno il maggior numero di richieste, anche perché hanno la possibilità di accedere con maggiore facilità alle informazioni richieste⁹.

Una DDD è assegnata, terminata la procedura di raccolta e validazione della documentazione, solo alle sostanze che hanno ricevuto un codice ATC o contemporaneamente all'attribuzione del codice ATC¹⁰.

Le informazioni richieste per ottenere una DDD (Figura 5) sono:

- 1) Intervalli e istruzioni di dosaggio per ciascuna indicazione nelle informazioni del prodotto approvato da una o più autorità di regolamentazione;
- 2) Proposta di DDD giustificata dalle informazioni fornite;
- 3) Status relativo all'AIC;
- 4) Dosi utilizzate nelle sperimentazioni cliniche per supportare il marketing, se disponibili;
- 5) Dati di ricerche di mercato sulle dosi utilizzate nella pratica clinica in diversi paesi, se disponibili;
- 6) Laddove il farmaco debba rientrare in una classificazione ATC esistente, dovrebbero essere fornite informazioni di dosaggio comparative, se disponibili.

Per ciò che concerne, invece, la procedura di approvazione di una nuova DDD, i passaggi da rispettare – anch'essi molto simili per l'assegnazione dei nuovi codici ATC – sono i seguenti:

- Il Centro conferma la ricezione della richiesta e fornisce informazioni al richiedente circa il calendario previsto per la discussione da parte del Gruppo di Lavoro;
- Dopo l'approvazione, la decisione viene riferita al richiedente e alle parti interessate e viene concesso un termine per commentare o opporsi alla decisione del Gruppo di lavoro;
- In caso di obiezioni, viene effettuata una riesamina e, se la decisione resta invariata, la nuova DDD è considerata definitiva e pubblicata sul sito web < <https://www.whocc.no/> > e sulla rivista *WHO Drug Information*¹¹.

⁹ Cfr., WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2013. *Guidelines for ATC classification and DDD assignment*, Oslo, p. 42 (< https://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf >).

¹⁰ Cfr., *ibidem*, p. 43.

¹¹ Cfr., < <https://www.who.int/medicines/publications/druginformation/en/> >.



**WHO COLLABORATING CENTRE FOR
DRUG STATISTICS METHODOLOGY**

Postal address: P.O.Box 222 Skøyen, 0213 Oslo, Norway
 Visiting address: Marcus Thranes gate 6, 0473 Oslo, Norway
 Telephone: +47 21078160, E-mail: whocc@fhi.no

Application form

- ATC
 DDD (Marketing authorization is needed)

Requested by:	
Name:	
Company:	
Address:	
Country:	
Email:	
Active ingredients (preferably INN names):	INN request number:
Brand name:	
Dosage form:	Strengths:
Manufacturer:	
Main indication*:	
Other indications*:	
Approved dose recommendations*:	
ATC code proposal:	DDD proposal:

* References should be given and submitted (e.g. from SPC)

Status concerning Marketing Authorization

Marketing Authorization (MA) has been approved in the following countries ¹⁾ :	Date of approval
MA application has been submitted in the following countries ¹⁾²⁾ :	Date of submission::

A MA application has not yet been submitted, but is planned (date): _____, in the following countries: _____

Documentation should be enclosed (in English only). Electronic versions of all enclosures should be forwarded to the Centre. Please note that no paper copies are required when the application is submitted electronically followed by our automatic receipt. Application for ATC/DDD is free of charge.

Enclosures:

Summary of Product Characteristics Additional product documentation Data on prescribed daily dose Additional dose documentation

Date/Signature:	Position:
-----------------	-----------

- 1) If the indication(s) in any country differ from those given in the application form, please describe these differences in a separate enclosure.
- 2) Please indicate type of application (e.g. National, Centralised Procedure, etc).

Figura 5 - Modello di richiesta codice ATC/DDD

I valori di DDD assegnati, a volte, necessitano di una revisione poiché si possono verificare estensioni di indicazioni terapeutiche e conseguenti modifiche nei dosaggi dei farmaci. Il Gruppo di Lavoro, pertanto, solo per valide motivazioni, procede dopo un'attenta disamina dei vantaggi e degli svantaggi, alla modifica del valore di DDD. A ogni modo, le modifiche sono rare al fine di evitare problemi nella conduzione degli studi di farmacoutilizzazione.

Tutte le DDD appena assegnate vengono, comunque, esaminate dopo tre anni dall'inclusione nell'indice ATC/DDD. Durante la prima riunione semestrale del Gruppo di lavoro vengono considerati:

- Dosaggi raccomandati presenti nei Prontuari farmaceutici di Paesi diversi e/o pubblicati su riviste scientifiche sottoposte a revisione paritaria o su importanti libri di testo internazionali;
- Informazioni sulla dose realmente prescritta dai medici (PDD) in diversi Paesi. Tali dati sono disponibili dopo tre anni dalla commercializzazione del farmaco;
- Indicazione terapeutica principale e profilo terapeutico della preparazione (cioè se l'indicazione principale è cambiata);
- DDD esistenti nel gruppo ATC;
- I contributi scritti dagli utenti.

A seguito della prima revisione, effettuata dopo tre anni dall'inclusione nell'elenco ATC/DDD, il valore di DDD rimane invariata per almeno cinque anni, a meno che il Gruppo di Lavoro non decida di effettuare una revisione di tutte le DDD assegnate a un gruppo ATC.

4.12 GLI INDICATORI DI CONSUMO E SPESA

Negli studi di farmacoutilizzazione le DDD sono espresse tenendo conto della popolazione e del periodo oggetto di analisi. Ciò permette di fornire una misura dell'esposizione o dell'intensità d'uso di un farmaco o di gruppi di farmaci in una popolazione definita e di effettuare confronti tra diversi periodi di tempo e gruppi di popolazione.

I dati sull'utilizzo dei farmaci sono presentati utilizzando un denominatore pertinente per ciascun contesto sanitario analizzato, per esempio il numero di DDD per 1000 abitanti die quando si desidera calcolare l'utilizzo dei farmaci in ampie popolazioni (Regioni, ASL); o la DDD per 100 giorni di degenza quando invece si vuole analizzare l'utilizzo dei farmaci in ambito ospedaliero.

DDD PER 1000 ABITANTI DIE

La DDD per 1000 abitanti die può fornire una stima del numero medio di dosi di farmaco consumate giornalmente da 1000 abitanti (o utilizzatori). Per il calcolo delle DDD/1000 abitanti die di un determinato principio attivo, il valore è ottenuto nel seguente modo:

$$\frac{\text{Numero totale di DDD consumate nel periodo}}{\text{Numero di abitanti x numero di giorni nel periodo}} \times 1000$$

Per esempio, se in una determinata popolazione sono state prescritte 50 DDD di un farmaco ogni mille abitanti al giorno, si può considerare che 50 persone su 1000, cioè il 5%, hanno ricevuto in media ogni giorno una DDD di quel farmaco.

DDD PER 100 GIORNI DI DEGENZA

Questa unità di misura può essere applicata nel momento in cui si considera l'utilizzo dei farmaci in una struttura ospedaliera. Per esempio, il dato di 70 DDD/100 giorni di degenza fornisce una stima di intensità terapeutica e suggerisce che il 70% dei pazienti ospedalizzati potrebbe ricevere una DDD di quel determinato farmaco, ogni giorno. Questa unità di misura è molto utile per effettuare un'analisi comparativa tra i vari ospedali.

LA DOSE GIORNALIERA PRESCRITTA (PDD)

La DDD, in quanto unità tecnica di misura, non è necessariamente equivalente alle dosi medie effettivamente prescritte e nemmeno alla dose media effettivamente ingerita ogni giorno. Per superare i limiti intrinseci della DDD, è stata introdotta la *Prescribed Daily Dose* (PDD), definita come la dose media di farmaco prescritta in un campione di popolazione. La PDD è un indicatore statistico utile per evidenziare i comportamenti prescrittivi di uno o più farmaci in relazione ad aree territoriali diverse o a intervalli di tempo successivi.

La PDD può essere calcolata a partire dalle prescrizioni farmaceutiche, dai database clinici o dalle interviste ai pazienti, e permette di stimare non solo la dose media giornaliera prescritta, ma anche la dose media totale per ciclo terapeutico. Nello specifico, la PDD può essere calcolata rapportando la quantità cumulativa di farmaco prescritta (espressa in grammi) in un determinato periodo (per esempio un anno) al numero di giorni cumulativi di terapia consumati nel periodo. Per i farmaci in cui il dosaggio raccomandato differisce da un'indicazione all'altra (per esempio antipsicotici), occorre collegare la PDD alla diagnosi. Sono altrettanto importanti per permettere una corretta interpretazione della PDD le informazioni farmacoepidemiologiche (per esempio, sul sesso, l'età e se la terapia è mono o combinata). Per esempio, per gli anti-infettivi, le PDD variano in base alla gravità dell'infezione trattata oppure variano, anche in modo sostanziale, tra Paesi diversi. Il fatto che le PDD possano differire da un Paese all'altro dovrebbe sempre essere preso in considerazione quando si effettuano confronti internazionali.

La PDD, tuttavia, può anche non riflettere l'effettivo utilizzo del farmaco. Alcuni medicinali prescritti possono infatti non essere dispensati così come il paziente non sempre assume tutti i farmaci che gli vengono dispensati. Pertanto, per misurarne l'assunzione effettiva, ovvero la dose giornaliera consumata, sono più convenienti gli studi fondati su interviste ai pazienti¹².

GLI INDICATORI DI SPESA

Gli indicatori di spesa più comuni sono il costo per assistito (pro-capite), il costo per utilizzatore e il costo per 1.000 assistibili all'interno delle diverse categorie terapeutiche. La spesa può essere calcolata come:

- **Spesa lorda**, ossia la spesa farmaceutica calcolata come somma delle quantità vendute, moltiplicate per il prezzo al pubblico;
- **Spesa netta**, ossia la spesa realmente sostenuta dal SSN, al netto degli sconti di legge e le compartecipazioni a carico dei cittadini (ticket);
- **Spesa pro capite**, che rappresenta la media della spesa per i farmaci per ciascun assistito. È calcolata come il rapporto tra la spesa totale (lorda o netta) e la popolazione di riferimento.

4.13 CONFRONTO TRA DIFFERENTI REALTÀ TERRITORIALI

Gli individui di età e sesso differenti richiedono prestazioni e risorse sanitarie differenti. Per confrontare diverse realtà territoriali al netto delle differenze nella struttura demografica si utilizza la cosiddetta **popolazione pesata**. Tale popolazione viene calcolata secondo un sistema predisposto dal Dipartimento della Programmazione del Ministero della Salute per la ripartizione della quota capitaria del FSN (Fondo Sanitario Nazionale) (Figura 6).

Il sistema di pesi tende a eliminare le differenze di base nella struttura demografica basandosi sull'ipotesi che il rapporto tra i livelli di propensione di base al consumo (pesi) nelle diverse fasce d'età/sesso sia fisso (popolazione di riferimento): per confrontare il consumo farmaceutico (DDD/1000 ab die) e la spesa pro-capite tra realtà territoriali differenti bisognerà utilizzare il metodo della popolazione pesata.

SISTEMA DI PESI DEL DIPARTIMENTO DELLA PROGRAMMAZIONE DEL MINISTERO DELLA SALUTE	
Classi di età	Pesi
0	1,000
1-4	0,969
5-14	0,695
15-44 (maschi)	0,693
15-44 (femmine)	0,771
45-64	2,104
65-74	4,176
74 e +	4,290

Figura 6 - Sistema di pesi predisposto dal Dipartimento della Programmazione del Ministero della Salute

¹² Cfr., World Health Organisation (WHO). 2003. *Introduction to Drug Utilization Research*, cit.

4.14 GLI INDICATORI DI ESPOSIZIONE E DI DURATA D'USO DEI FARMACI

La farmacoutilizzazione si propone di descrivere l'esposizione ai farmaci, quantificandone la durata e individuandone, nel caso di trattamenti cronici, eventuali terapie discontinue.

Il più comune indicatore di esposizione è la **prevalenza d'uso**. La **DDD per utilizzatore** e la **proporzione di utilizzatori sporadici** forniscono, invece, una stima della durata del trattamento.

a) PREVALENZA D'USO

La prevalenza d'uso è la proporzione di popolazione che ha ricevuto almeno una prescrizione di un determinato farmaco, in un dato periodo di osservazione, indipendentemente dalla quantità di farmaco consumata. Può essere definita come il rapporto tra numero il numero di soggetti che ha ricevuto almeno una prescrizione di un determinato farmaco (utilizzatori) e la popolazione di riferimento (assistibili) in un precisato periodo di tempo.

La prevalenza d'uso offre una sorta di immagine “fotografica” della popolazione al momento del rilievo. La formula per il calcolo della prevalenza d'uso (x 1000 abitanti) è la seguente:

$$\text{Prevalenza d'uso} = (\text{numero di utilizzatori/assistibili}) \times 100 \text{ (o } \times 1000)$$

Il dato di prevalenza d'uso è particolarmente rilevante in età pediatrica, in quanto le DDD non prendono in considerazione i dosaggi pediatrici, con conseguente sottostima dell'esposizione ai farmaci in questa fascia di età.

b) DDD PER UTILIZZATORE

La DDD per utilizzatore può essere definita come il rapporto tra il numero di DDD utilizzate da un soggetto in un determinato arco temporale per un farmaco specifico e il numero di soggetti che ha ricevuto almeno una prescrizione di un determinato farmaco.

La formula per il calcolo dell'indicatore è la seguente:

$$\text{DDD/Utilizzatore} = \text{Numero di utilizzatori/ numero di DDD consumate}$$

Il risultato che si ottiene fornisce una stima del numero medio di giorni di terapia.

c) PROPORZIONE DI UTILIZZATORI SPORADICI

La proporzione di utilizzatori sporadici è un indicatore che stima il numero di pazienti che ha ricevuto una sola prescrizione di un farmaco o di una sola classe di farmaci in un determinato arco temporale.

4.15 I REAL WORLD DATA E LA REAL WORLD EVIDENCE

Negli ultimi anni è aumentato l'interesse da parte della comunità scientifica e dei decisori politici nell'utilizzo delle banche dati di popolazioni per effettuare valutazioni a supporto delle decisioni sanitarie basate su dati dei cosiddetti Real World Data (RWD).

La digitalizzazione e l'ingegnerizzazione di molti settori hanno facilitato l'accesso a ingenti quantità di dati informatizzati, ormai conosciuti con l'espressione “Big Data”¹³. L'analisi dei Big Data offre l'opportunità di comprendere a fondo i sistemi a cui si riferiscono, definendo non solo strategie di ottimizzazione dei processi, ma anche di utilizzo delle risorse.

¹³ Il termine “Big Data”, benché piuttosto inflazionato, non ha ancora un significato consolidato. Per questa ragione, per offrire un punto di riferimento autorevole sulla questione, si è scelto di rinviare al vocabolario Treccani che lo definisce come un «ingente insieme di dati digitali che possono essere rapidamente processati da banche dati centralizzate» (< [http://www.treccani.it/vocabolario/big-data_res-007d6462-8995-11e8-a7cb-00271042e8d9_\(Neologismi\)](http://www.treccani.it/vocabolario/big-data_res-007d6462-8995-11e8-a7cb-00271042e8d9_(Neologismi)) >). Questa voce cita, inoltre, la suggestiva immagine dei Big Data offerta da David Menninger, per cui «le persone che usano i loro smartphones stanno diventando il sistema nervoso centrale del pianeta, collezionando informazioni. I Big Data sono un modo per guardare il pianeta mentre sviluppa questo sistema» (Indemini L. 2012. “Il volto umano dei Big Dati”. *La Stampa*, 3 ottobre, < <https://www.lastampa.it/tecnologia/2012/10/03/news/il-volto-umano-dei-big-data-1.37475630> >).

Una possibile fonte idonea alla valutazione delle modalità di utilizzo dei trattamenti farmacologici, nella reale pratica, è rappresentata dagli archivi amministrativi sanitari già precedentemente descritti. Tali flussi, in origine realizzati in modo autonomo per specifici scopi dipartimentali, se opportunamente integrati, possono rappresentare un importante strumento di supporto alle politiche sanitarie. Essi permettono infatti di ricostruire, per ciascun assistito, il profilo analitico e cronologico dei trattamenti effettuati e delle risorse assorbite e, nel contempo, il modo in cui il paziente ha utilizzato le risorse a lui destinate. A questo proposito, l'EMA e la Task Force dell'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) definiscono i RWD come «dati relativi all'assistenza sanitaria raccolti al di fuori di studi clinici randomizzati (RCT)»¹⁴.

Gli archivi amministrativi sanitari sono dunque una fonte di informazioni che possono consentire di generare evidenze sull'impatto di un determinato intervento sanitario. Del resto, trattandosi di evidenze emerse nella reale pratica clinica, esse risultano rappresentative di quanto comunemente avviene nel contesto terapeutico e geografico in studio.

I RWD, analizzati con le più appropriate tecniche statistiche e organizzati in modo tale da rispondere a un preciso quesito stabilito ex-ante, si trasformano in Real World Evidence (RWE). Le RWE permettono di verificare nella pratica clinica il “valore” di un intervento terapeutico, ampliando le evidenze già emerse dai trial clinici convenzionali. Gli studi condotti nel Real World coinvolgono per definizione popolazioni di pazienti che, rispetto a quelle incluse negli RCT, sono più rappresentative della realtà. In altre parole, la RWE fornisce un'immagine più ampia degli esiti di efficacia e di sicurezza di un trattamento rispetto agli RCT che vengono effettuati in ambienti controllati con pazienti selezionati. Non a caso, questi ultimi, includendo campioni di pazienti fra loro omogenei, ed escludendo dall'analisi specifiche sottopopolazioni (per esempio pazienti con comorbidità e/o in fasce di età limitate), non permettono la valutazione di eventuali variazioni di terapia.

I RWD possono tuttavia ovviare ai limiti intrinseci della sperimentazione clinica pre-marketing. I nuovi farmaci, infatti, sono sempre più spesso immessi in commercio, dalla Food and Drug Administration (FDA) o dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), con procedure di autorizzazione accelerate. Tali procedure autorizzative – che talora si rendono necessarie per farmaci che rispondono a particolari esigenze mediche, come nel caso di un farmaco indicato per una patologia rara, letale o invalidante – comportano la possibilità per l'azienda produttrice del farmaco di sottomettere all'autorità regolatoria competente un dossier registrativo non completo, a patto che la stessa, dopo l'approvazione, presenti i dati clinici mancanti entro un termine prestabilito. Su tali presupposti si fonda il bisogno dei RWD come strumento per implementare le conoscenze sulle prestazioni sanitarie, per generare nuove evidenze, per rispondere a quesiti clinici irrisolti nonché per favorire lo sviluppo della medicina personalizzata.

La congiunzione di queste tipologie di studi (RCT e RWD) permette di valutare due importanti fattori, ossia l'aderenza alla terapia e lo switch da una terapia all'altra. In ultima analisi, mentre i trial clinici randomizzati risultano essenziali nel definire l'efficacia e la sicurezza delle terapie in condizioni sperimentali, gli studi RWE assumono maggiore rilevanza quando si vogliono considerare fattori quali le condizioni di utilizzo, la prescrizione e il finanziamento del farmaco dopo l'immissione in commercio e il profilo di utilizzo (aderenza, switch, politerapia).

4.16 I REAL WORLD DATA A SUPPORTO DEI DECISORI

I RWD rappresentano un importante strumento per la valutazione delle terapie farmacologiche nella pratica clinica, in quanto misurano i processi terapeutici, valutano gli esiti clinici e l'allocazione delle risorse nella popolazione. Essi permettono di verificare nella pratica clinica il “valore” di un intervento terapeutico e di fotografare lo stato di salute generale di una popolazione. L'analisi del profilo prescrittivo consente, infatti, di valutare il grado di razionalità in una terapia farmacologica e costituisce una fonte di informazioni molto complesse e utili per la salute pubblica.

¹⁴ EMA 2016. *Update on real world evidence data collection*. In < https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/committee/stamp/2016-03_stamp4/4_real_world_evidence_ema_presentation.pdf >.

Le istituzioni sanitarie sono sempre più impegnate a individuare metodi per monitorare l'utilizzo delle principali terapie croniche sul territorio, con il fine ultimo di governare la spesa e di ottenere i migliori benefici clinici tenendo conto delle limitate risorse economiche disponibili. Attraverso i dati raccolti con sistematicità in negli archivi aziendali e clinici è possibile valutare dell'impatto che hanno avuto le politiche di regolamentazione, provvedimenti normativi, cambiamenti nel sistema di rimborso o di accessibilità ai farmaci, nonché attivare analisi farmaco-epidemiologiche in grado di monitorare le modalità di utilizzo dei farmaci. Tali studi, condotti a livello nazionale, e oggetto di studi scientifici pubblicati in ambito internazionale, valutano:

- a) aderenza alle terapie;
- b) politerapia;
- c) potenziale inappropriata prescrizione.

a) ADERENZA ALLE TERAPIE

L'aderenza alle terapie è definita come «la misura in cui il comportamento di una persona (assumere un farmaco) corrisponda alle raccomandazioni concordate con un operatore sanitario»¹⁵. Perché si verifichi una buona aderenza alle terapie, è necessario che il paziente segua le raccomandazioni del medico riguardanti le dosi, i tempi e la frequenza dell'assunzione del farmaco per l'intera durata della terapia. Un'aderenza terapeutica non corretta comporta non solo un aumento dei costi sanitari, ma anche un aumento della comorbilità e un peggioramento delle condizioni generali del paziente, oltre, naturalmente, a un aumento della mortalità.

Vi sono almeno sei punti che possono determinare una scarsa aderenza da parte del paziente verso la terapia:

- La complessità del piano terapeutico;
- Il paziente può non essere in grado di assumere autonomamente la terapia;
- Il paziente può non comprendere completamente l'importanza della terapia;
- Il paziente può non percepire come adeguato il rapporto costo-beneficio della terapia;
- Il paziente può non aderire al trattamento per convinzioni personali errate, irrazionali o conflittuali;
- Il paziente può ritenere che la terapia non abbia determinato dei miglioramenti della sua condizione clinica, e quindi sospenderla.

Questi sei punti possono essere suddivisi in due categorie:

- la non aderenza non intenzionale;
- la non aderenza intenzionale.

La prima categoria è quella su cui il medico può intervenire con più efficacia, valutando a monte le difficoltà del paziente. Infatti, la semplificazione della terapia, la valutazione delle condizioni psicofisiche del paziente e del contesto in cui vive dovrebbero essere elementi cardine del momento terapeutico.

Per quanto riguarda invece la non-aderenza intenzionale, ovvero quella condizione in cui il paziente decide di sua spontanea volontà di modificare, interrompere o non iniziare il trattamento prescritto dal medico, per ragioni legate a credenze, convinzioni o atteggiamenti individuali rispetto al trattamento in sé, ma anche a motivazioni di carattere personale che possono spingere o meno a iniziare e proseguire la terapia. La questione focale diventa il convincimento del paziente dell'importanza della terapia farmacologica per la propria salute. A tal riguardo, è opportuno costruire una buona comunicazione con il paziente, informandolo adeguatamente sulla propria condizione di salute e sui farmaci da assumere.

¹⁵ WHO. 2003. *Adherence to long-term therapies*. Ginevra, < <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf;jsessionid=9FB77871B0E37B128907DEC1FC968FF0?sequence=1> >, p. 3.

b) POLITERAPIA

La politerapia è definita come l'assunzione di cinque o più tipi di farmaci¹⁶. Essa costituisce la migliore opzione se risponde a una necessità terapeutica e se è sostenuta da linee guida scientifiche. Al contrario, risulta essere inappropriata quando non è supportata da alcuna evidenza clinica e quando non tiene conto delle possibili interazioni tra farmaci.

La politerapia, infatti, è spesso frutto della cosiddetta “cascata prescrittiva”, ovvero il processo per cui un effetto collaterale da farmaci è mal diagnosticato e scambiato come sintomo di un'altra patologia che porta quindi a una ulteriore prescrizione. Tale problematica risulta essere rilevante nella popolazione anziana, dove insieme al maggior grado di fragilità, ai cambiamenti farmacocinetici e farmacodinamici età-correlati e alla presenza di comorbidità, contribuisce ad aumentare il rischio di eventi avversi.

Gli studi di farmacoutilizzazione basati su dati di RWE rappresentano un'opportunità per analizzare la complessità della prescrizione di farmaci ed esplorare l'esistenza di eventuali interazioni tra farmaci. Per cercare di ridurre i rischi legati alla prescrizione di un eccessivo numero di farmaci, nel 2019 l'American Geriatrics Society ha aggiornato i criteri di Beers con consigli prescrittivi specifici per i pazienti più anziani. Sono stati identificati ben trentaquattro fra farmaci e classi di farmaci che includono molecole potenzialmente inappropriate, sia per il rischio di tossicità che per il rischio di inefficacia.

c) POTENZIALE INAPPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

Un farmaco viene considerato potenzialmente inappropriato quando il rischio di sviluppare eventi avversi supera il beneficio atteso dal trattamento, soprattutto se è disponibile un'evidenza scientifica a supporto di un'alternativa di trattamento più sicura e/o efficace per la stessa condizione clinica¹⁷.

I pazienti anziani, affetti per lo più da patologie cronic-degenerative e in politerapia, hanno una maggiore probabilità di ricevere prescrizioni potenzialmente inappropriate. In generale, l'inappropriatezza prescrittiva può essere dovuta:

- dosaggio inappropriato;
- durata non corretta del trattamento;
- utilizzo in circostanze controindicate;
- potenziale interazione farmacologica.

Tutte queste condizioni, nella popolazione anziana, risultano essere enfatizzate a causa di mutamenti farmacocinetici e farmacodinamici dovuti all'età, nonché da comorbidità e da un utilizzo di più farmaci concomitanti. In particolare, secondo quanto riportato in letteratura, un anziano assume da sei a otto farmaci al giorno¹⁸. Il numero di farmaci assunti è un fattore predittivo di scarsa aderenza al trattamento e di potenziali interazioni tra farmaci e, come già detto in precedenza, vi è una correlazione tra il numero di farmaci assunti e l'insorgenza di ADR.

Nel corso degli anni sono stati sviluppati e validati numerosi strumenti atti a individuare le potenziali prescrizioni inappropriate nella popolazione anziana, basati su due tipi principali di misure:

- Misure esplicite (basate su criteri predefiniti);
- Misure implicite (basate sulla valutazione del caso clinico).

Gli indicatori espliciti sono generalmente orientati al farmaco o alla malattia, possono essere applicati direttamente su grandi banche dati, anche in assenza di un giudizio clinico e/o della conoscenza delle caratteristiche cliniche del paziente e non prendono in considerazione i fattori che definiscono la qualità

¹⁶ Cfr., Gnjidic D., Hilmer S.N., Blyth F.M., Naganathan V., Waite L., Seibel M.J., McLachlan A.J., Cumming R.G., Handelsman D.J., Le Couteur D.G. 2012. “Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes”. *Journal of clinical epidemiology*, settembre 65 (9): pp. 989-995.

¹⁷ Beers M. H., Ouslander J. G., Rollingher, I., Reuben D. B., Brooks J., Beck, J. C. 1991. “Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents”. *Archives of internal medicine*, 151 (9): pp. 1825-1832.

¹⁸ Cfr., Keine D., Zelek M., Walker J.Q., Sabbagh M.N. 2019. “Polypharmacy in an elderly population: enhancing medication management through the use of clinical decision support software platforms”. *Neurol Therapy*, in <<https://link.springer.com/article/10.1007/s40120-019-0131-6>>.

dell'assistenza sanitaria. Viceversa, gli indicatori impliciti sono focalizzati sull'analisi dei pazienti piuttosto che su quella di farmaci o malattie e sono meno facilmente standardizzabili.

I criteri di Beers rappresentano il primo set di indicatori espliciti di inappropriata prescrizione nel paziente anziano elaborati nel 1991, negli Stati Uniti d'America, da un gruppo di tredici esperti attraverso metodologie standard di consenso (tecniche Delphi). La più recente revisione dei criteri di Beers prevede cinque liste:

- la prima con farmaci o classi farmacologiche potenzialmente nocive per la popolazione anziana, indipendentemente dalle condizioni cliniche del paziente;
- la seconda con farmaci potenzialmente pericolosi in determinate condizioni cliniche;
- la terza con farmaci o classi di farmaci che dovrebbero essere usati con cautela nei pazienti anziani;
- la quarta con farmaci o combinazioni di farmaci che potrebbero comportare interazioni gravi;
- la quinta con farmaci che andrebbero evitati oppure il cui dosaggio andrebbe rimodulato in pazienti con insufficienza renale grave.

Esistono diversi aspetti dei criteri di Beers che pongono dei limiti alla loro applicabilità e trasferibilità nelle differenti realtà nazionali. Del resto, la misura della potenziale prescrizione inappropriata è stata, recentemente, oggetto di iniziative sia europee che extra-europee volte alla ridefinizione di criteri che fossero maggiormente applicabili nella reale pratica clinica. Alcuni Stati hanno adattato i criteri di Beers sia in base ai farmaci presenti nel proprio Paese che ad altri parametri.

I criteri di Beers italiani sono stati progettati da un panel di esperti dell'ASL di Parma e da ricercatori della Thomas Jefferson University e hanno preso in considerazione sia il Prontuario Farmaceutico Italiano che la pratica prescrittiva nazionale. Tali criteri hanno suddiviso i farmaci secondo le tre categorie di inappropriata prescrizione. Nello specifico, sono stati considerati ventitré farmaci o classi farmacologiche esclusivamente rimborsati dal Servizio sanitario nazionale del nostro Paese (SSN): diciassette che dovrebbero essere sempre evitati, tre che sono raramente appropriati (ticlopidina, doxazosina e fluoxetina) e tre da utilizzare con cautela (amiodarone, clonidina cerotti e gli antipsicotici atipici). Per ciascun farmaco sono state riportate anche le alternative terapeutiche.

Il metodo STOPP and START, elaborato da un team di diciotto esperti britannici, propone due tipologie di criteri: i farmaci da non prescrivere nel paziente anziano (metodo STOPP, ossia Screening Tool of Older Person's Prescriptions) e i farmaci appropriati per lo stesso paziente in determinate condizioni patologiche (metodo START, ossia Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment).

Il Medication Appropriateness Index (MAI), sviluppato negli Stati Uniti d'America nel 1991, si basa sulla valutazione di dieci criteri impliciti volti ad assistere il clinico e il ricercatore nella valutazione della qualità delle prescrizioni farmacologiche nel paziente anziano. Ciascuna prescrizione viene classificata sulla base di un risultato (score) finale. La prescrizione appropriata ha un risultato pari a 1, quella marginalmente appropriata pari a 2 e quella inappropriata pari a 3.

Lo strumento ACOVE (Assessing Care Of the Vulnerable Elderly) nato nel 2001, sempre negli Stati Uniti d'America, è stato elaborato sulla base di criteri sia impliciti che espliciti. Esso prende in considerazione le interazioni farmaco-farmaco e farmaco-patologia, nonché gli aspetti critici per garantire un'attenta gestione del paziente anziano.

Questo strumento è stato disegnato per identificare l'anziano vulnerabile, per considerare le condizioni cliniche più frequentemente presenti in tali soggetti e per sviluppare indicatori di qualità delle cure basati sull'evidenza e riferiti sia al paziente che a percorsi condivisi tra ospedale e territorio. Sebbene lo strumento ACOVE appaia il più completo per il numero di criticità rilevate e per la varietà di aspetti considerati, è anche il più complesso e, pertanto, il meno applicabile nella reale pratica clinica.

Infine, la EU(7)-PIM list è un elenco europeo di farmaci potenzialmente inappropriati per le persone anziane, sviluppato con la partecipazione di esperti di sette Paesi europei. Esso può essere utilizzato per l'analisi e il confronto di modelli di prescrizione in tutti i Paesi europei e per scopi clinici. La EU(7)-PIM list è stata realizzata tenendo conto dell'elenco tedesco PRISCUS e altri elenchi di Stati Uniti d'America, Canada e Francia. Alla realizzazione dell'elenco hanno partecipato trenta esperti in geriatria provenienti

dall'Estonia, dalla Finlandia, Francia, Paesi Bassi, Spagna e Svezia. Gli esperti hanno stilato un elenco di 282 sostanze chimiche, classificabili in 34 gruppi terapeutici potenzialmente inappropriate nelle persone anziane. La EU(7)-PIM list contiene, inoltre, suggerimenti su eventuali aggiustamenti della dose e/o alternative terapeutiche ai farmaci potenzialmente inappropriati.

Capitolo Quinto

La prescrizione dei medicinali *off-label*

Enrica Menditto - Silvia Cammarata* - Giacomo Capone* - Daria Putignano - Antonella Piscitelli -
Paolo Vinci

5.1 PRESCRIZIONI *OFF-LABEL* NELLA PRATICA CLINICA

Per la vigente normativa, la prescrizione da parte del medico dei medicinali industriali con AIC deve essere effettuata nel rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate come riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP). I medicinali possono distinguersi in:

- 1) Medicinali preparati in farmacia (galenici magistrali e officinali), in particolare “le formule magistrali” che sono disciplinate dall’art. 5 della Legge n. 94 dell’8 aprile 1998¹.
- 2) Medicinali di origine industriale per uso umano, i quali hanno una propria denominazione, che può essere un nome di fantasia non confondibile con la denominazione comune oppure un nome comune o scientifico accompagnato da un marchio o dal nome del titolare dell’AIC, cioè del responsabile della commercializzazione del medicinale. I suddetti medicinali si caratterizzano per essere preconfezionati; provvisti di foglietto illustrativo con le indicazioni terapeutiche autorizzate dalle Autorità regolatorie; provvisti di un confezionamento che, essendo caratteristico, non è modificabile da parte del farmacista; prodotti in officine munite di apposita autorizzazione alla produzione².

Quando un medicinale industriale non è prescritto per le indicazioni terapeutiche previste dell’AIC ricade nel cosiddetto impiego *off-label* e la stessa prescrizione è sottoposta a specifiche normative³. L’espressione inglese “*off-label*”, che può essere tradotta con “al di fuori dell’etichetta”, indica infatti l’uso non autorizzato dalla vigente normativa di un determinato medicamento. *Off-label*, pertanto, può essere considerato «l’impiego nella pratica clinica di farmaci già registrati ma usati in maniera non conforme a quanto previsto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto autorizzato»⁴.

In sintesi, l’uso *off-label* riguarda spesso molecole conosciute e utilizzate da tempo, per le quali le evidenze scientifiche suggeriscono un loro razionale uso anche in situazioni cliniche non approvate da un punto di vista regolatorio⁵. Di fatto la definizione *off-label* è estesa anche a farmaci in corso di sviluppo clinico, per i quali le evidenze scientifiche disponibili suggeriscono la possibilità di impiego anche in assenza di autorizzazione all’immissione in commercio e perciò l’impiego *off-label* e l’uso compassionevole

* Quanto riportato nel presente lavoro è opinione degli autori e non può essere inteso quale posizione di AIFA, EMA o delle loro commissioni.

¹ Cfr., art. 5 della Legge n. 94 dell’8 aprile 1998. Questa norma è nota come “legge Di Bella” (< <http://www.came-ra.it/parlam/leggi/98094l.htm> >).

² Questo tema è stato affrontato in modo approfondito nel capitolo precedente.

³ Cfr., Legge n. 648 del 23 dicembre 1996, la Legge n. 94 dell’8 aprile 1998 e Legge n. 79 del 16 maggio 2014.

⁴ “*Off-label*”. 2006. *Bollettino d’informazione dei farmaci*, n. 3 (maggio giugno), p. 140 (< http://www.se-fap.it/servizi_letteraturacardio_200608/BIF%203-2006.pdf >).

⁵ Cfr., Turner S., Longworth A., Nunn A.J., Choonara I. 1998. “*Unlicensed drug use on paediatric wards: prospective study*”. *British medical journal*, 316 (7128): pp. 343-345.

in Italia rientrano negli stessi schemi legislativi che regolano la materia.

In Italia, la prescrizione *off-label* è disciplinata da diversi provvedimenti legislativi che ne definiscono, oltre che i limiti, anche la rimborsabilità. Nell'ambito dell'assistenza primaria, in singoli casi e in assenza di valide alternative terapeutiche, il medico – dopo aver ottenuto il consenso informato scritto del paziente e assumendosene la responsabilità – ha sempre avuto la possibilità di prescrivere un medicinale per un'indicazione diversa da quella autorizzata. Tuttavia, il grado di evidenze necessarie per l'impiego *off-label* di un farmaco è stato modificato dal generico «documentato su pubblicazioni scientifiche internazionali»⁶ come richiesto dalla Legge n. 94 del 1998, al più restrittivo «devono essere disponibili risultati di studi clinici di fase seconda»⁷ del Provvedimento CUF del 20 luglio 2000. È prevista la possibilità che, in assenza di valide alternative terapeutiche, farmaci prescritti al di fuori delle indicazioni autorizzate siano erogati a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), come riportato dalla Legge n. 648 del 23 dicembre 1996⁸. I farmaci dispensati secondo questa legge sono inseriti in un elenco predisposto e aggiornato da AIFA. La prescrizione dei farmaci sottoposti alla Legge n. 648 del 23 dicembre 1996 è inoltre vincolata da uno specifico piano terapeutico e può essere effettuata solo da strutture specializzate ospedaliere, universitarie o IRCCS, che provvedono a distribuirli direttamente attraverso il Servizio Farmaceutico. Le prescrizioni vengono monitorate tramite l'istituzione di appositi registri dei pazienti in trattamento.

5.2 USO UNLICENSED E USO *OFF-LABEL*

L'uso di farmaci *off-label* non è circoscritto a particolari situazioni cliniche, né a particolari Paesi: può considerarsi un fenomeno trasversale, presente tanto in Europa, che in America, che riguarda farmaci somministrati sia in ambiente ospedaliero, sia territoriale da medici di base o specialisti in diverse aree terapeutiche (dalla medicina generale all'oncologia, dalla reumatologia alla neurologia o alla psichiatria). Anche per ciò che concerne la popolazione di riferimento, i farmaci *off-label* coinvolgono sia quella adulta, sia quella pediatrica⁹. Addirittura, a livello neonatale, una cospicua parte delle prescrizioni (ospedaliere e territoriali) risultano essere *off-label*¹⁰.

A questo proposito, è necessario distinguere il concetto di *unlicensed* da quello di *off-label* di un farmaco. Un esempio di uso *unlicensed* è la preparazione di una sospensione a partire da una compressa da parte della farmacia. In termini più specifici, l'*unlicensed* riguarda l'utilizzo

- di nuovi farmaci resi disponibili mediante una speciale licenza rilasciata al produttore¹¹;
- di farmaci somministrati prima che vengano fornite le autorizzazioni all'immissione in commercio (fase pre-registrativa);
- di preparati galenici magistrali allestiti con forme farmaceutiche (per la medesima via di somministrazione) diverse rispetto a quelle già autorizzate per il principio attivo.

⁶ Art. 3, c. 2, Legge n. 94 dell'8 aprile 1998, (< <http://www.camera.it/parlam/leggi/98094l.htm> >).

⁷ Art. 1, Provvedimento CUF del 20 luglio 2000 (< http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_normativa_709_allegato.pdf >).

⁸ Cfr., Legge n. 648 del 23 dicembre 1996 (< <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/1996/12/23/300/sg/pdf> >).

⁹ Cfr., Conroy S., McIntyre J., Choonara I. 1999. "Unlicensed and off-label use in neonates". *Archives of disease in childhood*, Fetal and neonatal edition, 80 (2): pp. 142-145.

¹⁰ Cfr., McIntyre J., Conroy S., Avery A., Corns H., Choonara I. 2000. "Unlicensed and off-label prescribing of drugs in general practice". *Archives of disease in childhood*, 83 (6): pp. 498-501.

¹¹ Cfr., art. 5, c. 1, Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006 (< <http://www.camera.it/parlam/leggi/deleghe/06219dl.htm> >). A questo proposito, le disposizioni previste dal titolo III (immissione in commercio) di tale norma «non si applicano ai medicinali preparati industrialmente su richiesta, scritta e non sollecitata, del medico, a ciò ritenuto idoneo dalle norme in vigore, il quale si impegna a utilizzare i suddetti medicinali su un determinato paziente proprio o della struttura in cui opera, sotto la sua diretta e personale responsabilità; a tale ipotesi si applicano, ai fini della prescrizione, le disposizioni previste per le preparazioni magistrali dall'articolo 5 del Decreto legge n. 23 del 17 febbraio 1998, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94» (*ibidem*).

Gestire un farmaco in maniera *off-label* significa invece utilizzarlo in condizioni che differiscono da quelle per cui è stato autorizzato: l'impiego in specifiche popolazioni di pazienti in termini di posologia (dose o frequenza di somministrazione), di indicazioni terapeutiche, di età (peculiare è l'esempio della popolazione pediatrica), di vie di somministrazione, di formulazione. Esempi di uso *off-label* sono l'utilizzo di compresse di Amiloride nei bambini di qualsiasi età (*off-label* per formulazione), o l'uso rettale di Lorazepam nei bambini con convulsioni acute (*off-label* per via di somministrazione).

Il *range* degli utilizzi *off-label* è piuttosto ampio e può essere distinto in

- ***off-label* minimale**, per cui un medico, pur rispettando l'indicazione approvata, può trovarsi di fronte a un singolo paziente con caratteristiche biologiche individuali che richiedono di dover ricorrere a vie e/o modalità di somministrazione differenti da quelle autorizzate;
- ***off-label* massimale**, in cui il medico, sulla base del ragionamento fisiopatologico e delle conoscenze di farmacologia clinica, può trovarsi nella necessità di dover trattare un paziente con un farmaco per un'indicazione diversa e/o con vie e/o modalità diverse¹².

Vale la pena precisare che l'attività curativa e prescrittiva del medico può ritenersi pienamente legittima solo qualora il medicinale abbia effettivamente ricevuto l'AIC con la modalità di somministrazione, dosaggio e indicazioni terapeutiche per le quali viene utilizzato e prescritto. Ciononostante, il medico può, in singoli casi, utilizzare un farmaco *off-label* nel rispetto dei seguenti requisiti:

- mancanza di valida alternativa terapeutica documentabile sulla base della valutazione clinica del prescrittore;
- consenso informato del paziente;
- assunzione di responsabilità del medico;
- presenza di pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.

Ne consegue che la scelta terapeutica da parte del medico di prescrivere per il singolo paziente un farmaco *off-label* – a meno che non si tratti di uso secondo la Legge n. 648 del 23 dicembre 1996 – non può essere generalizzata e adottata come prassi, ma deve essere invece circoscritta in relazione a ipotesi specifiche. In generale, lo sviluppo della normativa di riferimento ha sempre privilegiato un approccio votato alla prudenza e alla protezione del cittadino/paziente da un utilizzo inappropriato e potenzialmente dannoso.

5.3 PRESCRIZIONI *OFF-LABEL*: IL QUADRO GENERALE DELLA SITUAZIONE IN EUROPA

L'uso *off-label* di un farmaco, come già accennato in precedenza, si verifica quando è impiegato in condizioni che differiscono da quelle per cui è stato autorizzato. L'utilizzo *off-label* dei medicinali non è una "prerogativa" italiana ma una pratica molto diffusa in Europa. Gli studi pubblicati negli ultimi anni hanno dimostrato, per esempio, che nell'Unione Europea (UE) fino al 90% dei trattamenti sui bambini nelle unità di terapia intensiva ospedaliera è considerato *off-label*¹³.

La normativa europea sui medicinali regola il loro accesso al mercato stabilendo elevati *standard* di sicurezza, qualità ed efficacia, ma non esiste una definizione legale comune di uso *off-label* a livello dell'UE. Pertanto, la Commissione europea ha deciso nel 2014 di avviare uno studio per comprendere quanto fosse diffuso tale uso con l'obiettivo ultimo di valutare quali attività potessero essere implementate per

¹² Cfr., Howland R.H. 2012. "Off-label medication use". *Journal of psychosocial nursing and mental health services*, 50 (9): pp. 11-13.

¹³ Su tale questione esistono numerose pubblicazioni, in questa si rinvia, anche per una esauriente quadro bibliografico, a Neubert A., Lukas K., Leis T., Dormann H., Rascher W. 2010. "Drug utilization on s preterm and neonatal intensive care unit in Germany: a prospective, cohort-based analysis". *European journal of clinical pharmacology*, 66 (1): pp. 87-95; Bellis J.R., Kirkham J.J., Thiesen S., Conroy E.J., Bracken L.E., Mannix H.L., Bird K.A., Duncan J.C., Peak M., Turner M.A., Smyth R.L., Nunn A.J., Pirmohamed M. 2013. "Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital". *BMC Medicine*, novembre 7, 11: p. 238; Cuzzolin L., Agostino R. 2016. "Off-label and unlicensed drug treatments in Neonatal Intensive Care Units: an Italian multicentre study". *European journal of clinical pharmacology*, gennaio 72 (1): pp. 117-23; Sottosanti L. 2016. *Farmacovigilanza in pediatria: stato dell'arte*, AIFA.

salvaguardare la salute pubblica¹⁴. Tuttavia, la situazione non risulta armonizzata, poiché, mentre in alcuni Paesi le disposizioni speciali sull'uso *off-label* sono incluse nelle leggi nazionali, in altri sono in vigore linee guida e raccomandazioni professionali.

La normativa europea regola l'accesso al mercato dei farmaci secondo definiti standard di qualità, sicurezza ed efficacia, ma non esiste una definizione legale comune di uso *off-label* negli Stati membri dell'UE¹⁵. Dieci dei ventuno Paesi che hanno partecipato a questo studio (ossia Francia, Germania, Grecia, Ungheria, Italia, Lituania, Paesi Bassi, Spagna, Svezia e il Regno Unito) hanno in atto strumenti regolatori specifici per l'uso *off-label* dei medicinali. In Austria, Belgio, Bulgaria, Repubblica Ceca, Danimarca, Estonia, Finlandia, Irlanda, Malta, Portogallo e Slovenia, invece, le disposizioni sull'uso *off-label* non sono incluse nelle leggi nazionali, ma sono in vigore linee guida e raccomandazioni professionali. In questi Paesi si ritiene che l'uso *off-label* debba essere sotto la diretta responsabilità del prescrittore e debba dunque essere affrontato nel contesto del rapporto prescrittore-paziente piuttosto che a livello di regolamentazione o sistema sanitario.

Nei Paesi che hanno una regolamentazione sull'uso *off-label* l'approccio è differente (figura 1). In generale sono previsti i seguenti strumenti:

- 1) Raccomandazioni temporanee per l'uso e la prescrizione;
- 2) Misure per regolare il rimborso (per esempio, consentire il rimborso dell'uso *off-label* se non esistono altre alternative (in etichetta / autorizzate);
- 3) Strumenti per fornire una guida generale agli operatori sanitari (per esempio una gerarchia prescrittiva in cui è inclusa l'*off-label*);
- 4) Strumenti per rendere gli standard di trattamento professionali all'avanguardia;
- 5) Strumenti rivolti al paziente (per esempio, la necessità di dare il consenso informato per l'uso *off-label*).

In Europa, quindi, la situazione è controversa e, pertanto, diversi sono i possibili approcci a un uso più consapevole e regolamentato:

- Fornire indicazioni agli Stati membri sull'uso *off-label* per lo sviluppo di linee guida nazionali;
- Prevedere incentivi per le case farmaceutiche per la registrazione di nuove indicazioni e altre modalità (come dosaggio, formulazione) per i prodotti esistenti;
- Prevedere strumenti che consentano di ottenere dati sull'uso *off-label* senza avviare RCT (monitoraggio delle coorti di pazienti, dati dei registri dei pazienti e dalle banche dati delle segnalazioni di eventi avversi).

¹⁴ Cfr., Weda M., Hoebert J., Vervloet M., Moltó Puigmartí C., Damen N., Marchange S., Langedijk J., Lisman J., van Dijk L. 2017. *Study on off-label use of medicinal products in the European Union*. Unione Europea, Nivel: pp. 1-193 (< https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use_.pdf >).

¹⁵ Cfr., Guideline dell'Agenzia Europea n. 27170 del 2006 (< https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-compassionate-use-medicinal-products-pursuant-article-83-regulation-ec-no-726/2004_en.pdf >).

PRESCRIZIONI <i>OFF-LABEL</i>: LA SITUAZIONE IN EUROPA	
Francia	L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Medicament, l'agenzia regolatoria francese) informa il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH, Marketing Authorisation Holders) sulla necessità di una Raccomandazione Temporanea di Uso (RTU) e chiede al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di fornire tutti i dati disponibili relativi all'indicazione interessata. La RTU può essere notificata se si ritiene che il rapporto rischio/beneficio del medicinale sia favorevole, in situazioni in cui il medico ritiene che lo stato di salute dei suoi singoli pazienti richieda la somministrazione del medicinale per il quale non esiste una alternativa. Un medicinale coperto da una RTU può essere rimborsato dall'assicurazione sanitaria nazionale.
Germania	Al fine di valutare le conoscenze scientifiche sull'uso <i>off-label</i> dei medicinali sono state istituite dall'agenzia nazionale dei medicinali (BfArM) le Commissioni per l'uso <i>off-label</i> (oncologia, neurologia/psichiatria e medicina interna). La legge stabilisce che le valutazioni <i>off-label</i> richiedono il consenso della rispettiva azienda farmaceutica / titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
Grecia	Un decreto ministeriale stabilisce che per casi speciali e in base a riferimenti bibliografici internazionali, può essere richiesto l'utilizzo e il rimborso di specifici farmaci se inclusi in protocolli terapeutici approvati dal Comitato centrale del Consiglio sanitario (KESY).
Ungheria	L'uso <i>off-label</i> di qualsiasi medicinale richiesto del medico prescrittore è soggetto a specifica autorizzazione del comitato HTA e dell'Istituto nazionale per lo sviluppo qualitativo e organizzativo in sanità e medicinali. Il rimborso può avvenire caso per caso.
Lituania	Esiste un regolamento che descrive come utilizzare i prodotti <i>off-label</i> , come il medico dovrebbe agire in queste situazioni e quali documenti devono essere forniti.
Olanda	Nei Paesi Bassi, l'articolo 68 del Medicines ACT stabilisce che la prescrizione <i>off-label</i> è consentita solo se l'organismo professionale pertinente ha sviluppato protocolli o standard professionali in relazione a tale specifico uso <i>off-label</i> .
Spagna	Nel 2009, la Spagna ha adottato una legislazione specifica sull'uso <i>off-label</i> dei farmaci. Questo regolamento stabilisce formalmente i requisiti (mancanza di un'alternativa autorizzata), la base scientifica e il consenso informato deve: <ul style="list-style-type: none"> - essere eccezionale e limitato a quelle situazioni in cui non esistono alternative approvate; - rispettare qualsiasi restrizione prescrittiva e relativa all'erogazione stabilite nell'autorizzazione (per esempio, solo medicina ospedaliera) e il protocollo terapeutico del centro. I medici devono giustificare adeguatamente la necessità di un trattamento dei pazienti e devono ottenere il loro consenso informato secondo la legislazione nazionale.
Svezia	Qualsiasi intervento terapeutico (compresa la prescrizione <i>on</i> o <i>off-label</i>) dovrebbe essere basato sull'esperienza scientifica e clinica e il paziente deve essere consultato e dare il consenso.

Figura 1 - Prescrizioni *off-label*: la situazione in Europa

5.4 PRESCRIZIONI *OFF-LABEL*: IL QUADRO GENERALE DELLA SITUAZIONE IN ITALIA

Negli ultimi anni, a causa dell'evoluzione rapida delle conoscenze, l'uso *off-label* dei medicinali si è esteso a diverse aree terapeutiche. Gli ambiti, oltre a quelli di medicina generale, ove tale prassi viene riscontrata maggiormente sono **quello neurologico, psichiatrico e oncologico** e se consideriamo la popolazione anche l'ambito **geriatrico e pediatrico**. La prescrizione dei medicinali al di fuori delle indicazioni terapeutiche riconosciute dalle Agenzie regolatorie avviene attualmente in Italia secondo diverse modalità che possono essere così riassunte:

- 1) un farmaco il cui utilizzo avviene in ambiti terapeutici riconosciuti a seguito di sperimentazioni e i cui risultati siano noti e pubblicati su riviste scientifiche di livello internazionale;
- 2) un farmaco già registrato presso l'European Medicines Agency (EMA), ma che in Italia non ha concluso il suo iter registrativo e non è ancora stata pubblicata la Determina di AIC nel caso sia stato in precedenza inserito nelle liste della Legge n. 648 del 23 dicembre 1996 e definito in modo dettagliato nell'art. 1 del Provvedimento CUF del 20 luglio 2000¹⁶.

L'art. 1, c. 796, lettera z) della Legge Finanziaria del 2007 stabilisce che la disposizione prevista dall'art. 3, c. 2 della Legge n. 94 dell'8 aprile 1998, «non sia applicabile al ricorso a terapie farmacologiche a carico del SSN, che, nell'ambito dei presidi ospedalieri o di altre strutture e interventi sanitari, assuma carattere diffuso e sistematico e si configuri, al di fuori delle condizioni di autorizzazione all'immissione in commercio, quale alternativa terapeutica rivolta a pazienti portatori di patologie per le quali risultino autorizzati farmaci recanti specifica indicazione al trattamento»¹⁷.

Questa disposizione normativa non preclude l'impiego dei medicinali per indicazioni non autorizzate, ma persegue l'obiettivo di prevenire l'abuso di farmaci fuori dalle indicazioni terapeutiche che potrebbero risultare rischiosi per la salute del cittadino ed evitare l'utilizzo diffuso, sistematico e indiscriminato di medicinali senza l'adeguata verifica da parte dell'Agenzia Regolatoria (AIFA).

Sul sito dell'AIFA, infatti, sono disponibili le liste aggiornate di farmaci rimborsabili dal SSN secondo quanto previsto dalla Legge n. 648 del 23 dicembre 1996 e che hanno acquisito parere favorevole dalla Commissione Tecnica Scientifica (CTS) dell'AIFA con uso consolidato, sulla base dei dati della letteratura scientifica, per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di AIC, come nel trattamento dei tumori solidi nell'adulto, nel trattamento dei tumori pediatrici, nel trattamento delle neoplasie e patologie ematologiche, nel trattamento di patologie neurologiche e nel trattamento correlato ai trapianti¹⁸ (figure 2 e 3).

LISTA DEI FARMACI A USO CONSOLIDATO
Lista farmaci Oncologia adulti (Allegato 1 - aggiornamento marzo 2019)
Lista farmaci Ematologia (Allegato 3 - aggiornamento gennaio 2019)
Lista farmaci Neurologia (Allegato 4 - aggiornamento giugno 2017)
Lista farmaci Trapiantologia (Allegato 5 - aggiornamento gennaio 2018)
Lista radiofarmaci e diagnostici (Allegato 6 - aggiornamento settembre 2014)
Lista farmaci antivirali (Allegato 7 - aggiornamento dicembre 2014)
Lista farmaci patologie cardiache (Allegato 8 - aggiornamento gennaio 2019)
Lista farmaci cure palliative (Allegato 9 - aggiornamento novembre 2018)

Figura 2 - Lista dei farmaci a uso consolidato

¹⁶ Cfr., art. 1 del Provvedimento CUF del 20 luglio 2000.

¹⁷ Art. 1, c. 796, lettera z, Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (Legge Finanziaria 2007), (< <http://www.camera.it/parlam/leggi/06296l.htm> >).

¹⁸ Per le liste citate si rinvia a < <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/legge-64896> >.

LISTA DEI FARMACI PEDIATRICI A USO CONSOLIDATO

Lista farmaci Oncologia pediatrica (Allegato 2 - aggiornamento gennaio 2018)
 Lista farmaci pediatrici cardiovascolari (aggiornata a febbraio 2017)
 Lista farmaci pediatrici antinfettivi (aggiornata a dicembre 2010)
 Lista farmaci pediatrici anestetici (aggiornata a luglio 2012)
 Lista farmaci pediatrici gastrointestinali (aggiornata a luglio 2016)
 Lista farmaci pediatrici sangue e organi eritropoietici (aggiornata a gennaio 2019)
 Lista farmaci pediatrici dermatologici (aggiornata a luglio 2012)
 Lista farmaci pediatrici apparato genito-urinario e ormoni sessuali (allegato P7 - aggiornamento aprile 2019)
 Lista farmaci pediatrici sistema nervoso e apparato muscolo-scheletrico (aggiornata a luglio 2016)
 Lista farmaci pediatrici apparato respiratorio (aggiornata a luglio 2012)
 Lista farmaci pediatrici cure palliative (Allegato P10 - aggiornamento novembre 2018)

Figura 3 - Lista dei farmaci pediatrici a uso consolidato

5.5 QUADRO NORMATIVO NAZIONALE: EVOLUZIONE E ATTUALITÀ

Nell'ambito della generale tematica della “colpa medica”, l'argomento delle responsabilità professionali dei sanitari, derivanti dalla prescrizione di farmaci al di fuori di indicazioni, vie o modalità di somministrazione o dalle utilizzazioni specificamente autorizzate dalle Agenzie regolatorie, costituisce una questione ancora in gran parte inesplorata dalla dottrina e dalla giurisprudenza.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Nonostante le prescrizioni *off-label* si siano rivelate in alcuni casi una valida alternativa terapeutica per patologie che non rispondono alle terapie correnti, le informazioni su questi farmaci sono

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) – istituita con il Decreto legge n. 269 del 30 settembre 2003 (art. 48), poi convertito con la Legge n. 326 del 24 novembre 2003 – sostituisce la Commissione Unica del Farmaco (CUF). Nell'organizzazione dell'AIFA è stata istituita la Commissione Tecnica Scientifica (CTS-AIFA).

piuttosto carenti. Per tale ragione, è utile chiarire in primo luogo i presupposti normativi e regolatori a cui è subordinata l'ordinaria attività di prescrizione dei farmaci da parte del medico¹⁹.

Prima del 1998, la materia era regolata dal principio giuridico generale della responsabilità professionale civile e penale²⁰: il medico era libero di prescrivere ogni medicinale, per risolvere qualsiasi condizione, qualora lo riteneva utile per la salute del paziente, nel rispetto della normativa allora vigente. Attualmente la situazione è molto cambiata. L'attività curativa del medico è ritenuta legittima soltanto se il medicinale sia stato preventivamente autorizzato dall'autorità regolatoria per le medesime modalità di somministrazione, dosaggi o indicazioni terapeutiche per le quali è effettivamente prescritto al paziente²¹.

L'uso dei medicinali per indicazioni diverse da quelle autorizzate (*off-label*) è disciplinato da una serie di disposizioni nazionali che saranno esaminate nei paragrafi successivi secondo un criterio cronologico di emanazione. Per agevolare il lettore a meglio comprendere questa complessa materia, si propone, a seguire, un elenco dei principali atti normativi che regolano i medicinali *off-label*:

- Legge n. 648 del 23 dicembre 1996; Usi *off-label* diffusi e sistematici;
- Provvedimenti CUF del 17 gennaio 1997, del 20 luglio 2000 e del 31 gennaio 2001; Usi *off-label* diffusi e sistematici;
- Legge n. 94 dell'8 aprile 1998 (cosiddetta Legge Di Bella); Uso *off-label* per singoli pazienti;

¹⁹ Cfr., Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006 (< <http://www.camera.it/parlam/leggi/deleghe/06219dl.htm> >).

²⁰ Cfr., art. 43 del C. P.

²¹ Cfr., Legge n. 648 del 23 dicembre 1996, in particolare l'art. 1, c. 4 (< <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/1997/01/15/11/sg/pdf> >).

- Decreto del Ministero della Salute dell'8 maggio 2003, "Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica" (uso compassionevole);
- Legge n. 79 del 16 maggio 2014. Usi *off-label* diffusi e sistematici;
- Decreto del Ministero della Salute del 7 settembre 2017 "Disciplina dell'uso terapeutico di medicinali sottoposti a sperimentazione clinica" (uso compassionevole).

5.6 IL "NODO" DELL'USO COMPASSIONEVOLE DEI MEDICINALI COME *OFF-LABEL*

Qualsiasi farmaco per poter essere commercializzato, e quindi utilizzato dalla popolazione, necessita di un'opportuna valutazione di sicurezza ed efficacia da parte delle autorità competenti²². Esistono, tuttavia, situazioni particolari nelle quali è permesso l'uso di un farmaco non ancora formalmente autorizzato o in fase di sperimentazione clinica. Questa opportunità di accesso agevolato a farmaci o terapie va sotto il nome di "uso compassionevole", una modalità di dispensazione che viene prevista dall'articolo 6 della Direttiva n. 83 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 e formalmente definita dal Regolamento n. 726 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 come la "messa a disposizione di un medicinale per motivi compassionevoli a un gruppo di pazienti affetti da una malattia cronica o gravemente invalidante o potenzialmente letale, e che non possono essere curati in modo soddisfacente con un medicinale autorizzato". L'uso compassionevole può fornire una potenzialità terapeutica a pazienti che non possono rientrare in un protocollo clinico in corso.

Sovente l'espressione "uso compassionevole" è associata al termine "programma di accesso allargato ai farmaci" o "expanded access data", che possono essere confusi tra loro. Del resto, la mancanza di una definizione chiara e univoca, sia a livello europeo che a livello mondiale, può di certo indurre in equivoco. Nel tentativo di circoscrivere il più possibile questa sfera di fraintendimento, si ritiene necessario spiegare brevemente come siano intesi i termini "uso compassionevole" e "programma di accesso allargato" negli Stati Uniti d'America, in Europa e in Italia.

STATI UNITI D'AMERICA

La Food and Drug Administration (FDA) statunitense definisce il "programma di accesso allargato", sinonimo in questo caso di "uso compassionevole", come un metodo per rendere disponibili dei farmaci nel caso di malattie gravi o in condizioni in cui non esistano trattamenti alternativi in commercio di simile o giustificata efficacia. Anche in USA tale opportunità è prevista per pazienti che non possono rientrare in protocolli clinici *ad hoc*. Lo scopo principale del programma non è quello di ottenere informazioni aggiuntive riguardo la sicurezza e l'efficacia del farmaco in questione, ma quello di offrire un potenziale beneficio al paziente che non potrebbe ricevere in altro modo. I dati ottenuti dal trattamento potranno comunque essere utilizzati per fornire conoscenze sul farmaco in corso di sviluppo. Ciò vale anche per altri paesi e coinvolge lo sviluppo clinico in generale.

EUROPA

L'Agenzia dei Medicinali Europea (EMA) identifica come "uso compassionevole" una via di accesso facilitata a nuove opzioni di trattamento per farmaci sottoposti a sperimentazione clinica, destinata a gruppi di pazienti privi di un'alternativa terapeutica valida in commercio o in pericolo di vita. L'uso compassionevole vero e proprio è inteso per gruppi di persone e va distinto da quello per il singolo cioè "basato sul nome del paziente". Mentre i gruppi di pazienti, per esempio con malattia rara, sono inseriti in registri di monitoraggio, il singolo paziente è sotto la responsabilità diretta del medico che ne richiede il trattamento. Per quanto riguarda invece il "programma di accesso allargato", l'EMA utilizza una definizione simile a quella di programma di "estensione dello studio dietro autorizzazione" americana permettendo di includere nel piano di accesso allargato, oltre ai pazienti inclusi nei "criteri standard", anche pazienti che hanno terminato uno studio clinico riportandone benefici. In questo modo, per i

²² Cfr., Radrezza S., Mosconi P. 2017. "Accesso allargato ai Farmaci" e "Uso Compassionevole": situazione attuale e nuove proposte", giugno, < https://www.partecipasalute.it/cms_2/node/6629 >.

pazienti è possibile continuare l'uso del farmaco, mentre le industrie farmaceutiche o i clinici sono in grado di proseguire con la raccolta di informazioni utili da usare come supporto in vista di un'autorizzazione ufficiale all'immissione in commercio.

ITALIA

In generale l'uso compassionevole rientra nell'utilizzo *off-label* di un farmaco, mentre rientra nel concetto di accesso allargato la prosecuzione del trattamento dopo uno studio clinico. La possibilità di ottenere farmaci non autorizzati o di usarli in *off-label* è regolamentata da numerosi decreti, anche se in linea di massima, tali decreti rispecchiano i criteri europei. Il permesso di usufruire di terapie sperimentali è comunque concesso solo al termine di studi di fase 3 o quando ci sono informazioni di efficacia e sicurezza sufficienti da supportarne l'uso senza particolari controindicazioni²³.

5.7 LEGGE N. 648 DEL 23 DICEMBRE 1996

Il Decreto legge n. 536 del 21 ottobre 1996, recante le "Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996", poi convertito nella Legge n. 648 del 23 dicembre 1996 introduce, per la prima volta nell'ordinamento italiano, la possibilità di prescrivere e utilizzare, a carico del Servizio Sanitario Nazionale, farmaci al di fuori delle indicazioni terapeutiche approvate dalle Agenzie regolatorie.

L'art. 1, c. 4 della Legge n. 648 del 23 dicembre 1996 afferma che

qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del SSN (...) i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione Unica del Farmaco (ora AIFA-CTS) (...) conformemente alle procedure e ai criteri adottati dalla stessa²⁴.

Nella suddetta disposizione, l'art. 1 c. 4 è stato aggiornato con l'inserimento del c. 4 bis riportato nella Legge n. 79 del 16 maggio 2014.

Anche se sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati, previa valutazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), sono inseriti nell'elenco di cui al comma 4, con conseguente erogazione a carico del Servizio Sanitario Nazionale, i medicinali che possono essere utilizzati per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purchè tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza. In tal caso l'AIFA attiva idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti e assume tempestivamente le necessarie determinazioni²⁵.

Questo aggiornamento normativo ha previsto, inoltre, che per quanto riguarda i medicinali utilizzati per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, parte delle risorse del fondo istituito presso l'AIFA, alimentato con i contributi obbligatori a carico delle aziende farmaceutiche, possa essere destinato – da parte dell'AIFA stessa – alla sperimentazione clinica di medicinali per un impiego non compreso nell'autorizzazione all'immissione in commercio (uso *off-label*). Tali medicinali, previa valutazione dell'AIFA, potranno essere erogati a carico del SSN, purchè tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medicoscientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza.

Del resto, già con l'art. 1, c. 4 della Legge n. 648 del 23 dicembre 1996 – secondo le procedure previste dai provvedimenti CUF, rispettivamente, del 17 gennaio 1997 e del 20 luglio 2000 – sono stati stilati

²³ Cfr., Radrezza S., Mosconi P. *Op. cit.*

²⁴ *Ibidem.*

²⁵ Art. 1, c. 4 bis della Legge n. 79 del 16 maggio 2014 (< <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato7642050.pdf> >).

elenchi di medicinali erogabili a totale carico del SSN, allo scopo di rispondere tempestivamente a situazioni patologiche che hanno una carenza terapeutica e per le quali non esiste una valida alternativa terapeutica. Tali elenchi sono composti da medicinali che alla loro base hanno degli studi clinici di fase II e contengono informazioni sulle modalità d'uso dei singoli medicamenti. I medicinali contenuti in questi elenchi devono avere le seguenti caratteristiche:

- 1) Devono essere medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata all'estero e non sul territorio nazionale;
- 2) Devono essere medicinali sottoposti a sperimentazione clinica, di cui devono essere disponibili i risultati di studi clinici di fase II;
- 3) Devono essere medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa rispetto a quella autorizzata.

Inoltre, l'impiego dei suddetti medicinali deve essere effettuato sotto la diretta responsabilità del medico prescrittore in tutte le fasi del trattamento, sia ospedaliero sia ambulatoriale/domiciliare. È necessaria, poi, un'analisi epidemiologica e un monitoraggio sul loro impiego per quelle patologie che non hanno una valida alternativa terapeutica. L'elenco che contiene questi medicinali è periodicamente aggiornato dall'AIFA e dalla CTS dell'AIFA.

La **prescrizione** deve essere effettuata su ricette specifiche di cui, nella figura 4, si riporta un modello a titolo di esempio, mentre la **dispensazione** di questi medicinali è a carico del SSN e può essere effettuata dal Servizio Farmaceutico presso le strutture prescrittrici o le ASL di residenza dei pazienti.

Altrettanto importante è l'informazione che deve essere fornita dal medico al paziente per acquisire il “**consenso informato**” per iscritto, dove viene certificato che il paziente è a conoscenza di eventuali rischi e benefici del trattamento che gli è stato proposto²⁶.

5.8 PROVVEDIMENTI CUF-AIFA DEL 17 GENNAIO 1997 E DEL 20 LUGLIO 2000

Il sistema delineato dalla Legge n. 648 del 23 dicembre 1996 è stato implementato prima dal Provvedimento CUF del 17 gennaio 1997, successivamente sostituito dal Provvedimento CUF del 20 luglio del 2000, in cui sono indicati i criteri e i requisiti per l'inserimento dei farmaci nell'elenco di rimborsabilità. L'inserimento di un farmaco in questa lista può avvenire per iniziativa della stessa CTS dell'AIFA oppure in seguito a richiesta da parte delle associazioni dei pazienti, delle società scientifiche, delle Aziende Sanitarie, dell'Università, degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS).

Secondo il Provvedimento CUF del 20 luglio 2000, al fine della formulazione del parere della CTS, la proposta di inserimento nell'elenco previsto dalla legge del 23 dicembre 1996, n. 648 deve riportare:

- le informazioni concernenti il tipo e la gravità della patologia da trattare;
- l'inesistenza di valide alternative terapeutiche;
- la descrizione del piano terapeutico proposto;
- i dati indicativi del costo del trattamento per paziente (mensile o per ciclo di terapia);
- lo stato autorizzativo del medicinale in Italia e in altri Paesi, con indicazione dell'azienda produttrice o fornitrice;
- la documentazione disponibile (pubblicazioni scientifiche, risultati di studi clinici di fase I e II, con riferimento anche alla qualità e sicurezza del medicinale, informazioni concernenti sperimentazioni cliniche ancora in corso).

Una volta che i medicinali rispondenti ai requisiti ricevono l'approvazione all'inserimento da parte della CTS-AIFA, restano iscritti negli appositi elenchi fino al permanere delle esigenze che ne hanno motivato l'inserimento nell'elenco stesso e comunque fino a nuovo parere della Commissione.

²⁶ Cfr. il § 4.7 di questo capitolo.

Il Provvedimento CUF del 20 luglio 2000 prevede anche le seguenti attività:

- a) **Prescrizione e dispensazione;**
- b) **Monitoraggio;**
- c) **Spesa farmaceutica.**

a) PRESCRIZIONE E DISPENSAZIONE (ART. 5 DEL PROVVEDIMENTO DEL 20 LUGLIO 2000)

I medicinali inseriti in elenco saranno prescritti nel rispetto delle condizioni indicate per ciascuno di essi nel relativo provvedimento di inserimento e delle seguenti condizioni generali:

- Il **consenso informato scritto**, in duplice copia e firmato dal paziente, verrà acquisito secondo le modalità indicate nell'**allegato 1** presente in questo provvedimento²⁷.
- Il **piano terapeutico e la prescrizione** da parte di strutture specializzate ospedaliere o universitarie o IRCCS.
- La **dispensazione** tramite il Servizio Farmaceutico delle strutture prescrittrici, dove possibile, oppure del Servizio Farmaceutico della Azienda Sanitaria Locale (ASL) di residenza del paziente.

La prescrizione dei medicinali inseriti nell'elenco, come accennato in precedenza, è redatta sul modello di ricetta riprodotto in figura 4.

MODULO PER RICHIESTA O PRESCRIZIONE FARMACO	
Ai sensi della Legge n. 648 del 23 dicembre 1996	
Data .../.../...	
Il sottoscritto Dott..... Reparto.....	
RICHIESTE/PRESCRIVE PER IL PAZIENTE	
Nome..... Cognome..... Codice Fiscale.....	
Data di nascita .../.../... Residente a..... ASL n.....	
GENERALITÀ DEL FARMACO	
Principio attivo	
Nome commerciale	
Scheda posologica/Durata trattamento, farmaco inserito in elenco predisposto dalla CUF/AIFA in conformità con le disposizioni della Legge n. 648 del 23 dicembre 1996 e del Provvedimento CUF del 20 luglio 2000).	
Indicazioni/diagnosi (ai sensi della Legge n. 648 del 23 dicembre 1996)	
Quantità richiesta: N. <input type="checkbox"/> fiala <input type="checkbox"/> cpr <input type="checkbox"/> cps <input type="checkbox"/> altro.....	
e dichiara altresì che	
- Il farmaco è prescritto nel rispetto delle condizioni indicate nel relativo provvedimento di inserimento nell'elenco.	
- Il trattamento avverrà sotto la propria diretta responsabilità.	
- È stato acquisito il consenso informato del paziente dal quale risulta che il paziente stesso è consapevole degli aspetti relativi alla mancata valutazione del medicinale da parte del Ministero della Salute ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, sotto il profilo della qualità, sicurezza ed efficacia.	
- Si impegna a informare il paziente di eventuali nuovi dati relativi alla terapia della patologia di cui il paziente è affetto.	
- È stato elaborato il Piano Terapeutico nel rispetto delle disposizioni vigenti.	
- Ogni tre mesi saranno trasmessi all'AIFA i dati relativi al monitoraggio clinico, come previsto dal Provvedimento del 31 gennaio 2001, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 70 del 24 marzo 2001.	
Il Medico Richiedente (Timbro e firma)	

Figura 4 - Esempio di modulo di richiesta o prescrizione del farmaco da parte del medico ai sensi della Legge n. 648 del 23 dicembre 1996

²⁷ Cfr., il § 4.7 di questo capitolo.

dal campo di applicazione della Legge n. 648 del 23 dicembre 1996. Questi casi sono inquadrabili nella fattispecie disciplinata dall'art. 3, c. 2 della Legge n. 94 dell'8 aprile 1998, in cui gli **oneri sono posti a carico del paziente**, ai sensi del c. 4 del medesimo articolo. Naturalmente, l'impiego di un determinato medicinale a favore di un paziente ricoverato in una struttura pubblica o privata accreditata è a carico del SSN, dal momento che la tariffa di ricovero è comprensiva del costo del trattamento farmacologico praticato.

5.9 L'INFORMAZIONE AL PAZIENTE: IL CONSENSO INFORMATO (PROVVEDIMENTO CUF DEL 20 LUGLIO 2000)

L'assunzione di responsabilità diretta da parte del medico rispetto alla terapia farmacologica scelta e l'esistenza di un substrato di letteratura internazionale a supporto dell'utilizzo proposto non esauriscono gli obblighi che il medico deve soddisfare ai fini di un legittimo utilizzo *off-label* dei farmaci. Accanto alla complessiva valutazione clinica, infatti, è necessario che si proceda a un'appropriata informazione del paziente e all'ottenimento del suo consenso informato scritto (figure 6 e 7).

ALLEGATO 1 AL PROVVEDIMENTO CUF DEL 20 LUGLIO 2000 RELATIVO AL CONSENSO INFORMATO

Il modulo del consenso informato viene redatto in duplice copia su carta intestata della struttura presso la quale il paziente è in terapia. Il testo da sottoporre al paziente, scritto in termini chiari e facilmente comprensibili, deve contenere:

- generalità del paziente;
- nome e qualifica del medico prescrittore;
- recapito cui fare riferimento in caso di emergenza;
- impegno da parte del medico a informare il paziente di eventuali nuovi dati relativi alla terapia;
- nome del medicinale o specialità medicinale, modalità di somministrazione, dosaggio, durata del trattamento;
- se trattasi di medicinale autorizzato alla commercializzazione all'estero od autorizzato in Italia per indicazione terapeutica diversa oppure in sperimentazione;
- la incompletezza dei dati relativi alla sicurezza ed efficacia del medicinale per l'indicazione terapeutica corrispondente alla patologia del paziente;
- i potenziali benefici e i rischi prevedibili.

Il modulo del consenso informato deve inoltre essere:

- a) datato e firmato personalmente dal paziente;
- b) datato e firmato personalmente dal medico prescrittore;

E in casi particolari:

- c) datato e firmato dal rappresentante legalmente valido, in caso di minori o pazienti non in grado di intendere e di volere;
- d) datato e firmato da un testimone imparziale, se il paziente, pur in grado di intendere e volere, è impossibilitato a firmare ma capace di manifestare la propria volontà. Con la firma, il testimone attesta il consenso del paziente.

Una copia del modulo così redatto e firmato rimane allegata alla documentazione clinica del paziente, mentre l'altra verrà consegnata al paziente stesso o, se del caso, al suo rappresentante legalmente valido.

Figura 6 - Allegato 1 al provvedimento CUF 20 luglio 2000 relativo al consenso informato

REQUISITI DEL CONSENSO E DELL'INFORMAZIONE AL PAZIENTE	
<p>Il consenso che il medico acquisisce dal paziente deve rispondere ai seguenti requisiti essenziali:</p> <ul style="list-style-type: none"> - informato; - consapevole (soggetto capace); - personale (dato dall'interessato); - manifesto (cioè non equivoco), - specifico (relativo all'atto sanitario); - preventivo e attuale; - revocabile (in qualsiasi momento). 	<p>L'informazione che il medico dà al paziente dev'essere:</p> <ul style="list-style-type: none"> - chiara, - comprensibile, - veritiera, - obiettiva, - esaustiva, - bidirezionale, - non imposta.

Figura 7 - Requisiti del consenso e dell'informazione al paziente

L'obbligo disposto dal legislatore trova fondamento, oltre che negli artt. 6, 13 e 35 del Codice di Deontologia Medica (figura 8), nell'art. 32 della Costituzione Italiana che garantisce l'inviolabilità della libertà personale anche in relazione alla salvaguardia della propria salute e della propria integrità fisica

CODICE DI DEONTOLOGIA MEDICA
<p>CAPO IV Accertamenti diagnostici e trattamenti terapeutici</p>
<p>Art. 6 <i>Qualità professionale e gestionale</i></p>
<p>Il medico fonda l'esercizio delle proprie competenze tecnico-professionali sui principi di efficacia e di appropriatezza, aggiornandoli alle conoscenze scientifiche disponibili e mediante una costante verifica e revisione dei propri atti. Il medico, in ogni ambito operativo, persegue l'uso ottimale delle risorse pubbliche e private salvaguardando l'efficacia, la sicurezza e l'umanizzazione dei servizi sanitari, contrastando ogni forma di discriminazione nell'accesso alle cure.</p>
<p>Art. 13 <i>Prescrizione a fini di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione</i></p>
<p>La prescrizione a fini di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione è una diretta, specifica, esclusiva e non delegabile competenza del medico, impegna la sua autonomia e responsabilità e deve far seguito a una diagnosi circostanziata o a un fondato sospetto diagnostico. La prescrizione deve fondarsi sulle evidenze scientifiche disponibili, sull'uso ottimale delle risorse e sul rispetto dei principi di efficacia clinica, di sicurezza e di appropriatezza. Il medico tiene conto delle linee guida diagnostico-terapeutiche accreditate da fonti autorevoli e indipendenti quali raccomandazioni e ne valuta l'applicabilità al caso specifico. L'adozione di protocolli diagnostico-terapeutici o di percorsi clinico-assistenziali impegna la diretta responsabilità del medico nella verifica della tollerabilità e dell'efficacia sui soggetti coinvolti. Il medico è tenuto a un'adeguata conoscenza della natura e degli effetti dei farmaci prescritti, delle loro indicazioni, controindicazioni, interazioni e reazioni individuali prevedibili e delle modalità di impiego appropriato, efficace e sicuro dei mezzi diagnostico-terapeutici. Il medico segnala tempestivamente all'Autorità competente le reazioni avverse o sospette da farmaci e gli eventi sfavorevoli o sospetti derivanti dall'utilizzo di presidi biomedicali. Il medico può prescrivere farmaci non ancora registrati o non autorizzati al commercio oppure per indicazioni o a dosaggi non previsti dalla scheda tecnica, se la loro tollerabilità ed efficacia è scientificamente fondata e i rischi sono proporzionati ai benefici attesi; in tali casi motiva l'attività, acquisisce il consenso informato scritto del paziente e valuta nel tempo gli effetti. Il medico può prescrivere, sotto la sua diretta responsabilità e per singoli casi, farmaci che abbiano superato esclusivamente le fasi di sperimentazione relative alla sicurezza e alla tollerabilità, nel rigoroso rispetto dell'ordinamento. Il medico non acconsente alla richiesta di una prescrizione da parte dell'assistito al solo scopo di compiacerlo. Il medico non adotta né diffonde pratiche diagnostiche o terapeutiche delle quali non è resa disponibile idonea documentazione scientifica e clinica valutabile dalla comunità professionale e dall'Autorità competente. Il medico non deve adottare né diffondere terapie segrete.</p>
<p>Art. 35 <i>Consenso e dissenso informato</i></p>
<p>L'acquisizione del consenso o del dissenso è un atto di specifica ed esclusiva competenza del medico, non delegabile. Il medico non intraprende né prosegue in procedure diagnostiche e/o interventi terapeutici senza la preliminare acquisizione del consenso informato o in presenza di dissenso informato. Il medico acquisisce, in forma scritta e sottoscritta o con altre modalità di pari efficacia documentale, il consenso o il dissenso del paziente, nei casi previsti dall'ordinamento e dal Codice e in quelli prevedibilmente gravati da elevato rischio di mortalità o da esiti che incidano in modo rilevante sull'integrità psico-fisica. Il medico tiene in adeguata considerazione le opinioni espresse dal minore in tutti i processi decisionali che lo riguardano.</p>

Figura 8 - Codice di Deontologia Medica (marzo 2017)

Tuttavia, affinché il consenso del paziente sia legalmente valido, l'esposizione delle informazioni da parte del sanitario devono essere espresse in modo "onesto". Tale "onestà" può anche prevedere di non essere esauriente da un punto di vista medico-scientifico, in ossequio al diritto del paziente di poter rifiutare maggiori chiarimenti e affidarsi al proprio medico curante; in questo ambito, il medico può farsi latore di una "verità semplificata" e commisurata al livello di comprensione che il paziente può avere maturato nello specifico momento storico, ambientale o psicologico, avendo cura di descrivere ogni aspetto significativo della cura prospettata, con particolare riguardo al rapporto rischio-beneficio²⁹.

Nondimeno alla luce dell'asimmetria conoscitiva esistente tra il medico e il paziente, e in ragione della relazione di dipendenza che potrebbe instaurarsi tra i due, occorre rilevare che la formalizzazione del consenso, quand'anche scritta, non può comunque comportare una riduzione del livello di responsabilità qualificata che è richiesta al medico, né l'accettazione di un trattamento inadeguato o privo di giustificazione terapeutica.

Da ultimo, preme rilevare che la Corte di Cassazione vigila sul rispetto dei principi relativi al consenso informato anche con riferimento alla prescrizione dei farmaci *off-label*. Costituisce un recentissimo esempio di tale prerogativa della Suprema Corte la sentenza n. 12138 del 2018, nella quale la Seconda Sezione Civile, pur senza affermare alcun nuovo principio generale circa la disciplina degli *off-label*, si è trovata a dichiarare la nullità di una decisione della Commissione disciplinare dell'Ordine dei Medici di Milano che sanzionava un Medico per aver prescritto degli integratori (qualificati come "farmaci *off-label*" dalla Commissione giudicante) senza aver sottoposto a visita il paziente né averne previamente acquisito il consenso informato.

5.10 LA LEGGE N. 94 DELL'8 APRILE 1998

Gli ambiti previsti dalla Legge n. 648 del 23 dicembre 1996, entro cui può collocarsi la prescrizione *off-label* di un farmaco a carico del SSN, sono stati ulteriormente definiti dalla Legge n. 94 dell'8 aprile 1998. Questa norma, che convertì il discusso decreto legge promulgato sull'onda dello scalpore suscitato dalla vicenda del cosiddetto **Multitrattamento Di Bella** (MTDB)³⁰, si pone l'obiettivo di razionalizzare l'iter di prescrizione per singolo paziente.

L'art. 3, c. 1 della Legge n. 94 dell'8 aprile 1998, sancisce infatti il principio secondo il quale l'attività curativa del medico è considerata pienamente conforme soltanto se: «nel prescrivere una specialità medicinale o altro medicinale prodotto industrialmente si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della Sanità»³¹. Tuttavia, qualora il medico ritenga utile per il proprio paziente prescrivere al di fuori delle informazioni autorizzate riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) del farmaco, è onere del prescrittore dimostrare la terapeuticità e la sicurezza d'impiego del medicinale prescritto; in tali casi non si possono riversare sull'autorità regolatoria né sulla casa produttrice del medicinale eventuali responsabilità civili o penali che restano in carico allo stesso prescrittore. L'art. 3, c. 2, precisa, invece, quali sono gli ambiti e i limiti di applicazione della norma:

In singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare il medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'art. 1, c. 4, del D.L.

²⁹ Cfr., Onguti S., Mathew S., Todd C. 2018. "Communication and Ethics in the Clinical Examination". *The Medical clinics of North America*, 102 (3): pp. 485-493.

³⁰ Il "Multitrattamento Di Bella (MTDB)", che prende il nome dal suo ideatore, Luigi Di Bella, è una controversa cura contro il cancro che ebbe un considerevole riscontro di cronaca tra il 1997 e il 1998. Tale metodo, basato su una multiterapia con ormoni e vitamine, in particolare somatostatina e melatonina, rappresenta uno dei maggiori e più conflittuali esempi di utilizzo di farmaci *off-label*. Il "caso Di Bella" si concluse con una sperimentazione di fase II, predisposta e coordinata dal Ministero della Salute, che negò l'efficacia della terapia (cfr., Gruppo di coordinamento centrale per la sperimentazione del Multitrattamento Di Bella (a cura di). 1998. *Risultati della sperimentazione del Multitrattamento Di Bella (MDB)*, *Protocolli* 4, 6, 8, 10, Istituto Superiore di Sanità (< <http://old.iss.it/binary/publ/publi/9817.1113301620.pdf> >).

³¹ Art. 3, c. 1 della Legge n. 94 dell'8 aprile 1998.

21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla Legge n. 648 del 23 dicembre 1996, qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quell'indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale³².

L'art. 3 c. 4, della predetta legge dispone inoltre che «in nessun caso il ricorso, anche improprio, del medico alla facoltà prevista dai c. 2 e c. 3 può costituire riconoscimento del diritto del paziente alla erogazione dei medicinali a carico del SSN, al di fuori dell'ipotesi disciplinata dall'art. 1, c. 4 del Decreto legge n. 536 del 21 ottobre 1996, convertito nella Legge n. 648 del 23 dicembre 1996»³³.

I principi posti da tale normativa hanno trovato applicazione, con specifico riferimento al già menzionato “caso Di Bella”, anche nella giurisprudenza della Corte di Cassazione.

Nella sentenza n. 11713 del 2014, la Sezione Lavoro ha infatti respinto un ricorso avverso una sentenza della Corte d'Appello di Trento che, tenendo (correttamente) conto delle indicazioni terapeutiche provenienti dalla CUF, rifiutava l'erogazione a carico dello Stato dei farmaci integranti il MTDB, rammentando che l'efficacia terapeutica provata dagli organismi medico-scientifici è condizione necessaria per l'erogazione del farmaco da parte del SSN.

In tale pronuncia, pur riconoscendo che “non è possibile escludere l'esenzione dalla compartecipazione alla spesa per un farmaco che risulti indispensabile e insostituibile per il trattamento di gravi condizioni o sindromi che esigono terapie di lunga durata”³⁴, la Suprema Corte ha altresì ribadito che “è onere dell'interessato provare la sussistenza del requisito della indispensabilità e insostituibilità del farmaco, sicché, solo in presenza di tale prova, la sostanza medicinale, ancorché non compresa nel prontuario terapeutico, può essere posta a carico del SSN, previa disapplicazione del prontuario terapeutico medesimo, nella parte in cui quest'ultimo non comprende il farmaco”. In altri termini, “il giudice ordinario non può disapplicare il provvedimento della Commissione Unica del Farmaco di diniego all'inserimento di alcuni medicinali nell'elenco di quelli dispensabili gratuitamente”³⁵, ma può comunque consentirne l'erogazione a carico del SSN qualora non vi sia una valida alternativa ai sensi dell'art. 1, c. 4, del Decreto legge n. 536 del 21 ottobre 1996 già citato. Fondandosi dunque su tali principi, la Cort Suprema, rilevando che il MTDB “non ha fornito risposte favorevoli in ordine alla verifica dell'attività antitumorale”³⁶, ne hanno escluso l'erogabilità a carico del SSN in quanto non identificabile quale “valida alternativa terapeutica”³⁷.

L'art. 5, c. 1 della Legge n. 94 dell'8 aprile 1998 dispone che il medico possa prescrivere preparati magistrali a base di principi attivi descritti nella Farmacopea dei Paesi dell'Unione Europea o contenuti in medicinali prodotti industrialmente di cui è autorizzato il commercio in Italia o in altro Paese dell'Unione Europea pur permanendo i divieti e le limitazioni previste dal Ministero della Salute per esigenze di tutela della salute pubblica. Il c. 2 consente inoltre «la prescrizione di preparazioni magistrali a base di principi attivi già contenuti in specialità medicinali la cui autorizzazione all'immissione in commercio sia stata revocata o non confermata per motivi non attinenti ai rischi di impiego del principio attivo»³⁸ (figura 9).

³² Art. 3, c. 2 della Legge n. 94 dell'8 aprile 1998.

³³ Art. 3, c. 4 della Legge n. 94 dell'8 aprile 1998. La *ratio* di questo comma va ricercata anche negli accadimenti relativi al già menzionato “caso Di Bella”.

³⁴ Cassazione Civile, sez. lavoro, sentenza del 14 giugno 2006 n. 13732.

³⁵ *Ibidem*.

³⁶ *Ibidem*.

³⁷ *Ibidem*.

³⁸ Art. 5, c. 2 della Legge n. 94 dell'8 aprile 1998.

Richiesta/Prescrizione di Preparazioni Galeniche Magistrali
non reperibili sul mercato
Da utilizzare in ambito ospedaliero e/o territoriale

Il sottoscritto Dr.
 In qualità di
 chiede l'allestimento/fornitura della seguente **preparazione galenica magistrale**:

 posologia e via di somministrazione.....
 per l'assistito/a.....cod. san.....
 residente a.....in via.....
 per il trattamento della patologia.....
 validità del piano terapeutico.....

ai sensi e per gli effetti dell'art. 3 della Legge n. 94 dell'8 aprile 1998

DICHARA CHE

- Che tale impiego è noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale;
- Che tale farmaco verrà impiegato sotto la diretta responsabilità dello scrivente Medico previa informazione del paziente e dopo aver ottenuto il consenso informato dallo stesso o, in caso di minori e di incapaci, di chi esercita la patria potestà.

.....
 (data)

.....
 Il Medico
 (timbro e firma per esteso)

Figura 9 - Esempio di richiesta/prescrizione di preparazione galenica

Ciononostante,

il medico deve ottenere il consenso del paziente al trattamento medico e specificare nella ricetta le esigenze particolari che giustificano il ricorso alla prescrizione estemporanea. Nella ricetta il medico dovrà trascrivere, senza riportare le generalità del paziente, un riferimento numerico o alfanumerico di collegamento a dati d'archivio in proprio possesso che consenta, in caso di richiesta da parte dell'autorità sanitaria, di risalire all'identità del paziente trattato³⁹.

Per ciò che riguarda la trasmissione delle ricette, l'art. 5, c. 4, regolamenta che:

le ricette di cui al c. 3, in originale o in copia, sono trasmesse **mensilmente** dal farmacista all'azienda unità sanitaria locale o all'azienda ospedaliera, che le inoltrano al Ministero della sanità per le opportune verifiche, anche ai fini dell'eventuale applicazione dell'articolo 25, c. 8, del Decreto legislativo n. 178 del 29 maggio 1991⁴⁰.

³⁹ Art. 5, c. 3 della Legge n. 94 dell'8 aprile 1998.

⁴⁰ Art. 5, c. 4 della Legge n. 94 dell'8 aprile 1998.

Per l'allestimento di preparazioni galeniche officinali e magistrali si applicano le Norme di Buona Preparazione (NBP) che sono descritte nella Farmacopea Ufficiale XII, il Decreto ministeriale del 18 novembre 2003 (procedure di allestimento dei preparati magistrali e officinali) e il Decreto ministeriale del 22 giugno 2005.

Il ricorso alle preparazioni galeniche magistrali risulta essere molto frequente quando il prodotto industriale non è autorizzato o è necessario adattare formulazioni, dosaggi e forme farmaceutiche a particolari ambiti clinici e a particolari popolazioni di pazienti. In ambito pediatrico, per esempio, molti farmaci vengono usati in condizioni diverse da quelle per cui è stata autorizzata l'immissione in commercio (per quanto riguarda l'indicazione terapeutica, l'età, la formulazione e la via di somministrazione, la posologia (dose e frequenza). Spesso tale approccio rappresenta l'unica alternativa terapeutica possibile soprattutto in particolari *setting* (ICU, pronto soccorso).

Negli ultimi anni è stata molto dibattuta la possibilità di allestire preparati galenici a partire da prodotti industriali per i quali i principi attivi non sono disponibili come tali sul mercato. La preparazione magistrale trova la sua base razionale nell'assicurare al paziente la possibilità di ottenere un medicinale che non sia disponibile come prodotto di origine industriale. A questo proposito, la Legge n. 94 dell'8 aprile 1998 specifica, come anche ricordato in precedenza, che i medici possono prescrivere preparati magistrali a base di principi attivi sia contenuti in medicinali industriali, sia descritti nelle Farmacopee di Paesi comunitari. Tuttavia, proprio da un punto di vista normativo sussistono non poche ambiguità e sarebbe dunque opportuno un intervento del legislatore per chiarire in modo assoluto siffatta questione.

5.11 DECRETI DEL MINISTERO DELLA SALUTE DELL'8 MAGGIO 2003 E DEL 7 SETTEMBRE 2017

Il Decreto del Ministero della Salute dell'8 maggio 2003 (*Uso terapeutico di medicinali sottoposti a sperimentazione clinica*) ha regolamentato il cosiddetto “**uso compassionevole dei medicinali**”, assicurando in tal modo ai pazienti l'accesso a terapie farmacologiche sperimentali con oneri a carico delle imprese produttrici. Il predetto decreto è stato abrogato con il Decreto ministeriale del 7 settembre 2017 (*Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica*).

Il Decreto ministeriale del 2017 conferma che **un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica in Italia o all'estero** possa essere richiesto all'azienda farmaceutica per uso al di fuori della sperimentazione clinica.

Ai fini del presente decreto si intende per (...) uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (uso c.d. compassionevole): la fornitura a titolo gratuito da parte dell'Azienda farmaceutica di:

- 1) medicinali non ancora autorizzati, sottoposti a sperimentazione clinica e prodotti in stabilimenti farmaceutici o importati secondo le modalità autorizzative e i requisiti previsti dalla normativa vigente;
- 2) medicinali provvisti dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ai sensi dell'art. 6, commi 1 e 2, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 per indicazioni diverse da quelle autorizzate;
- 3) medicinali autorizzati ma non ancora disponibili sul territorio nazionale⁴¹.

Inoltre, l'art. 2 sottolinea che

l'uso dei medicinali di cui all'art. 1 è richiesto dai soggetti di cui all'art. 3, c. 1, all'azienda farmaceutica per il trattamento di pazienti affetti da patologie gravi, malattie rare, tumori rari o in condizioni di malattia che li pongano in pericolo di vita, per i quali non siano disponibili valide alternative terapeutiche o che non possano essere inclusi in una sperimentazione clinica o, ai fini della continuità terapeutica, per pazienti già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica conclusa⁴².

Alcuni requisiti, perché possa essere rilasciata l'autorizzazione all'uso, sono:

- a) medicinale che per la medesima indicazione terapeutica sia oggetto di studi clinici in corso o conclusi

⁴¹ Art. 1, c. 1 del Decreto ministeriale del 7 settembre 2017 (< <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/11/02/17A07305/SG> >).

⁴² Art. 2, c. 1 del Decreto ministeriale del 7 settembre 2017.

di fase III o, in caso di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita, di fase II conclusi;

- b) i dati disponibili sulle sperimentazioni siano sufficienti per formulare un favorevole giudizio sull'efficacia e tollerabilità del medicinale;
- c) il protocollo terapeutico deve essere approvato dal Comitato etico nel cui ambito ha avuto origine la richiesta⁴³.

Inoltre, l'art. 3 prevede che:

La richiesta di autorizzazione all'uso è presentata:

- a) dal medico per il singolo paziente non trattato nell'ambito di studi clinici, per uso nominale o nell'ambito di programmi di uso terapeutico;
- b) da più medici operanti in diversi centri o da gruppi collaborativi multicentrici;
- c) dal medico o da gruppi collaborativi per pazienti che hanno partecipato a una sperimentazione clinica che ha dimostrato un profilo di tollerabilità, sicurezza ed efficacia tali da configurare un'indicazione di continuità terapeutica, anche a conclusione della sperimentazione clinica⁴⁴.

Come previsto dall'art. 4, c. 3, il parere sulla richiesta per l'impiego dei medicinali espresso dal Comitato etico, dev'essere trasmesso all'AIFA, che ha facoltà di formulare un eventuale giudizio sospensivo della procedura o dell'uso⁴⁵ qualora ne riavvisi la necessità per tutela della salute pubblica.

La necessità per AIFA di ricevere il parere del CE deriva dal fatto che sono necessarie attività di monitoraggio sui diversi usi nominali e programmi di uso compassionevole attivati sul territorio⁴⁶.

5.12 IMPIEGO CLINICO DEI FARMACI *OFF-LABEL* IN MEDICINA GENERALE

In Italia, l'impiego dei farmaci *off-label* in medicina generale non dispone di linee guida specifiche che ne regolino l'utilizzo e che definiscano un piano di valutazione dei rischi per il paziente. Lo stesso medico, conoscendo le caratteristiche cliniche del proprio paziente, ha la responsabilità della decisione di prescrivere farmaci *off-label*. La responsabilità in capo al prescrittore può rendere più difficoltoso l'accesso ai trattamenti che a parere del medico dimostrano di essere in grado di costituire un'opzione terapeutica efficace per patologie gravi nei pazienti che non rispondono alle terapie correnti.

La prescrizione *off-label* pone, dunque, importanti interrogativi per il Medico di Medicina Generale (MMG), poiché nel caso si verifichi l'evenienza di una reazione avversa l'evento coinvolge la responsabilità del MMG, innescando una conflittualità nel rapporto di fiducia medico-paziente che si ripercuote anche sul rapporto MMG-specialista.

L'entità del problema è variamente documentata in letteratura: si stima che l'impiego complessivo sia del 21% nella pratica medica e che i farmaci maggiormente prescritti siano i cardiovascolari, gli anticonvulsivanti e gli antiasmatici. Inoltre, sebbene la normativa sia chiara, la maggior parte delle prescrizioni *off-label* (73%) avviene sulla base di limitate o assenti evidenze scientifiche⁴⁷.

Si riportano alcuni esempi di prescrizioni *off-label* di farmaci in Medicina Generale:

Alfuzosina (antagonista α -1 adrenergico) in urologia

Indicazioni: trattamento della sintomatologia funzionale dell'ipertrofia prostatica benigna.

Impiego off-label: nello "stress incontinenza" della donna.

⁴³ Cfr., art. 4, c. 2 del Decreto ministeriale del 7 settembre 2017.

⁴⁴ Art. 3, c. 2 del Decreto ministeriale del 7 settembre 2017.

⁴⁵ Cfr., art. 4 e 5 del Decreto ministeriale del 7 settembre 2017.

⁴⁶ Art. 4, c. 3 del Decreto ministeriale del 7 settembre 2017.

⁴⁷ Cfr., Radley D.C., Finkelstein S.N., Stafford R.S. 2006. "Off-label prescribing among office-based physicians". *Archives of internal medicine*, 166 (9): pp. 1021-1026.

Acido Ursodesossicolico (ingastroenterologia)

Indicazioni: Calcolosi biliare colesterolica, con calcoli radiotrasparenti nella colecisti e nel coledoco; alterazioni quali-quantitative nella secrezione biliare con produzione di bile sovra satura di colesterolo; dispepsie biliari.

Impiego off-label: epatiti croniche virali.

Ranitidina (in gastroenterologia)

Indicazioni: Ulcera duodenale; ulcera gastrica benigna, incluse quelle associate al trattamento con farmaci antiinfiammatori non steroidei; ulcera recidivante; ulcera post-operatoria; esofagite da reflusso; sindrome di Zollinger-Ellison; gastrite o la duodenite quando associate a ipersecrezione acida.

Impiego off-label: profilassi di danno da FANS (la cosiddetta protezione).

Montelukast (antileucotrienici)

Indicazioni: asma lieve-moderata non controllata, asma lieve e persistente, profilassi dell'asma da broncoostrizione indotta da esercizio.

Impiego off-label: rinite allergica stagionale.

Nebicina (aminoglicoside)

Indicazioni: Trattamento di infezioni batteriche gravi (setticemie, infezioni dell'apparato respiratorio inferiore, meningiti, peritonite, infezioni delle ossa, della pelle e degli annessi cutanei, infezione del tratto urinario complicate o ricorrenti); trattamento topico infezioni oculari.

Impiego off-label: uso per aerosol; trattamento topico piaghe ed escoriazioni.

5.13 IMPIEGO CLINICO DEI FARMACI *OFF-LABEL* IN PEDIATRIA

Nonostante i progressi degli ultimi anni ottenuti grazie alla ricerca farmacologica, il problema della disponibilità di farmaci appropriati alla popolazione pediatrica non è ancora stato risolto: la percentuale di trial clinici condotti in tali popolazioni resta ancora inferiore al 50%⁴⁸. Nel neonato il problema è amplificato in quanto raramente vengono condotti studi clinici controllati e randomizzati sia per motivi etici, che statistici, commerciali e economici. È frequente, quindi, il ricorso all'uso *off-label* dei farmaci che rappresenta, molto spesso, l'unica strategia terapeutica.

L'utilizzo *off-label* non deve essere considerata una pratica clinica "irrazionale", in quanto spesso supportato dall'esperienza clinica di anni, benchè sia comunque indicativa di un ritardo nell'allineamento delle evidenze all'uso consolidato. Questa tipologia d'uso espone tuttavia a errori terapeutici o a reazioni avverse poichè si affida a una preparazione estemporanea in mancanza di formulazioni adeguate all'età pediatrica e/o l'aggiustamento di dosi.

Attualmente, si registra un ampio consenso in merito al fatto che i bambini debbano poter avere accesso a medicinali sviluppati e studiati per essere utilizzati in ambito pediatrico, ancorché tale orientamento sia alquanto recente. Fino agli anni Ottanta, infatti, era dominante la tesi che i bambini dovessero essere "protetti" dalla ricerca clinica per ragioni etiche⁴⁹. Pertanto molti dei medicinali utilizzati nei bambini erano prescritti e somministrati, piuttosto che sulla scorta dei risultati della ricerca, sulla base dell'esperienza personale dei medici, i quali ricorrevano a preparazioni magistrali per adeguare forme e dosaggi necessari. Questa situazione appariva pressochè immutata ancora nel 2004, quando in una seduta della Conferenza Stato Regione si sottolineava che:

In tutto il mondo meno del 15% di tutti i farmaci commercializzati e meno del 50% di quelli

⁴⁸ L'incidenza dell'uso *off-label* varia a seconda degli ambiti assistenziali: si stima che raggiunga circa il 20% in ambulatorio, fino al 50% nei reparti di pediatria generale, e oltre l'80% nelle terapie intensive neonatali (cfr., Kimland E., Odland V. 2012. "Off-label drug use in pediatric patients". *Clinical pharmacology and therapeutics*, 91 (5): pp. 796-801).

⁴⁹ Commissione Europea. 26 ottobre 2017. *Lo stato attuale dei medicinali pediatrici nell'UE - Dieci anni del regolamento pediatrico dell'UE*, "Relazione della Commissione al Parlamento Europeo e al Consiglio", Bruxelles: p. 2 (< https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/2017_childrensmedicines_report_it.pdf >).

espressamente destinati al bambino vengono commercializzati sulla base di prove cliniche attestanti le specifiche caratteristiche di rischio/beneficio nel bambino. In Italia, in particolare, è stato dimostrato che i farmaci commercializzati sulla base di evidenze cliniche dimostrate nel bambino erano solo 123, pari all'1,3% su un totale di circa 10.000 farmaci commercializzati nel 1997. La percentuale di farmaci autorizzati per l'età pediatrica, con l'eccezione di vaccini e farmaci per la terapia dell'AIDS, è rimasta molto bassa anche negli anni successivi e nell'ambito dei nuovi farmaci autorizzati dall'EMA. Per esempio solo 4 nuovi principi terapeutici, su 24 prodotti destinati al trattamento di malattie oncologiche sono utilizzabili anche nel bambino⁵⁰.

Da un punto di vista più propriamente farmacologico, la questione riguarda le differenze di farmacocinetica esistenti tra l'adulto e il bambino. La farmacocinetica analizza il cosiddetto ADME, un acronimo che indica le modalità di Assorbimento, Distribuzione, Metabolizzazione ed Escrezione dei farmaci da parte dell'organismo. La crescita e la maturazione degli organi e i cambiamenti metabolici che si hanno nel corso dell'infanzia richiedono una diversa modalità di trattamento per rendere efficace e sicura la farmacoterapia. Nei bambini, rispetto agli adulti, il processo farmacocinetico è molto più complesso perché gli organi non sono ancora completamente sviluppati, sia nella struttura anatomica che in quella funzionale. Pertanto, la popolazione pediatrica deve essere distinta in differenti fasce di età, corrispondenti a specifici stadi di sviluppo, con le relative funzioni d'organo:

- Neonati (< 1 mese di vita);
- Lattanti (da 1 mese a due anni);
- Bambini (da 2 anni a 11 anni);
- Adolescenti (da 12 a 17 anni)⁵¹.

Le implicazioni farmacologiche sono comunque più estese nei primi anni di vita per i molteplici cambiamenti fisiologici, come l'aumento di peso, l'aumento dell'altezza, l'aumento della superficie corporea (BSA), la diminuzione di acqua corporea e l'aumento dei grassi e della massa proteica (figura 10).

⁵⁰ Conferenza Stato Regioni, seduta del 20 maggio 2004, p. 5 (< http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_003433_2013.pdf >). Anche in Ceci A., Rusticali B., Becherucci P., Ciofi degli Atti M., De Simone G., Langiano T., Lo Giudice M., Nati G., Rizzoni G., Rondini G., Rossi F., Tomino C., Ugazio A. 2005. *Linee guida per la sperimentazione clinica dei farmaci in età pediatrica*, Roma: p. 22 (< http://www.malattierare.cittadinanzattiva.it/files/lg_pediatria.pdf >).

⁵¹ Cfr., Food and Drug Administration. 1998. *Guidance for Industry: General Considerations for Pediatric Pharmacokinetic Studies for Drugs and Biological Products*. Rockville (< <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm425885.pdf> >).

FARMACOCINETICA NELL'ADULTO	FARMACOCINETICA NEL BAMBINO
<p>Assorbimento Le abituali vie di somministrazione di un farmaco sono quella orale, intramuscolare, sub-cutanea, inalatoria, rettale, transdermica ed endovenosa (con la via endovenosa l'immissione avviene direttamente in circolo). L'assorbimento permette il trasferimento del principio attivo di un medicinale, dalla sede di ogni via di somministrazione al circolo sistemico. Il passaggio del farmaco avviene attraverso le membrane biologiche e tale attività può avvenire attraverso meccanismi di trasporto passivo, di trasporto attivo e altri processi come pinocitosi, endocitosi, esocitosi. All'interno e all'esterno delle membrane cellulari, numerosi tipi di proteine fungono da recettori, enzimi, carrier e canali selettivi per ioni (per esempio, la glicoproteina-P (gp-P) è adibita ai sistemi di trasporto attivo). Questa funzione permette di determinare la biodisponibilità delle sostanze, regolando la distribuzione del farmaco nel corpo umano⁵².</p> <p>Distribuzione Il farmaco si distribuisce dal torrente circolatorio agli organi e ai tessuti. Un parametro piuttosto importante da tenere in considerazione è il volume di distribuzione, vale a dire l'entità di distribuzione del farmaco nel corpo in rapporto alla quantità di farmaco presente nell'organismo e alla sua concentrazione nel liquido di riferimento (sangue, siero, plasma). La velocità di distribuzione dipende invece dalle caratteristiche chimico-fisiche del farmaco e dalla capacità di legarsi con proteine plasmatiche (PP), in particolare con l'albumina. La quota di farmaco che non si lega alle PP rappresenta quella frazione libera responsabile dell'azione farmacologica e degli eventuali effetti tossici.</p> <p>Metabolizzazione Le sedi anatomiche nelle quali si realizza il metabolismo dei farmaci sono il fegato, i reni, i polmoni, le cellule del sangue, la placenta, l'intestino e, in maniera limitata, il cervello. Le reazioni di metabolizzazione si svolgono attraverso due fasi di biotrasformazione: - le reazioni enzimatiche di Fase I (fase di funzionalizzazione) riguardano i processi di ossidazione e di idrossilazione. Tali reazioni sono mediate dagli enzimi del citocromo P450 (CYP),</p>	<p>Assorbimento L'assorbimento rispetto all'adulto varia non solo per differenze fisiologiche ma anche per le modalità di somministrazione dei farmaci. Indifferentemente dalla via utilizzata, fino al quarto mese i sistemi di trasporto attivi e passivi sono immaturi e, pertanto, i farmaci sono assorbiti più lentamente. La prima fase di ADME è facilitata da somministrazioni per via orale, nonostante le sostanziali differenze a livello gastrico che sussistono tra bambini e adulti. Infatti, se nell'adulto il pH gastrico ha un valore di $\approx 1-2$, nel neonato, a causa probabilmente della presenza di liquido amniotico nello stomaco⁵⁴, è di >5, un valore che impiega diverse settimane per uniformarsi ai valori dell'adulto⁵⁵. Ulteriori differenze si riscontrano tra i neonati a termine e quelli pretermine: nei primi le secrezioni acide aumentano già nelle primissime ore di vita, mentre nei secondi il processo si svilupperà più lentamente. Anche la funzionalità e la motilità gastrica hanno fisiologicamente delle differenze: il tempo di svuotamento gastrico in un neonato è maggiore (intorno alle 6-8 ore) rispetto a quello di un adulto e si normalizza intorno al sesto, ottavo mese. Queste irregolarità determinano un tempo di permanenza maggiore del farmaco nello stomaco del neonato nei primi sei mesi e, di conseguenza, un tempo di svuotamento gastrico maggiore. L'assorbimento transdermico, invece, rispetto all'adulto è maggiore sia nel neonato (in cui il rapporto tra BSA e peso corporeo è più elevato e pertanto la concentrazione di farmaco in circolo è maggiore), sia negli infanti/lattanti (i quali sono caratterizzati da una estesa perfusione cutanea e un elevato grado di idratazione dell'epidermide). Le vie di somministrazione intramuscolare e sub-cutanea sono sconsigliate poiché l'assorbimento è minore per la ridotta perfusione sanguigna e una insufficiente contrazione muscolare. La somministrazione rettale, infine, possiede un elevato assorbimento per l'alta perfusione sanguigna, anche se, tuttavia, i neonati hanno una maggiore contrazione del retto che comporta una più facile espulsione di farmaci in forma solida.</p> <p>Distribuzione La distribuzione si modifica in relazione alla variazione della composizione corporea dipendente dall'età. I neonati e i lattanti hanno una quantità proporzionalmente maggiore di acqua corporea rispetto ai bambini e agli adulti; in particolare, i neonati pretermine hanno un valore più elevato rispetto ai neonati a termine⁵⁶. Il contenuto totale di acqua corporea è circa dell'80-90% nei neonati pretermine e del 70% nei neonati a termine, che si riduce al 60% nei lattanti e si stabilizza poi nel bambino. Nello scomparto lipidico si ha un andamento differente, poiché alla nascita vi è un aumento dei valori dal 10% al 15%, nel lattante dal</p>

⁵² Il concetto di assorbimento è strettamente connesso a quello di biodisponibilità. La biodisponibilità indica la percentuale inalterata del farmaco che raggiunge il circolo ematico, tenendo conto degli effetti del metabolismo epatico e di diverse variabili in base alla via di somministrazione utilizzata (cfr., Notari R. E. 1981. *Biofarmaceutica e farmacocinetica*, Padova, Piccin-Nuova Libreria, 1981: p. 285).

⁵⁴ Cfr., Avery G.B., Randolf J.G., Weaver T. 1966. "Journal of Pediatric surgery". *Gastric acidity in the first days of life*, giugno, 37: pp. 1005-1007.

⁵⁵ Cfr., Batchelor H. K., Marriott J. F. 2015. "British Journal of Clinical Pharmacology". *Paediatric pharmacokinetics: key considerations*, marzo, 79 (3): pp. 395-404.

⁵⁶ Cfr., Allegaert K., Mian P., van den Anker J. N. 2017. "Current Pharmaceutical Design". *Developmental pharmacokinetics in neonates: maturational changes and beyond*: pp. 5769-5778.

<p>una famiglia di emiproteine con molteplici isoforme;</p> <p>- le reazioni di biotrasformazione di Fase II (reazioni di coniugazione) riguardano i processi di glucuronidazione, solfatazione, metilazione, acetilazione e la coniugazione con le molecole, aumentando la solubilità in acqua⁵³. Le reazioni (catalizzate da una famiglia di enzimi nota come UGT (gene Urodina-Glucoronosil-Transferasi) permettono la disintossicazione delle molecole reattive inizialmente prodotte dal metabolismo di fase I. In generale, le reazioni di coniugazione sono mediate prevalentemente dalle UGT, dalle acetiltransferasi, dalle glutatione-S-transferasi e dalle solfo transferasi.</p> <p>Escrezione</p> <p>La principale via di escrezione dall'organismo dei farmaci idrosolubili, in forma immodificata o come metaboliti, è quella renale; mentre per i farmaci liposolubili l'eliminazione avviene attraverso il fegato e vie biliari; altre vie escretrici sono quella intestinale, quella dermica e quella respiratoria.</p> <p>La clearance renale è il volume di sangue da cui il farmaco viene completamente eliminato in una certa unità di tempo: essenzialmente corrisponde al flusso di depurazione ed è proporzionale alla velocità con la quale il farmaco viene eliminato dall'organismo. Per emivita ($t_{1/2}$), invece, si intende il tempo necessario affinché la concentrazione plasmatica o la quantità di farmaco nell'organismo si riduca del 50%.</p>	<p>20 al 25%, che nel bambino si attesta al 10-15%⁵⁷. Ciò avviene perché un maggior quantitativo di acqua provoca una variazione della concentrazione di farmaco a livello dei recettori, mentre una bassa percentuale di grasso corporeo induce un minore accumulo dei farmaci liposolubili. Nel neonato è presente una minore concentrazione di diverse PP, tra cui l'albumina. La quantità e le tipologie di PP circolanti influenzano non solo la distribuzione dei farmaci, ma anche la loro attività farmacologica⁵⁸. Un immaturo sviluppo degli organi induce una non selettiva distribuzione dei farmaci: la barriera ematoencefalica (BEE), per esempio, non essendo completamente sviluppata, permette il passaggio dei farmaci lipofili con più semplicità.</p> <p>Metabolizzazione</p> <p>La metabolizzazione nel neonato è una fase piuttosto complessa in quanto le reazioni di biotrasformazione si inseriscono in un sistema ancora immaturo.</p> <p>La ridotta attività enzimatica epatica comporta una scarsa clearance e un maggior tempo di dimezzamento: pertanto, la dose del farmaco da somministrare al neonato deve essere minore rispetto all'adulto per evitare accumulo o tossicità. Le differenti tipologie di CYP450 sono espresse in quantità dipendenti dall'età, come nel caso del CYP3A7, l'isoforma predominante nel neonato che subisce un picco alla nascita per poi diminuire rapidamente fino ad attestarsi sui valori di un adulto⁵⁹.</p> <p>Escrezione</p> <p>L'escrezione nel neonato risulta ridotta rispetto all'adulto per il basso grado di perfusione renale e per lo sviluppo incompleto dell'organo. La filtrazione glomerulare rapportata alla superficie corporea è del 30% in meno rispetto all'adulto: entro sette giorni raggiunge il 50%, mentre tra otto e dodici mesi i valori si standardizzano, per poi aumentare a uno o due anni superando quelli dell'adulto⁶⁰. Il riassorbimento tubulare è l'ultima funzione renale a maturare e non raggiunge i livelli degli adulti fino a due anni di età. Questo ritardo nello sviluppo delle funzioni tubulari può avere effetti variabili sulla clearance di alcuni farmaci come gli aminoglicosidi, digossina e furosemide⁶¹.</p>
--	---

Figura 10 - ADME: differenze fisiologiche tra adulto e bambino

In tale contesto, la FDA e l'EMA hanno messo in atto, negli ultimi anni diverse iniziative regolatorie allo scopo di definire e arginare l'utilizzo *off-label* dei farmaci in pediatria.

⁵³ Cfr., Krishna D.R., Klotz U. 1994. "Extrahepatic metabolism of drugs in humans". *Clinical pharmacokinetics*, febbraio, 26 (2): pp. 144-160.

⁵⁷ Cfr., Allegaert K, van den Anker J.N. 2014. "Neonatology". *Clinical pharmacology in neonates: small size, huge variability*, maggio: pp. 344-349.

⁵⁸ Cfr., Roberts J. A., Pea F., Lipman J. 2013. "Clin Pharmacokinet". *The clinical relevance of plasma protein binding changes*, gennaio, 52 (1): pp. 1-8.

⁵⁹ Cfr., Lu H, Rosenbaum S. 2014. "The journal of pediatric pharmacology and therapeutics". *Developmental Pharmacokinetics in Pediatric Populations*, ottobre-dicembre, 19 (4): pp. 262-276. Le concentrazioni di CYP1A2 risultano essere dopo la nascita molto basse e con un modello di sviluppo lento: è il 5% alla nascita, il 25% alla fine dell'infanzia e raggiunge il 50% solo all'età di sei anni. I quantitativi del CYP2B6 aumentano significativamente nel primo mese di vita, suggerendo che non vi sono ulteriori cambiamenti tra un mese e diciotto anni oppure che vi sia un aumento di sette volte tra un anno e l'età adulta. Il CYP2D6 è già presente nel tessuto epatico fetale e tende ad aumentare durante la vita neonatale e nella prima infanzia (cfr., van den Anker J. N., Reed M. D., Allegaert K., Kearns G. L. 2018. "The Journal of Clinical Pharmacology". *Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, settembre, 58 (10): pp. 10-25).

⁶⁰ Cfr., Hayton W. L. 2000. "The American Association of Pharmaceutical Scientists". *Maturation and growth of renal function: dosing renally cleared drugs in children*, 2 (1): E3.

⁶¹ Cfr., Wilboux M., Fuchs A., Samardzic J. 2016. "The Journal of Clinical Pharmacology". *Pharmacometric approaches to personalize use of primarily renally eliminated antibiotics in preterm and term neonates*, agosto, 56 (8): pp. 909-935.

Negli Stati Uniti d'America, una serie di incentivi economici per le aziende attuati dal governo centrale ha permesso di incrementare in modo significativo la ricerca in ambito pediatrico. Benchè tutto ciò abbia consentito di modificare più di cinquecento schede tecniche di farmaci a uso pediatrico, la gran parte della popolazione neonatale resta di fatto ancora esclusa.

In Europa, a partire dal 2006 è entrato in vigore un Regolamento relativo ai medicinali pediatrici che prevede:

- i fondi economici per le aziende che vogliono condurre studi clinici per la validazione di nuove indicazioni terapeutiche di farmaci già in commercio;
- l'obbligo alla presentazione di dati clinici in popolazioni pediatriche al momento della richiesta all'immissione in commercio di nuovi farmaci⁶².

A dieci anni dalla promulgazione di questa norma, i dati mostrano che questo regolamento ha avuto ripercussioni notevoli: in primo luogo, le case farmaceutiche hanno iniziato a considerare lo sviluppo di medicinali pediatrici come parte integrante dello sviluppo globale di medicinali stessi, nonostante alcune di esse continuino a percepire la ricerca pediatrica come un obbligo normativo anziché un obiettivo stabilito dalla casa farmaceutica. Poi, aspetto non trascurabile, nel periodo 2007-2016 sono stati autorizzati oltre 260 nuovi medicinali per l'uso da parte di bambini (nuove autorizzazioni all'immissione in commercio e nuove indicazioni), la maggior parte dei quali è legata ai requisiti stabiliti dal regolamento.

È stata, inoltre, messa a punto da parte dell'EMA una lista di farmaci ritenuti essenziali per la popolazione pediatrica (il cui aggiornamento è periodico) e sono stati finanziati alcuni progetti all'interno del programma cooperativo FP7, come i progetti TINN e TINN2 (*Treat INfections in Neonates*)⁶³ organizzati per valutare l'utilizzo di alcuni farmaci antinfettivi inseriti nella lista dei farmaci essenziali dell'EMA.

In Italia, a partire dal 2010, il Gruppo di Lavoro Pediatrico dell'AIFA ha preparato una lista di farmaci il cui uso *off-label* nella popolazione pediatrica può essere considerato consolidato e supportato da evidenza (figura 3). Inoltre, l'AIFA ha realizzato nel 2014 una campagna di comunicazione sull'impiego dei farmaci in età pediatrica al fine di diffondere informazioni corrette e orientare le scelte prescrittive, promuovendo studi clinici in ambito pediatrico.

Nonostante queste lodevoli iniziative, la carenza di informazioni sulla sicurezza dei farmaci nella popolazione pediatrica, in particolare nel neonato, rimane tuttora un problema. L'incidenza dell'utilizzo *off-label* dei farmaci in età pediatrica è molto più alta di quello che si crede: varia dall'11% all'80%, a seconda dei contesti clinici: è tra l'11% e il 37% in ambito ambulatoriale, va dal 16% al 62% nei reparti di pediatria generale e supera l'80% nelle terapie intensive pediatriche e neonatologiche.

Da una analisi della letteratura scientifica italiana, i cui risultati sono mostrati nella Tabella 1⁶⁴, emerge

⁶² Cfr., Regolamento (CE) n. 1901 del 12 dicembre 2006 del Parlamento europeo e del Consiglio relativo ai medicinali per uso pediatrico (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901&from=IT> >). Questo atto normativo si fonda su un processo di consultazione e di discussione durato diversi anni e ispirato dagli sviluppi legislativi avvenuti negli Stati Uniti d'America alla fine degli anni Novanta.

⁶³ Cuzzolin L. 2014. "Off-label drug in the newborn". *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*, 3 (2): pp. 1-8 (< <http://www.jpnm.com/index.php/jpnm/article/view/183> >).

⁶⁴ Nella tabella 1 sono citati i seguenti articoli: Dell'Aera M., Gasbarro A.R., Padovano M., Laforgia N., Capodiferro D., Solarino B., Quaranta R., Dell'Erba A.S. 2007. "Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy". *Pharmacy world & science*, Aug, 29 (4): pp. 361-367; Dessì A., Salemi C., Fanos V., Cuzzolin L. 2010. "Drug treatments in a neonatal setting: focus on the off-label use in the first month of life". *Pharmacy world & science*, Apr., 32 (2): pp. 120-124; Porta A., Esposito S., Menson E., Spyridis N., Tsolia M., Sharland M., Principi N. 2010. "Off-label antibiotic use in children in three European countries". *European journal of clinical pharmacology*, Sep., 66 (9): pp. 919-927; Laforgia N., Nuccio M.M., Schettini F., Dell'Aera M., Gasbarro A.R., Dell'Erba A., Solarino B. 2014. "Off-label and unlicensed drug use among neonatal intensive care units in Southern Italy". *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society*, Feb., 56 (1): pp. 57-59; Cuzzolin L., Agostino R. 2016. "Off-label and unlicensed drug treatments in Neonatal Intensive Care Units: an Italian multicentre study". *European journal of clinical pharmacology*, Jan., 72 (1): pp. 117-23; Pratico A.D., Longo L., Mansueto S., Gozzo L., Barberi I., Tiralongo V., Salvo V., Falsaperla R., Vitaliti G., La Rosa M., Leonardi S., Rotondo A., Avola N., Sgarlata D., Damiano A., Tirantello M., Anzelmò G., Cipolla D., Rizzo A., Russo A., Ruggieri M., Salomone S., Drago F. 2018. "Off-Label Use of Drugs and Adverse Drug Reactions in Pediatric Units: A Prospective, Multicenter Study". *Current drug safety*, 13 (3): pp. 200-

l'entità del fenomeno. In particolare, i farmaci più utilizzati in *off-label* risultano essere gli antibiotici per uso sistemico (38,4%), seguiti da quelli per l'apparato gastrointestinale (22,4%) e per il sangue (13,1%)⁶⁵. La Cefotaxima è risultato il farmaco più usato (specialmente in terapia intensiva neonatale), seguito dalla Ranitidina e dall'associazione Ampicillina/Sulbactam. La maggior parte di queste prescrizioni è fornita dalle unità di terapia intensiva neonatale. Le prescrizioni *off-label* hanno invece riguardato più frequentemente l'età (34,4%) e la frequenza di somministrazione (20,6%)⁶⁶.

DATI ITALIANI SULL'USO DEI FARMACO <i>OFF-LABEL</i>					
AUTORI	PAZIENTI (N)	PRESCRIZIONI (N)	PRESCRIZIONI <i>OFF-LABEL</i> N (%)	PAZIENTI TRATTATI CON PRESCRIZIONI <i>OFF-LABEL</i> N (%)	SETTING
<i>Dell'Aera</i> 2007	34	176	110 (63%)	17 (50%)	Terapia intensiva neonatale
<i>Dessi</i> 2010	38	88	47 (53%)	31 (82%)	Terapia intensiva neonatale e patologia neonatale
<i>Porta</i> 2010	38 (solo antibiotici)	91	82 (90%)	32 (84%)	Terapia intensiva neonatale e reparti di pediatria
<i>Laforgia</i> 2014	126	483	254 (53%)	n.i.	Terapia intensiva neonatale
<i>Cuzzolin</i> 2016	220	720	529 (73%)	193 (88%)	Terapia intensiva neonatale
<i>Pratico</i> 2018	5.060	14.196	n.i.	454 (8.9%)	Centri pediatrici e neonatali

Tabella 1 - Dati italiani sull'uso dei farmaci *off-label*

Inoltre, frequente è anche l'uso *off-label* degli antipsicotici in età evolutiva. In uno studio del 2019 è stata effettuata una valutazione sistematica delle evidenze disponibili per i 28 farmaci antipsicotici in commercio in Italia⁶⁷. Per quattro farmaci, l'Aripiprazolo, il Litio, il Pimozide e il Risperidone sono disponibili almeno due studi clinici di elevata qualità, controllati e randomizzati. Questi farmaci sono contemplati anche in linee guida nazionali e internazionali, oltre che in revisioni sistematiche (Tabella 2). Per tali considerazioni e anche per lo stato di autorizzazione in Gran Bretagna e negli Stati Uniti d'America il gruppo di lavoro del Laboratorio di Salute Materno Infantile dell'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri di Milano ha prodotto formale richiesta di inserimento delle specialità

207. In tabella 1 questi articoli saranno indicati, per motivi di spazio, solo con il cognome del primo autore e l'anno di pubblicazione.

⁶⁵ Cfr., Pratico A.D., Longo L., Mansueto S., Gozzo L., Barberi I., Tiralongo V., Salvo V., Falsaperla R., Vitaliti G., La Rosa M., Leonardi S., Rotondo A., Avola N., Sgarlata D., Damiano A., Tirantello M., Anzelmo G., Cipolla D., Rizzo A., Russo A., Ruggieri M., Salomone S., Drago F. 2018. *Op. cit.*

⁶⁶ Cfr., Cuzzolin L., Agostino R. 2016. *Op. cit.*

⁶⁷ Cfr., Bonati M., Reale L., Clavenna A., Putignano D., Piovani D., Miglio D. 2019. "Off label e diritto alle cure disponibili più appropriate". 2017. *Ricerca & Pratica* 33 (6): pp. (< http://www.ricercaepratica.it/r.php?v=2821&a=28517&l=332731&f=allegati/02821_2017_06/fulltext/247-261_Argomento.pdf >).

contenenti i quattro farmaci antipsicotici nell'elenco delle specialità medicinali erogabili a carico SSN ai sensi della Legge n. 648 del 23 dicembre 1996. Nella seduta del 13-15 novembre 2018, la CTS dell'AIFA ha espresso parere sulle richieste presentate. Con la sola eccezione del Litio, per la quasi totalità delle richieste per Aripiprazolo, Pimozide e Risperidone è stato espresso parere favorevole. Tale provvedimento costituisce un riconoscimento formale per le terapie di provata efficacia in età evolutiva che rappresentano bisogni largamente inevasi, come l'autismo e la Sindrome di Tourette.

RISULTATI DELLA ANALISI DELLE LINEE GUIDA E DELLE REVISIONI SISTEMATICHE					
PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE <i>OFF-LABEL</i> IN ITALIA	N. RCT (N. PZ)	DISTURBO STUDIATO	LINEE GUIDA	REVISIONI SISTEMATICHE
<i>Aripiprazolo</i>	Trattamento a breve termine dell'irritabilità in soggetti con disturbi dello spettro autistico che non abbiano risposto a interventi psicologici specifici comportamentali e educativi o per i quali tali interventi non sono disponibili (≥ 6 anni)	4 (501)	Autismo	AACAP, 2014; NICE 2014 [QS51]; NICE 2013 [CG170]; ISS, 2011	Hirsh LE et al., 2016; Fung LK et al., 2016.
	Trattamento, fino a 12 settimane, del disturbo bipolare di tipo I (≥ 10 anni)	4 (391)	Disturbo bipolare di tipo I	NICE 2014 [CG185] (Last updated: February 2016)	Meduri M et al., 2016; Liu HY et al., 2011.
	Trattamento delle psicosi acute e croniche (≥ 13 anni)	2 (260)	Psicosi	NICE 2013 [CG155] (Last updated: October 2016); AACAP, 2013	Pagsberg AK et al., 2017; Harvey RC et al., 2016; Kumar A et al., 2013.
	Disturbo da tic cronico della sindrome di Tourette con compromissione funzionale da moderata a grave (≥ 6 anni)	3 (38)	Sindrome di Tourette	AACAP, 2013; Canadian, 2012; ESSTS, 2011	Liu Y et al., 2016; Yang C et al., 2016; Yang CS et al., 2015; Leckman JF, 2002.
<i>Litio</i>	Trattamento degli episodi maniacali e come trattamento di mantenimento del disturbo bipolare di tipo I (≥ 8 anni)	5 (234)	Disturbo bipolare di tipo I	NICE 2014 [CG185] (Last updated: February 2016)	Ketter TA et al., 2016; Liu HY et al., 2011.
	Trattamento dell'aggressività persistente del disturbo della condotta (≥ 12 anni)	4 (135)	Disturbo della condotta	NICE 2013 [CG158] (Last updated: April 2017)	Loy JH et al., 2012.
<i>Pimozide</i>	Disturbo da tic cronico della Sindrome di Tourette con compromissione funzionale da moderata a grave in pz che non hanno risposto a risperidone	4 (137)	Sindrome di Tourette	AACAP, 2013; Canadian, 2012; ESSTS, 2011	Yang C et al., 2016; Weisman et al., 2014; Leckman JF, 2002.

Risperidone	Trattamento a breve termine di problemi comportamentali quali irritabilità, ritiro sociale, aggressività e comportamenti stereotipati in soggetti con disturbi dello spettro autistico che non abbiano risposto in modo efficace a interventi psicologici specifici comportamentali ed educativi o per i quali tali interventi non sono disponibili (≥ 5 anni)	7 (173)	Autismo	AACAP, 2014; NICE 2014 [QS51]; NICE 2013 [CG170]; ISS, 2011	Fung LK et al., 2016.
	Trattamento a breve termine degli episodi maniacali o misti del disturbo bipolare di tipo I (≥ 10 anni)	2 (200)	Disturbo bipolare di tipo I	NICE 2014 [CG185] (Last updated: February 2016)	Liu HY et al., 2011.
	Disturbo da tic cronico nella sindrome di Tourette con compromissione funzionale da moderata a grave (≥ 7 anni)	3 (38)	Sindrome di Tourette	AACAP, 2013; Canadian, 2012; ESSTS, 2011	Yang C et al., 2016; Weisman et al., 2014; Leckman JF, 2002.
	Trattamento delle psicosi acute e croniche (≥ 13 anni)	4 (196)	Psicosi	NICE 2013 [CG155] (Last updated: October 2016); AACAP, 2013	Pagsberg AK et al., 2017; Harvey RC et al., 2016; Kumar A et al., 2013.
	Add-on al metilfenidato in soggetti ADHD e disturbo oppositivo-provocatorio, disturbo della condotta o aggressività che non abbiano risposto in modo efficace al solo trattamento con metilfenidato (≥ 7 anni)	3 (169)	ADHD	NICE 2013 [CG158] (Last updated: April 2017); NICE 2008 [CG72] (Last updated: February 2016); AACAP, 2007a; AACAP, 2007b	Pringsheim T et al., 2015.

Tabella 2 - Risultati della analisi delle linee guida e delle revisioni sistematiche⁶⁸

5.14 IMPIEGO CLINICO DEI FARMACI *OFF-LABEL* IN ONCOLOGIA

L'oncologia è una delle aree terapeutiche più esposte all'utilizzo di farmaci *off-label* poiché molti tipi di neoplasie, e lo stesso agente neoplastico, possono sortire effetti positivi su più tipi di cancro. Nella pratica clinica, tuttavia, molti farmaci oncologici non sono autorizzati per molte indicazioni terapeutiche nelle quali, invece, sono spesso utilizzati. Inoltre, nel caso di principi attivi il cui brevetto è scaduto, anche l'interesse delle aziende farmaceutiche a richiedere l'estensione delle indicazioni viene meno. Dato che solo l'azienda produttrice del farmaco può richiedere un'eventuale estensione delle indicazioni alle autorità regolatorie, quando la ditta non ha alcun interesse ad allargare l'impiego del suo farmaco per una specifica indicazione, questo può creare problemi per la reale pratica clinica. Ciò risulta particolarmente grave quando esistono effettivamente delle evidenze a supporto dell'impiego di un certo principio attivo o nel caso di tumori particolarmente rari.

⁶⁸ *Ibidem*, p. 252.

È per questo che nel 2007 la Società Europea di Oncologia (ESMO) ha dato spazio al problema delle prescrizioni *off-label*, dichiarando che il potere di decidere o meno di estendere le indicazioni terapeutiche di un antineoplastico non dovrebbe essere appannaggio esclusivo delle aziende farmaceutiche ma sarebbero necessarie iniziative regolatorie da parte dell'EMA per i farmaci dal momento che gli oncologici vengono esclusivamente autorizzati attraverso la procedura centralizzata europea.

Altre cause che possono spiegare l'ampio utilizzo *off-label* in oncologia possono essere ricercate:

- nel passaggio dalla sperimentazione alla pratica clinica, dove si assiste a una naturale estensione dell'uso a categorie di pazienti (anziani, pazienti con comorbidità, pazienti con basso performance status, ecc) per le quali le evidenze sperimentali, in termini di efficacia e tollerabilità, spesso sono scarse o assenti;
- nella carenza di precisione nelle indicazioni per alcuni antitumorali di vecchia generazione;
- nella necessità di curare tumori rari;
- nella richiesta da parte del paziente di un trattamento;
- nella rapida diffusione di risultati preliminari di studi clinici;
- nelle nuove approvazioni (o estensione delle indicazioni di farmaci già approvati) della FDA non ancora recepite dall'EMA.

L'uso *off-label*, quindi, gioca un importante ruolo in oncologia e il problema spesso riveste dimensioni più ampie in ambito pediatrico, nel quale i farmaci non vengono utilizzati *off-label* solo per quanto concerne le indicazioni autorizzate ma, spesso, vengono superate anche le raccomandazioni presenti nella sezione "avvertenze" e "controindicazioni" del foglietto illustrativo.

Nel caso del carboplatino, per esempio, nonostante siano stati pubblicati più di duecento lavori e più di quaranta studi sulla farmacocinetica nei bambini, in Germania ancora circa la metà dei bambini non riceve il farmaco durante il trattamento chemioterapico⁶⁹. Questo avviene perché la richiesta di estensione delle indicazioni non viene presentata da parte delle aziende produttrici alle Autorità regolatorie.

Nella prescrizione del farmaco il medico è tenuto deontologicamente a ricercare il massimo beneficio a fronte del minimo rischio per il paziente, senza dimenticare la compatibilità economica delle sue scelte e il dovere di contribuire alla realizzazione di un Sistema Sanitario equo per tutti i potenziali pazienti⁷⁰. I criteri generali etici e deontologici ai quali il medico deve attenersi per la prescrizione dei farmaci sono:

- informare il paziente e acquisire il consenso;
- agire secondo l'evidenza scientifica;
- garantire un impiego appropriato delle risorse;
- perseguire il bene del paziente e l'astensione da pratiche di accanimento terapeutico;
- agire indipendentemente e senza condizionamenti.

Inoltre, in seguito all'ingresso nella pratica delle metodiche dell'*Evidence Based Medicine*, la prescrizione del medicinale non può più essere ragionevolmente lasciata alla sola opinione del medico, ma deve basarsi su prove di efficacia e sicurezza il più possibile complete. Tuttavia, nel caso di patologie neoplastiche, il perseguimento di questi criteri non è così semplice. La diagnosi di patologia oncologica è traumatica per il paziente e per la famiglia, la cui sofferenza, ansia e depressione possono aumentare con la progressione della malattia, peggiorate dalle cure mediche a cui il paziente è sottoposto. Stress e disagio non affliggono soltanto il paziente ma anche lo staff medico oncologico. La scelta della terapia diventa così un momento difficile per il medico: in oncologia i trattamenti di comprovata efficacia in termini di guarigione sono rari e pertanto il sanitario si trova spesso a dover scegliere tra adottare un approccio rigido, usando solo quei farmaci per cui esistono evidenze scientifiche di efficacia o usarne uno più flessibile, dando peso anche a studi meno rigorosi.

⁶⁹ Caputi A. P., Luppino M. R. 2012. *Prescrizioni off-label: normative e applicazioni*. Torino: Edizione SEEd, p. 62.

⁷⁰ Eandi M. 2008. "Hospital management of patients with complicated intra-abdominal infections: pharmacoeconomic evaluations". *Le infezioni in medicina: rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive*, febbraio, 16 Suppl 1: pp. 63-79.

In Italia, nell'ambito della problematica relativa all'impiego *off-label* dei farmaci oncologici e nell'ottica dell'appropriatezza prescrittiva, come già riportato in precedenza, l'AIFA ha provveduto a stilare per ogni chemioterapico d'uso consolidato, l'elenco delle indicazioni *off-label* riconducibili a una base documentale di scientificità e di evidenze cliniche: le indicazioni riportate nell'apposito elenco aggiuntivo della Legge n. 648 del 23 dicembre 1996 sono considerate valide sul piano dell'appropriatezza terapeutica e le relative prescrizioni vengono rimborsate dal SSN.

Levêque, Michallat, Schaller e Ranc hanno condotto uno studio nel 2002 in Francia evidenziando che 13 di 32 farmaci antitumorali erano prescritti in *off-label*; i farmaci più frequentemente utilizzati erano docetaxel (29%), oxaliplatino (24%), fludarabina (8%) e carboplatino (8%)⁷¹. Poole e Dooley hanno mostrato che la prescrizione *off-label* è diffusa nella popolazione oncologica australiana ospedalizzata acuta ammontando a circa il 22% del totale (10% di questi le prescrizioni erano *off-label* a causa del diverso dosaggio, il 9% per indicazione non approvata e 3% per diversa via di somministrazione)⁷². Uno studio del 2016 ha evidenziato che un terzo dei pazienti con carcinoma mammario metastatico ha ricevuto terapia *off-label*⁷³.

La ricerca sulla prescrizione *off-label* è stata incentrata anche sui singoli farmaci. Una indagine retrospettiva sull'uso di rituximab ha dimostrato che il 75% delle prescrizioni di tale farmaco era *off-label*⁷⁴.

In Italia, un ampio studio osservazionale condotto in 15 istituzioni ha dimostrato che l'uso *off-label* in oncologia rappresentava quasi il 20% delle prescrizioni e che la maggior parte di esse erano basate su prove scientifiche di efficacia (cioè, uno o più studi clinici randomizzati o più studi di fase II pubblicati in un importante giornale di oncologia). Le prescrizioni *off-label* in questo studio riguardavano farmaci prescritti per un tumore diverso dalle indicazioni autorizzate (46,2%) o per una neoplasia rara (13,6%), ed erano somministrati in associazione o da soli (10,1/10,5%) con un farmaco per l'uso approvato⁷⁵.

Un recente revisione sistematica che ha incluso 23 studi clinici, 3 dei quali condotti nel nostro Paese, ha mostrato che dal 18 al 41% dei pazienti oncologici ospedalizzati riceve una prescrizione *off-label* e che, tra i pazienti ambulatoriali, la frequenza è compresa tra il 7 e il 50%⁷⁶.

I farmaci più frequentemente somministrati in *off-label* per indicazione d'uso, linea di trattamento, via di somministrazione e durata della terapia, comprendono i chemioterapici oxaliplatino, docetaxel, gemcitabina e paclitaxel e i farmaci più recenti, cosiddetti a target, quali bevacizumab, trastuzumab, erlotinib e gefitinib. È riportato che fino al 49% dei casi, tali farmaci sono usati a scopo adiuvante e fino al 76% come parte di un trattamento palliativo, soprattutto in pazienti anziani con carcinoma della mammella. Situazione simile si osserva nel trattamento di pazienti con carcinoma colon-rettale e carcinoma pancreatico: dal 6 al 16% nel primo caso e nel 39% nel secondo, i pazienti ricevono protocolli chemioterapici non standardizzati e non supportati da Linee Guida. Le ragioni sono numerose e, anche se non sufficientemente confermate da evidenze sperimentali, sono legate alla possibilità di prolungare la overall survival (OS) di pazienti in stadio avanzato di malattia che non si giovano dei trattamenti standard. È evidente che l'uso *off-label* non supportato da studi clinici potrebbe essere potenzialmente dannoso e non apportare alcun beneficio, come è stato per l'uso di inibitori della 5 α reduttasi nella prevenzione del carcinoma prostatico⁷⁷. Il trial clinico REDUCE dimostrò, al contrario, che l'uso di dutasteride favoriva

⁷¹ Cfr., Levêque D., Michallat A.C., Schaller C., Ranc M. 2005. "Off label drug use in adult patients treated by anticancer chemotherapy". *Bull Cancer*, maggio 1; 92 (5): pp. 498-500.

⁷² Cfr., Poole S.G., Dooley M.J. 2004. "Off-label prescribing in oncology". *Support Care Cancer*, maggio; 12 (5): pp. 302-305.

⁷³ Cfr., Eaton A.A., Sima C.S., Panageas K.S. 2016. "Prevalence and Safety of Off-Label Use of Chemotherapeutic Agents in Older Patients With Breast Cancer: Estimates from SEER-Medicare Data". *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, gennaio, 14 (1): pp. 57-65 (< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4827612/> >).

⁷⁴ Cfr., Kocs D., Fendrick A.M. 2003 "Effect of off-label use of oncology drugs on pharmaceutical costs: the rituximab experience". *The American journal of managed care*, maggio, 9 (5): pp. 393-400.

⁷⁵ Cfr., Roila F., Ballatori E., Labianca R., De Braud F., Borgonovo K., Martelli O., Gallo C., Tinazzi A., Perrone F. 2009. "Off-label prescription of antineoplastic drugs: an Italian prospective, observational, multicenter survey". *Tumori*, novembre-dicembre, 95 (6): pp. 647-651.

⁷⁶ Cfr., Saiyed M.M., Ong P.S., Chew L. 2017. "Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature". *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, giugno, 42 (3): pp. 251-258.

⁷⁷ Cfr., Kramer B.S., Hagerty K.L., Justman S., Somerfield M.R., Albertsen P.C., Blot W.J., Ballentine Carter H., Costantino J.P., Epstein J.I., Godley P.A., Harris R.P., Wilt T.J., Wittes J., Zon R., Schellhammer P. 2009. "Use of 5-alpha-reductase

lo sviluppo di forme più aggressive del tumore⁷⁸. Ciò fece sì che la FDA nel 2011 emettesse un warning di sicurezza sulla tossicità del farmaco. Inoltre, è da considerare che l'uso *off-label* di un farmaco comporta spesso costi notevoli. Molti stati membri della Comunità Europea, così come gli Stati Uniti, non prevedono la rimborsabilità dei farmaci prescritti secondo indicazioni non conformi, a eccezione della Svizzera che rimborsa bortezomib e trastuzumab, agevolando gli oncologi alla prescrizione *off-label*. La Società Europea di Oncologia Medica ha suggerito di compilare una lista di farmaci impiegati in *off-label* da presentare alle Agenzie Regolatorie in attesa di approvazione. Sicurezza per il paziente, consenso informato e responsabilità del medico prescrittore sono i temi principali attorno ai quali ruota la gestione dell'impiego dei farmaci *off-label* che non dispone, ancora, di normative specifiche che ne disciplinino e regolamentino l'utilizzo.

ALCUNI ESEMPI DI USO *OFF-LABEL* DI FARMACI O PRINCIPI ATTIVI IN ONCOLOGIA

TALIDOMIDE: farmaco sedativo-ipnotico, tragicamente noto negli anni Sessanta, è stato riscoperto in tempi recenti, per i suoi effetti antiangiogenici e antinfiammatori. *Uso off-label:* mieloma multiplo, leucemia mieloide acuta, carcinoma renale, gliomi maligni, cancro della prostata, sarcoma di Kaposi, carcinoma colon-rettale, mielofibrosi, malattia "trapianto verso ospite", lupus eritematoso cutaneo, macroglobulinemia di Waldenstrom, la sindrome mielodisplastica.

DOCETAXEL (Taxotere): tumore mammella; carcinoma prostatico; adenocarcinoma gastrico; tumore della testa e del collo; tumore non a piccole cellule del polmone. *Uso off-label:* carcinoma spinocellulare del distretto cervicofacciale; carcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea.

FLUDARABINA (Fludara): leucemia linfatica cronica (LLC) a cellule B in pazienti con sufficiente funzione midollare. *Uso off-label:* trapianto del midollo osseo; leucemia linfoblastica acuta.

IRINOTECAN (Campto): carcinoma avanzato colon-retto. *Uso off-label:* rhabdomyosarcoma alla ricaduta. Sarcoma di Ewing family alla ricaduta.

DOXORUBICINA (Adriblastina): in varie neoplasie (mammella, polmone, vescica, tiroide, ovaio); osteosarcoma e sarcoma dei tessuti molli; linfoma di Hodgkin e non Hodgkin; leucemia linfoblastica acuta, leucemia mieloblastica acuta; neuroblastoma; tumore di Wilms. *Uso off-label:* tumori solidi, es. tutti i tipi di sarcoma (da solo o in associazione).

OXALIPLATINO (Eloxatin): cancro al colon di stadio III dopo resezione completa del tumore primario; cancro colon-rettale metastatico. *Uso off-label:* carcinoma del pancreas e delle vie biliari; tumori del colon-retto in seconda linea; carcinoma del distretto cervico-facciale; neoplasia germinale del testicolo; carcinoma della vescica; sarcomi dei tessuti molli; carcinoma dell'endometrio e della cervice metastatico.

GEMCITABINA (Gemzar): carcinoma polmonare non a piccole cellule; adenocarcinoma del pancreas avanzato o metastatico; carcinoma della vescica localmente avanzato o metastatico; carcinoma dell'epitelio dell'ovaio localmente avanzato o metastatico; carcinoma della mammella receduto, non resecabile o metastatico. *Uso off-label:* terapia di salvataggio della neoplasia germinale del testicolo; sarcomi tessuti molli; colangiocarcinoma e carcinomi delle vie biliari; neoplasie del distretto cervico-facciale.

TOPOTECAN (Hycamtin): carcinoma polmonare a piccole cellule; carcinoma metastatizzato dell'ovaio; carcinoma della cervice uterina. *Uso off-label:* forme resistenti alla terapia di prima linea di: neuroblastoma, sarcoma di Ewing, rhabdomyosarcoma.

RITUXIMAB (Mabthera): linfoma non Hodgkin; artrite reumatoide; leucemia linfatica cronica (LLC). *Uso off-label:* linfoma non Hodgkin CD-20 positivo; disordini linfoproliferativi.

VINORELBINA (Navelbine): carcinoma polmonare non a piccole cellule; carcinoma mammario metastatizzato. *Uso off-label:* fibromatosi aggressiva; rhabdomyosarcoma.

Figura 11 - Alcuni esempi di uso *off-label* di farmaci in Oncologia

inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline". *Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology*, marzo, 20, 27 (9): pp. 1502-1516.

⁷⁸ Cfr., Andriole G.L., Bostwick D.G., Brawley O.W., Gomella L.G., Marberger M., Montorsi F., Pettaway C.A., Tammela T.L., Teloken C., Tindall D.J., Somerville M.C., Wilson T.H., Fowler I.L., Rittmaster R.S. 2010. "Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer". *The New England journal of medicine*, aprile, 1, 362 (13): pp. 1192-202.

5.15 IMPIEGO CLINICO DEI FARMACI OFF-LABEL IN PSICHIATRIA E IN NEUROLOGIA

La prescrizione di farmaci *off-label* è molto diffusa anche in ambito psichiatrico e neurologico. Gli antipsicotici atipici, introdotti negli anni Novanta, sembravano essere caratterizzati da un profilo di tollerabilità migliore rispetto a quello dei tipici, soprattutto grazie alla minore incidenza di sintomi extrapiramidali. Nella fase *post-marketing* sono emersi anche nuovi profili farmacologici che hanno contribuito a far emergere nuove indicazioni e pratiche *off-label*.

Una recente revisione sistematica ha mostrato le percentuali di utilizzo *off-label* di antipsicotici nei bambini, adulti e anziani⁷⁹. Nonostante la mancanza di dati scientifici relativi alla sicurezza, in particolare a lungo termine, circa l'utilizzo di antipsicotici nei bambini e negli adolescenti, il trend è risultato in aumento negli anni⁸⁰. In particolare, una percentuale compresa tra il 36 e il 93,2% di tutte le prescrizioni di antipsicotici è dovuta all'*off-label*. Il risperidone e l'aripiprazolo sono i farmaci più utilizzati per disturbi da deficit di attenzione e iperattività, ansia o disturbi dell'umore⁸¹.

Per gli adulti la percentuale di utilizzo *off-label* è tra il 40 e il 75% di tutte le prescrizioni antipsicotiche. Le principali indicazioni sono disturbi dell'umore, disturbi d'ansia, insonnia e agitazione. La quetiapina è l'antipsicotico più frequentemente prescritto in *off-label*, il più delle volte a basse dosi, per indicazioni come l'insonnia o ansia. La prescrizione *off-label* degli antipsicotici negli adulti si è verificata sia come indicazione d'uso diversa da quella autorizzata sia come politerapia, sottoutilizzo o sovrautilizzo rispetto ai range di dosaggio autorizzati.

La politerapia antipsicotica è frequentemente usata in pazienti con schizofrenia resistente⁸² o disturbo bipolare⁸³, anche se può essere associata a un aumento delle reazioni avverse al farmaco, come il diabete⁸⁴. Nei pazienti anziani l'utilizzo di antipsicotici è molto frequente e l'*off-label* si verifica maggiormente in quelli ospedalizzati e/o affetti da demenza. L'utilizzo *off-label* presenta quindi un range abbastanza ampio, tra il 22 e l'86% di tutte le prescrizioni antipsicotiche.

In Italia Trifirò et al hanno mostrato che l'utilizzo di antipsicotici è aumentato nel tempo e di pari passo anche quello *off-label*. Per gli antipsicotici di seconda generazione il principale utilizzo *off-label* riguarda la demenza senile (29,8%), mentre per quelli di prima generazione i disordini da ansia⁸⁵.

Nonostante l'iniziale convinzione di un profilo di sicurezza migliore, nella fase *post-marketing* non poche criticità si sono verificate per gli antipsicotici atipici soprattutto nel trattamento dei disturbi comportamentali e/o psicotici dei pazienti affetti da demenza. A seguito di un'analisi aggregata di RCT (*Randomized Controlled Trial*) effettuata nel 2004, l'EMA ha riportato un quasi duplice aumento del rischio di mortalità da tutte le cause e un aumento di tre volte degli eventi cerebrovascolari in pazienti con demenza trattati con risperidone e olanzapina⁸⁶. In seguito a questi risultati, una serie di *safety warning* circa l'utilizzo degli antipsicotici nei pazienti con demenza sono stati lanciati da molteplici agenzie regolatorie internazionali e nazionali, inizialmente relativi in modo specifico a risperidone e olanzapina, e nel 2009 estesi a tutti gli antipsicotici. Un'analisi britannica ha stimato che l'uso inappropriato di antipsicotici stava

⁷⁹ Cfr., Carton L., Cottencin O., Lapeyre-Mestre M., Geoffroy P.A., Favre J., Simon N., Bordet R., Rolland B. 2015. "Off-label prescribing of antipsychotics in adults, children and elderly individuals: a systematic review of recent prescription trends". *Current Pharmaceutical Design*, luglio, 21 (23).

⁸⁰ Cfr., Caccia S., Clavenna A., Bonati M. 2011. "Antipsychotic drug toxicology in children". *Expert opinion on drug metabolism and toxicology*, Maggio, 7 (5): pp. 591-608.

⁸¹ Cfr., Carton L., Cottencin O., Lapeyre-Mestre M., Geoffroy P.A., Favre J., Simon N., Bordet R., Rolland B. 2015. "Off-label prescribing of antipsychotics in adults, children and elderly individuals: a systematic review of recent prescription trends". *Current Pharmaceutical Design*, luglio, 21(23).

⁸² Cfr., Pickar D., Vinik J., Bartko JJ. 2008. "Pharmacotherapy of schizophrenic patients: preponderance of off-label drug use". *Public Library of Science one*, settembre 10; 3 (9): e3150.

⁸³ Cfr., Geoffroy P.A., Goddefroy G., Rolland B., Cottencin O. 2012. "Efficacy of aripiprazole in comorbid addiction in bipolar disorder". *CNS neuroscience and therapeutics*, aprile, 18 (4): pp. 359-60.

⁸⁴ Cfr., Kessing L.V., Thomsen A.F., Mogensen U.B., Andersen P.K. 2010. "Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice". *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, ottobre, 197 (4): pp. 266-271.

⁸⁵ Cfr., Trifiró G., Sultana J., Spina E. 2014. "Are the safety profiles of antipsychotic drugs used in dementia the same? An updated review of observational studies". *Medical toxicology and adverse drug experience*, luglio 37 (7): pp. 501-520.

⁸⁶ Cfr., Ballard C., Waite J. 2006. "The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease". *The Cochrane database of systematic reviews*, gennaio, 25, (1).

provocando ogni anno 1600 casi di stroke e 1800 decessi nei pazienti anziani con demenza⁸⁷. Di conseguenza, in Inghilterra è stata intrapresa un'iniziativa con l'obiettivo di ridurre di due terzi l'utilizzo di antipsicotici nella demenza. In Italia, nel 2005, l'AIFA consigliava ai medici di rivalutare i loro pazienti trattati con antipsicotici ogni 2 mesi, ricordando che la durata di utilizzo in pazienti con demenza non doveva superare i 90 giorni⁸⁸.

Attualmente le modalità di prescrizione *off-label* dell'intera classe di antipsicotici sia tipici che atipici, nella terapia dei disturbi psicotici e comportamentali in pazienti affetti da demenza è regolamentata da disposizione dell'AIFA del 2006⁸⁹ e confermata successivamente nel 2009⁹⁰. Il documento AIFA precisa chiaramente che la prescrizione può essere effettuata solo attraverso i centri specialistici individuati dalla regione di appartenenza mediante adozione di un modello unico di scheda di inizio trattamento e di una serie di schede di monitoraggio. Le visite, a tutt'oggi devono avere cadenza bimestrale, pertanto la dispensazione non deve superare i 60 giorni di terapia. In questa modalità di prescrizione, questi farmaci sono rimborsati dal SSN.

Sultana J. et al. hanno valutato l'impatto delle politiche regolatorie circa l'utilizzo *off-label* degli antipsicotici per i pazienti affetti da demenza, in Italia e Regno Unito. In entrambi i paesi la prevalenza trimestrale grezza dell'utilizzo di antipsicotici nei pazienti di età inferiore a 65 anni per tutto il periodo dello studio è stata circa dello 0,6% mentre è risultata aumentata a circa il 2% nella popolazione di età ≥ 65 anni e ha presentato un trend in aumento negli anni⁹¹. Gli avvertimenti emersi nel 2004 nel Regno Unito e in Italia si sono associati a una riduzione marcata a breve termine dell'utilizzo degli antipsicotici atipici. Al contrario, la prescrizione di antipsicotici convenzionali è aumentata in entrambi i paesi. Gli avvisi di sicurezza del 2009, le raccomandazioni dell'EMA e il Rapporto del Ministero della Sanità britannico hanno avuto effetti diversi da quelli dell'avviso effettuato nel 2004 nel Regno Unito. La variazione nel corso dell'anno successivo è stata più piccola, ma l'uso di antipsicotici atipici nel Regno Unito è sceso dall'11% al 9% nell'arco di 4 anni. In contrasto con il fenomeno osservato dopo l'avvertimento del 2004 in Regno Unito, l'uso di antipsicotici non è aumentato dopo l'avvertimento del 2009 e anche l'utilizzo di antipsicotici convenzionali è diminuito dal 5% al 3% nello stesso periodo. Al contrario, in Italia l'utilizzo degli antipsicotici atipici è aumentato costantemente dal 11% del 2009 al 18% nel 2012, mentre l'utilizzo di antipsicotici convenzionali è aumentato dal 9% del 2009 al 14% nel 2012.

Un altro esempio significativo di uso *off-label* dei farmaci in ambito psichiatrico riguarda il gabapentin. Nonostante il prodotto sia autorizzato per il trattamento dell'epilessia e del dolore neuropatico, negli Stati Uniti più dell'80% delle prescrizioni per questo farmaco è per patologie differenti: emicrania, disturbo bipolare e spasticità⁹². Anche molti antidepressivi sono prescritti per problemi diversi dalla depressione, per esempio per dolore, insonnia, emicrania, ma vi sono scarse prove di efficacia per gran parte delle prescrizioni *off-label*. Lo rivela un vasto studio condotto presso la McGill University di Montreal e pubblicato sul *British Medical Journal*. Lo studio ha preso in esame oltre 100.000 ricette per antidepressivi da parte di 174 medici per 20.920 adulti. Guardando le classi, gli antidepressivi triciclici erano quelli a prevalenza più alta di indicazioni *off-label* (81,4%), in gran parte a causa di un alto tasso di prescrizione *off-label* per amitriptilina (93%). L'uso di trazodone per l'insonnia era l'indicazione più comune per gli

⁸⁷ Cfr., Finkel S., Kozma C., Long S., Greenspan A., Mahmoud R., Baser O., Engelhart L. 2005. "Risperidone treatment in elderly patients with dementia: relative risk of cerebrovascular events versus other antipsychotics". *International psychogeriatrics*, dicembre, 17 (4): pp. 617-629.

⁸⁸ Cfr., Ballerini A. (a cura di). 2016. "Efficacia degli avvisi di sicurezza sulla prescrizione di antipsicotici in pazienti anziani con demenza nel Regno Unito e in Italia". Società Italiana Farmacologia (SIF) (< <http://files.claudiomarcassoli.it/200000106-863d4873ae/Antipsicotici%20anziani.pdf> >). Questo articolo è tratto da Sultana J., Fontana A., Giorgianni F., Pasqua A., Cricelli C., Spina E., Gambassi G., Ivanovic J., Ferrajolo C., Molokhia M., Ballard C., Sharp S., Sturkenboom M., Trifirò G. 2016. "The Effect of Safety Warnings on Antipsychotic Drug Prescribing in Elderly Persons with Dementia in the United Kingdom and Italy: A Population-Based Study". *CNS Drugs*, novembre 30 (11): pp. 1097-1109.

⁸⁹ Cfr., Martini N. 2006. *Il trattamento farmacologico dei disturbi psicotici nei pazienti affetti da demenza. Aggiornamento*. Comunicato AIFA (< <https://www.aslnapoli1centro.it/documents/11346/693bd805-6969-4686-ac77-933ca2cbe6ab> >).

⁹⁰ Cfr., 2009. *Il trattamento farmacologico dei disturbi psicotici nei pazienti affetti da demenza. Secondo aggiornamento*. Comunicato AIFA (< <https://www.aslnapoli1centro.it/documents/11346/2974926/comunicato+AIFA+08.05.2009.pdf> >).

⁹¹ Cfr., Sultana J., 2016. *Op. cit.*

⁹² Cfr., Wallach J.D., Ross J.S. 2018 "Gabapentin Approvals, Off-Label Use, and Lessons for Post-marketing Evaluation Efforts". *Journal of the American Medical Association*, febbraio 27; 319 (8): pp. 776-778.

antidepressivi, pari al 26,2% di tutte le prescrizioni *off-label*. Sempre rispetto a queste ultime, solo nel 15,9% l'indicazione era supportata una forte evidenza scientifica. Per il 39,6% delle prescrizioni *off-label* non c'era supporto scientifico, ma un altro antidepressivo della stessa classe aveva una forte evidenza per la stessa indicazione. Per il restante 44,6%, le indicazioni né del farmaco prescritto né degli altri farmaci della classe erano supportate da una forte evidenza⁹³.

ALCUNI ESEMPI DI UTILIZZO DI FARMACI *OFF-LABEL* IN PSICHIATRIA E IN NEUROLOGIA

Farmaci antidepressivi

- eiaculazione precoce, emicrania, cefalea tensiva, incontinenza urinaria da stress, neuropatia diabetica, fibromialgia, insonnia, dipendenza da nicotina.

Farmaci antipsicotici

- psicosi schizofreniche acute e croniche, episodi di mania associati a disturbi bipolari.

Farmaci antiepilettici

Antiepilettici convenzionali (Carbamazepina, Valproato):

- terapia dei disturbi dell'umore (in particolare della depressione bipolare e della mania);
- terapia dei disturbi comportamentali nelle demenze (come seconda scelta rispetto agli antipsicotici);
- terapia del dolore neuropatico (carbamazepina: nevralgia del trigemino, nevralgia post-erpetica).

Antiepilettici di più recente introduzione:

- oxcarbazepina: dolore neuropatico;
- vigabatrin: sindrome dell'uomo rigido (stiff man syndrome).

Farmaci antiparkinson (dopaminergici)

- trattamento della sindrome delle gambe senza riposo (Ropinirolo, Pramipexolo); trattamento degli stati residuali postencefalitici (Levodopa).

Tossina botulinica

- trattamento di distonie focali non autorizzate (per esempio, crampo dello scrivano);
- trattamento di spasticità nella sclerosi multipla;
- trattamento della scialorrea nel morbo di Parkinson.

Farmaci antipsicotici (convenzionali e atipici)

- trattamento delle distonie, del tremore, delle ipercinesie, delle discinesie, della Corea di Huntington, del ballismo, e di altre patologie extrapiramidali rare (per esempio, sindrome di Gilles de la Tourette);
- trattamento del singhiozzo incoercibile.

Farmaci antidepressivi (triciclici e nuovi - SSRI, SNRI)

- trattamento dell'insonnia (Amitriptilina, Mirtazapina).

Immunoglobuline umane per uso e.v.

- trattamento della myasthenia gravis.

Figura 12 - Alcuni esempi di utilizzo di farmaci *off-label* in psichiatria e in neurologia

Quando i MMG prescrivono antidepressivi con indicazioni *off-label*, queste di solito non sono supportate da una forte evidenza scientifica, ma spesso esiste un altro antidepressivo appartenente alla stessa classe che ha avuto una forte evidenza per la stessa indicazione. Emerge dunque la necessità di generare e fornire ai medici evidenze sull'uso di antidepressivi *off-label* per ottimizzare le scelte prescrittive.

⁹³ Wong J., Motulsky A., Abrahamowicz M., McGill J., Egale T., Buckeridge D.L., Tamblyn R. 2017. "Off-label indications for antidepressants in primary care: descriptive study of prescriptions from an indication based electronic prescribing system". *British medical journal*, febbraio, 21, 356: j603.

IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEI DISTURBI PSICOTICI IN PAZIENTI AFFETTI DA DEMENZA*Comunicato AIFA del 21 luglio 2005*

La Commissione Consultiva Tecnico Scientifica dell'A.I.F.A., nella seduta del 27 giugno 2005, valutato le premesse di carattere scientifico e le evidenze di farmacovigilanza relative agli antipsicotici di prima e di seconda generazione, nonché il ruolo svolto nella terapia dei disturbi psicotici e comportamentali in pazienti affetti da demenza, ha ritenuto necessario e urgente la definizione di un programma di farmacovigilanza attiva, allo scopo di aumentare le conoscenze a disposizione su tale argomento. Facendo seguito a tale richiamata decisione, l'A.I.F.A. dispone quanto segue. Le disposizioni qui di seguito riportate riguardano sia gli antipsicotici di prima generazione sia quelli di seconda generazione (categoria ATC N05A).

1. Qualora un medico dei Centri Specialistici identificati dalle Regioni come esperti nella diagnosi e cura dei pazienti affetti da demenza, sotto la propria e diretta responsabilità ritenga imprescindibile un trattamento con antipsicotici, dovrà compilare la scheda di inizio trattamento e, ai successivi controlli, la scheda di monitoraggio (riportata in allegato) per una valutazione prospettica del profilo di beneficio/rischio di tali farmaci, in pazienti affetti da disturbi psicotici e con demenza.
2. L'AIFA istituisce un data-base dei trattati con demenza assuntori di farmaci antipsicotici, sulla base delle schede di monitoraggio compilate dai suddetti Centri Specialistici.
3. Le visite di monitoraggio devono avere usualmente cadenza bimestrale. Pertanto, la dispensazione degli antipsicotici usualmente non deve superare i 60 giorni di terapia, in base alle disposizioni adottate dalle Regioni.
4. Copia delle schede dovrà essere trasmessa alla farmacia del Presidio Ospedaliero di riferimento, che le trasmette trimestralmente all'AIFA e alla Regione di competenza (con successiva comunicazione saranno definite sia la metodologia che il programma di trasmissione dei dati alla scrivente Agenzia Italiana del Farmaco). Poiché si ritengono di rilevante interesse i motivi dell'eventuale sospensione del trattamento, da indicare nella scheda di monitoraggio, si chiede la massima collaborazione ai medici e ai farmacisti perché forniscano un'esauriente informazione.
5. In ogni caso, qualora insorgano reazioni avverse in relazione all'uso di questi farmaci, esse vanno segnalate con il modulo e le procedure del Servizio Nazionale di Farmacovigilanza.

Per i medici che operano nell'ambito dei Centri Specialistici, viene individuato il seguente percorso clinico per giungere alla prescrizione degli antipsicotici nella demenza.

1. Valutare attentamente il disturbo da trattare. Nei malati di demenza, infatti, non tutti i disturbi del comportamento richiedono un trattamento con antipsicotici. Tale trattamento deve essere, infatti, riservato al controllo dei disturbi comportamentali gravi che non abbiano risposto all'intervento non farmacologico (modifiche ambientali, counseling, eccetera).
2. Iniziare la terapia con una dose bassa e raggiungere gradualmente il dosaggio clinicamente efficace.
3. Se il trattamento è inefficace, sospendere gradualmente il farmaco e prendere eventualmente in considerazione un diverso composto.
4. Se il trattamento è efficace, continuare a trattare e monitorare il soggetto per un periodo di 1-3 mesi e poi, una volta che il soggetto sia asintomatico, tentare di sospendere gradualmente il farmaco. Gli alti tassi di risposta al placebo in tutte le sperimentazioni effettuate (mediamente attorno al 40%) ci ricordano infatti che siamo in presenza di sintomi per loro natura fluttuanti nel tempo e che tendono a risolversi spontaneamente nel breve periodo.
5. Evitare di somministrare due o più antipsicotici contemporaneamente. Questa pratica che dovrebbe essere eccezionale è in realtà troppo diffusa: da stime nazionali a circa il 2% dei dementi nella popolazione generale e a circa il 14% di quelli istituzionalizzati vengono somministrati due o più antipsicotici contemporaneamente.
6. Evitare l'uso concomitante di antipsicotici e benzodiazepine. Una percentuale variabile tra l'1 e il 5% dei dementi nella popolazione generale e circa il 17% di quelli istituzionalizzati vengono trattati con antipsicotici e ansiolitici/ipnotici contemporaneamente. A più del 4% dei dementi in istituzione vengono somministrati contemporaneamente tre o più tra antipsicotici e ansiolitici/ipnotici! Anche questa associazione andrebbe fortemente limitata, soprattutto alla luce della dichiarazione dell'EMEA che riporta l'uso concomitante di Benzodiazepine e Olanzapina tra i fattori predisponenti associati all'aumento di mortalità.
7. Monitorare attentamente sicurezza ed efficacia dei antipsicotici e segnalare tempestivamente tutti gli effetti indesiderati.
8. Somministrare con estrema cautela gli antipsicotici a soggetti con fattori di rischio cardiovascolare dopo attenta valutazione dello stato clinico e con rivalutazione dei parametri vitali (e in particolare della pressione in clinico e in ortostatismo) a distanza di una settimana dall'inizio della terapia.

Si sottolinea che il suddetto percorso è stato condiviso fra tutte le Società Scientifiche Italiane coinvolte nel tema delle demenze*.

* Documento derivato dalla discussione che si è svolta a Roma, presso l'Istituto Superiore di Sanità, il giorno 19 marzo 2004 in merito alle note informative relative agli antipsicotici atipici quando questi sono utilizzati nei disturbi comportamentali e psicotici dei pazienti con demenza (BPSD).

Figura 13 - Comunicato AIFA: il trattamento farmacologico dei disturbi psicotici in pazienti affetti da demenza

IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEI DISTURBI PSICOTICI NEI PAZIENTI AFFETTI DA DEMENZA*Comunicato AIFA del 28 dicembre 2006*

La Commissione Consultiva Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA, ha ritenuto necessaria la definizione di un programma di farmacovigilanza attiva, relativo agli antipsicotici di prima e di seconda generazione nella terapia dei disturbi psicotici e comportamentali in pazienti affetti da demenza. Le modalità operative di tale progetto sono state riportate nel comunicato dell'AIFA del 21 luglio 2005. Il presente Comunicato, che deriva dalla discussione della CTS del 9-10 maggio 2006, fa seguito al precedente e ha lo scopo di fornire ulteriori aggiornamenti e integrazioni in merito all'utilizzo dei farmaci antipsicotici (ATC N05A), nei pazienti affetti da demenza.

Il comunicato dell'AIFA del 21 luglio 2005 va letto alla luce di quanto disposto dall'attuale normativa che prevede che:

- «In singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata... omissis... qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale». Il medico prescrittore, quindi, dovrà acquisire il consenso informato dal paziente, secondo le norme vigenti, previa informazione, puntuale ed esaustiva, sui farmaci e il rischio di reazioni avverse.
- La prescrizione dei farmaci antipsicotici nella demenza dovrà essere effettuata attraverso i centri specialistici autorizzati, identificati dalle regioni, con la procedura di rimborsabilità, da parte del SSN, in regime di distribuzione diretta.

Le aziende sanitarie dovranno adottare il modello unico di scheda (in allegato) per la prescrizione di inizio trattamento e una serie di schede di monitoraggio (in allegato) per ogni paziente con diagnosi di demenza e in trattamento con antipsicotici. Tale modulistica supera e sostituisce ogni altra in uso. Le visite di monitoraggio devono avere cadenza bimestrale pertanto la dispensazione degli antipsicotici non deve superare i 60 giorni di terapia.

- Le schede dovranno essere trasmesse al Servizio Farmaceutico della ASL o alla farmacia dell'azienda ospedaliera e dovranno essere custodite per eventuali approfondimenti e controlli. Poiché si ritengono di rilevante interesse i motivi dell'eventuale sospensione del trattamento, da indicare nella scheda di monitoraggio, si chiede la massima collaborazione ai medici e ai farmacisti perché forniscano un'esauriente informazione.
- In ogni caso, qualora insorgano reazioni avverse in relazione all'uso di questi farmaci, esse vanno segnalate con il modulo e le procedure del Servizio Nazionale di Farmacovigilanza.

Si riporta di seguito il percorso clinico per i medici che operano nell'ambito dei Centri Specialistici, che consente la prescrizione degli antipsicotici nella demenza.

1. Valutare attentamente il disturbo da trattare. Nei malati di demenza, infatti, non tutti i disturbi del comportamento richiedono un trattamento con antipsicotici. Tale trattamento deve essere, infatti, riservato al controllo dei disturbi comportamentali gravi che non abbiano risposto all'intervento non farmacologico (modifiche ambientali, counseling, eccetera).
2. Iniziare la terapia con una dose bassa e raggiungere gradualmente il dosaggio clinicamente efficace.
3. Se il trattamento è inefficace, sospendere gradualmente il farmaco e prendere eventualmente in considerazione un diverso composto.
4. Se il trattamento è efficace, continuare a trattare e monitorare il soggetto per un periodo di 1/3 mesi e poi, una volta che il soggetto sia asintomatico, tentare di sospendere gradualmente il farmaco. Gli alti tassi di risposta al placebo in tutte le sperimentazioni effettuate (mediamente attorno al 40%) ci ricordano infatti che siamo in presenza di sintomi per loro natura fluttuanti nel tempo e che tendono a risolversi spontaneamente nel breve periodo.
5. Evitare di somministrare due o più antipsicotici contemporaneamente. Questa pratica che dovrebbe essere eccezionale è in realtà troppo diffusa: da stime nazionali a circa il 2% dei dementi nella popolazione generale e a circa il 14% di quelli istituzionalizzati vengono somministrati due o più antipsicotici contemporaneamente.
6. Evitare l'uso concomitante di antipsicotici e benzodiazepine. Una percentuale variabile tra l'1 e il 5% dei dementi nella popolazione generale e circa il 17% di quelli istituzionalizzati vengono trattati con antipsicotici e ansiolitici/ipnotici contemporaneamente. A più del 4% dei dementi in istituzione vengono somministrati contemporaneamente tre o più tra antipsicotici e ansiolitici ipnotici. Anche questa associazione andrebbe fortemente limitata, soprattutto alla luce della dichiarazione dell'EMEA che riporta l'uso concomitante di Benzodiazepine e Olanzapina tra i fattori predisponenti associati all'aumento di mortalità.
7. Monitorare attentamente sicurezza ed efficacia degli antipsicotici e segnalare tempestivamente tutti gli effetti indesiderati.
8. Somministrare con estrema cautela gli antipsicotici a soggetti con fattori di rischio cardiovascolare dopo attenta valutazione dello stato clinico e con rivalutazione dei parametri vitali (e in particolare della pressione in clinico e in ortostatismo) a distanza di una settimana dall'inizio della terapia.

Figura 14 - Comunicato AIFA: il trattamento farmacologico dei disturbi psicotici nei pazienti affetti da demenza

5.16 RESPONSABILITÀ MEDICA PER PRESCRIZIONI DI MEDICINALI *OFF-LABEL*

Nell'ambito della generale tematica della colpa medica, l'argomento delle responsabilità professionali dei sanitari derivanti dalla prescrizione di farmaci al di fuori di indicazioni, vie o modalità di somministrazione o dalle utilizzazioni specificamente autorizzate dal Ministero della Salute, costituisce una questione ancora in gran parte inesplorata dalla dottrina e dalla giurisprudenza. Nonostante la preoccupazione per la sicurezza dei pazienti (l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci sono state, infatti, valutate molto spesso in Paesi diversi) e i costi a carico del Sistema Sanitario, in alcuni casi le prescrizioni *off-label* si sono rivelate una valida alternativa terapeutica per patologie che non rispondono alle terapie correnti.

Ancora oggi, però, risultano poco conosciuti i dati sulla loro frequenza o sul livello di evidenza scientifica a supporto di tale pratica. È indubbio che la prassi di prescrivere medicinali al di fuori di un avallo regolatorio sia largamente diffusa tra i medici e che, quindi, tale problematica possa essere fonte di dubbi interpretativi ed errori terapeutici.

Dopo il breve ancorché semplificato excursus normativo illustrato nei precedenti paragrafi, si cercherà ora di esaminare i possibili profili di responsabilità della condotta del medico e di individuare le tipologie di danno che da tale attività possono discendere. Non è individuabile un orientamento della giurisprudenza in relazione alle responsabilità che possono insorgere in capo al medico qualora prescriva medicinali per indicazioni terapeutiche non ancora approvate dal Ministero della Salute.

La responsabilità del medico può essere di natura amministrativa, disciplinare, civile e penale.

La responsabilità amministrativa deriva dalla violazione degli obblighi posti dall'art. 3 della Legge n. 94 dell'8 aprile 1998, norma che prevede l'avvio di un procedimento disciplinare. È importante ricordare che anche il codice deontologico contempla la prescrizione *off-label*, purché efficacia e tollerabilità siano documentate. Oggi prevale l'orientamento che attribuisce al medico una responsabilità basata sul contratto con il paziente, anche in quei casi in cui il medico opera in seno a struttura sanitaria e il rapporto "contrattuale" con il paziente sia dunque mediato. In siffatti contesti, si osserva che, qualora la prescrizione *off-label* sia attuata all'interno di una struttura ospedaliera, la responsabilità civile potrebbe estendersi, oltre che al medico curante, anche al primario. Ciò comporta per il medico l'onere di dimostrare di aver adempiuto al contratto con il paziente e cioè di aver operato con diligenza nel caso trattato.

A tal proposito si veda la Sentenza della Corte di Cassazione n. 6386 dell'8 maggio 2001 secondo la quale l'accettazione del paziente, ai fini del ricovero o di una visita ambulatoriale, comporta la conclusione di un contratto d'opera professionale tra il paziente e l'ente ospedaliero, il quale assume a proprio carico, nei confronti del malato l'obbligazione di compiere l'attività diagnostica e quella terapeutica in relazione alla specifica situazione patologica del paziente in cura⁹⁴. Conseguentemente, ove ricorra quest'ultima ipotesi, l'ente pubblico o privato è indirettamente inadempiente rispetto all'obbligazione di cura ex art. 1228 del codice civile (c.c.) e, per il principio dell'immedesimazione organica, deve quindi rispondere per fatto del proprio dipendente assunto con rapporto di pubblico impiego o con contratto di lavoro privato, dovendosi d'altra parte ritenere che la discrezionalità dell'attività professionale tipica del medico non sia di per sé incompatibile con un vincolo di subordinazione.

L'uso *off-label* del farmaco presuppone un contesto diagnostico e terapeutico caratterizzato da assenza di valide alternative farmacologiche, e tale aspetto influenza, naturalmente, la valutazione della colpa del medico. Nelle prescrizioni *off-label*, il concetto di diligenza non si fonda, né rigidamente né esclusivamente, sull'osservanza delle norme di legge in materia: il medico potrebbe dimostrare di aver agito diligentemente anche se non avesse rispettato o potuto rispettare talune delle condizioni di legge (per esempio, impiego non noto o assenza di pubblicazioni sull'argomento), allo scopo di salvare la vita del paziente.

Un possibile profilo di colpa professionale si ravvisa quando il paziente danneggiato dalla terapia *off-label* avrebbe potuto essere trattato con farmaci e indicazioni già autorizzate dal Ministero della Salute, salvo che non siano reperibili significativi dati scientifici che inducano a privilegiare un trattamento sperimentale rispetto a uno già riconosciuto a livello regolatorio o che l'impiego innovativo del medicinale non trovi riscontro e avallo nella letteratura scientifica internazionale⁹⁵.

⁹⁴ Cfr., Corte di Cassazione, sentenza dell'8 maggio 2001 n. 6386.

⁹⁵ Cfr., art. 3, c. 2 della Legge n. 94 dell'8 aprile 1998.

Se un medico, nel prescrivere un medicinale, non si attiene alle indicazioni terapeutiche, si assume la piena responsabilità, anche penale, di ogni effetto indesiderato derivasse al paziente. Può essere utile esaminare gli ambiti di responsabilità che possono scaturire da una terapia priva di avallo regolatorio, valutando i profili che coinvolgono l'ente e gli operatori sanitari che concretamente attuano le cure in questione, allorquando sia riscontrabile un danno addebitabile a omessa o carente diligenza, perizia o prudenza.

Richiamando le conclusioni in precedenza espresse per la struttura sanitaria, si rileva che gli stessi orientamenti elaborati da dottrina e giurisprudenza per l'analisi della responsabilità diretta del medico nelle ordinarie prestazioni terapeutiche possono essere adottati per analogia anche in relazione a quelle terapie che prevedano l'utilizzo di medicinali al di fuori delle indicazioni autorizzate.

Il dibattito vede confrontarsi due divergenti orientamenti giurisprudenziali, il primo dei quali (come conseguenza del rapporto contrattuale tra l'ente e il paziente) circoscrive al medico dipendente, a titolo personale, la sola responsabilità aquiliana; il secondo, di segno opposto, sottolinea la rilevanza della relazione privatistica in essere tra la struttura e il paziente, nonché l'aspettativa di servizio che quest'ultimo vanta nei confronti del medico, con ciò accomunandoli nella responsabilità contrattuale.

La possibilità di attribuire al medico una responsabilità personale di tipo contrattuale è stata affermata dalla Suprema Corte sulla base di un "rapporto contrattuale di fatto o da contatto sociale"⁹⁶. Si delinea, quindi, un quadro complessivo nel quale l'esigenza di non limitare la tutela del paziente nel rapporto con il medico alle sole circostanze in cui sia riscontrabile una responsabilità originata dalla violazione del principio *alterum non laedere* suggerisce l'elaborazione di schemi che fondano la responsabilità contrattuale del professionista su presupposti teorici innovativi.

Indipendentemente da valutazioni più accurate sul tema, si rammenta che, tra i doveri professionali che incombono sul medico, accanto alla prestazione terapeutica assume un significato pregnante l'obbligo di informare compiutamente il paziente (obbligo cui dottrina e giurisprudenza riconoscono autonoma valenza contrattuale e un connesso dovere di adempimento secondo diligenza), e che esso diventa centrale in caso di somministrazione di cure farmacologiche *off-label*, come condizione indispensabile cui è subordinata la validità del consenso a un trattamento sanitario atipico e come parte integrante della prestazione contrattualmente dovuta.

Se questo è, in termini approssimativi, il contesto generale in materia di responsabilità del medico nell'ambito delle prestazioni ordinarie, diventa allora essenziale valutare più specificamente come la gradazione della colpa assuma rilevanza nella fattispecie della prescrizione *off-label*, e a tal fine il primo elemento da cui procedere è sicuramente l'art. 1176, c. 2 c.c. che già di per sé esige, quale requisito necessario, un'adeguata preparazione e una attenzione scrupolosa nell'esecuzione della prestazione da parte del soggetto obbligato. La norma deve essere letta anche in correlazione con l'art. 2236 c.c., la cui centralità è confermata dalla legittimità della sua applicazione al caso di specie indipendentemente dall'orientamento assunto in materia di responsabilità del medico, cioè sia nell'ipotesi in cui sia attribuibile al professionista responsabilità contrattuale o extracontrattuale.

Il tenore letterale dell'art. 2236 nei casi di problemi tecnici particolarmente difficili mira a limitare la responsabilità al dolo e alla colpa grave, mentre in via interpretativa è stato affermato che una simile limitazione assume esclusiva rilevanza in relazione a situazioni che impongano un elevato livello di competenza tecnica/perizia, ma non esonera rispetto a eventuali difetti di prudenza e diligenza.

A tal proposito, la Sentenza della Cassazione n. 6386 dell'8 maggio 2001 opta per una riduzione dei margini di applicabilità della limitazione di responsabilità prevista dall'art. 2236 c.c., che ha carattere di straordinarietà relativamente a problematiche che non è stato ancora possibile approfondire sotto il profilo scientifico⁹⁷.

L'art. 2236 deve essere collocato in un contesto normativo più ampio, che consenta di definire i profili di responsabilità inerenti alla fattispecie della prescrizione dei farmaci al di fuori delle indicazioni autorizzate. Per questo motivo, il diritto del paziente alla tutela della integrità fisica e psichica suggerisce di estendere alla terapia farmacologica non autorizzata il medesimo carattere di attività pericolosa ex art.

⁹⁶ Cfr., Corte di Cassazione, sentenza del 22 gennaio 1999 n. 589 (< <http://www.camera.it/temiap/2014/10/15/OCD177-550.pdf> >).

⁹⁷ Cfr., Corte di Cassazione, sentenza dell'8 maggio 2001 n. 6386.

2050 c.c. che la dottrina ha riconosciuto alla sperimentazione clinica, dal quale deriva su tutti gli attori in essa coinvolti l'onere supplementare di provare di avere adottato tutte le misure idonee a evitare il danno.

È vero, infatti, che la scelta del medico di attuare un trattamento non ancora approvato dal Ministero della Salute colloca la cura in un'area contigua (dal punto di vista del paziente) a quella tipica degli studi clinici, imponendo al professionista una attenta valutazione preventiva in merito alla reale necessità dell'opzione curativa in via di adozione e, successivamente, un'accurata sorveglianza in ordine al suo svolgimento.

In questa prospettiva, è certamente utile la combinata lettura degli artt. 2236 e 2050 c.c. che stabilisce un'inversione dell'onere della prova in merito all'avvenuta adozione di tutte le misure idonee a evitare il danno quando questo si sia determinato nell'esercizio di attività pericolosa, venendosi così a includere tra le cautele obbligatorie da parte del medico un livello di diligenza elevato e commisurato alla pericolosità del servizio.

Tale congiunta lettura degli articoli conduce a un'interpretazione dell'art. 2236 che, nella fattispecie concreta, colloca la responsabilità del medico su un piano che ammette il diritto del paziente a ricevere consapevolmente prestazioni di alto contenuto professionale, individuate dal sanitario dopo che siano state responsabilmente escluse le alternative tradizionali, e da questo attuate sulla base di una diligenza coerente con la criticità a esse connaturata.

In tal senso, la prestazione professionale del chirurgo non si esaurisce nel compimento del puro e semplice atto operatorio, ma comprende il complesso di cure e di rimedi cui il paziente deve essere assoggettato allo scopo di praticare l'intervento con il minore rischio e di assicurare in seguito un rapido e favorevole decorso dell'infermità, prevedendo o eliminando le possibili complicazioni attraverso le misure ritenute più opportune. Ne discende che, ove per il mancato compimento di tale attività, il paziente subisca un evento lesivo collegato all'insorgere di dette complicanze, non può negarsi la responsabilità del chirurgo, qualunque sia la natura, contrattuale o meno, dell'opera professionale da lui prestata nei confronti del paziente, trattandosi di compiti strettamente inerenti all'attività professionale del chirurgo.

5.17 LA COLPA

Dal quadro teorico delineato nel precedente paragrafo in materia di responsabilità del medico, si rende a questo punto necessario esaminare come e in quali circostanze possa concretamente configurarsi un atteggiamento colposo da parte del medico e, a questo scopo, l'analisi può essere semplificata alla luce di requisiti e condizioni a cui la normativa subordina la legittimità della prescrizione *off-label*. In questo senso, l'unica ipotesi di violazione che dà luogo a colpa e a responsabilità contrattuale del medico indipendentemente da una deficienza di ordine clinico riguarda la questione del consenso informato, la cui assenza «costituisce autonoma fonte di responsabilità qualora dall'intervento scaturiscano effetti lesivi, o addirittura mortali per il paziente, per cui nessun rilievo può avere il fatto che l'intervento sia stato eseguito in modo corretto»⁹⁸. Secondo la Suprema Corte se dall'esecuzione, ancorché prudente, diligente e tecnicamente corretta, di un intervento chirurgico o di un accertamento diagnostico invasivo, deriva un danno o addirittura la morte del paziente, non informato dai medici dei rischi gravi per la vita o l'incolumità fisica a cui poteva andare incontro, al fine di prestare il necessario consenso a procedervi, sussiste la responsabilità dell'ente, anche nel caso che non sia stato individuato il medico a cui incombeva tale obbligo⁹⁹.

In questo contesto saranno, quindi, applicabili gli artt. 1427 e ss. del c.c., mentre una informazione carente del paziente, cui abbia fatto seguito l'adesione al trattamento anomalo proposto dal medico, potrebbe comportare un rinvio alla disciplina in materia di vizi della volontà. In relazione agli altri requisiti indicati dall'art. 3, c. 2 della Legge n. 94 dell'8 aprile 1998, è evidente che l'inosservanza di ciascuno di essi riveste un potenziale profilo di colpa professionale, che si potrebbe ravvisare ove il paziente danneggiato dalla cura *off-label* potesse essere altrimenti trattato con farmaci e indicazioni già autorizzate dal Ministero della Salute, ovvero non siano reperibili significativi dati scientifici che consentano di privilegiare un

⁹⁸ Corte di Cassazione, sentenza del 24 settembre 1997 n. 9374.

⁹⁹ Cfr., *ibidem*.

trattamento sperimentale rispetto a uno già riconosciuto a livello regolatorio o, ancora, qualora l'impiego innovativo del medicinale non trovi riscontro e avallo all'interno della letteratura scientifica internazionale¹⁰⁰.

Sotto questo profilo, la genericità della disposizione normativa obbliga, in caso di evento lesivo, a un'attività di interpretazione che, al di là di un approfondimento dei profili giuridici, non può prescindere da una preliminare analisi medico-scientifica, volta a valutare non solo le concrete condizioni cliniche del paziente prima e dopo la terapia, ma anche lo stato dell'arte in relazione alla patologia, l'idoneità e l'efficacia dei trattamenti adottati convenzionalmente, così come la credibilità delle cure alternative somministrate, da verificare secondo accurata indagine che esamini i protocolli clinici specificamente adottati a livello internazionale per casi analoghi a quello in discussione.

Ovviamente, quanto maggiore dovesse rivelarsi il vuoto tra la migliore pratica clinica e la terapia adottata dal medico nel caso specifico, tanto più grave dovrebbe considerarsi la colpa in presenza di un evento lesivo del paziente.

Una simile valutazione rischia di essere in ogni caso connotata da un possibile margine di incertezza perché, al di là delle situazioni limite nelle quali la terapia adottata non trova riscontro nell'ambito di pubblicazioni o di protocolli già approvati, è immaginabile con maggior frequenza l'ipotesi in cui sia ravvisabile nella letteratura e nella pratica medica qualche analoga esperienza clinica, dovendosi accertare se il livello di attendibilità scientifica del precedente rilevato e la sede di divulgazione prescelta possano essere tali da consentire di escludere una fattispecie di colpa qualora il trattamento farmacologico descritto sia reiterato al di fuori di una preventiva autorizzazione regolatoria.

Al riguardo, è significativa la seguente pronuncia della Corte di Cassazione n. 30057 del 19 giugno 2006, con la quale è stato rigettato il ricorso avverso a una sentenza che condannava l'imputata per lesioni colpose provocate a due pazienti in seguito a trattamenti mesoterapici anticellulite¹⁰¹. Il Giudice di Legittimità ha rilevato che la sostenuta alterazione del farmaco utilizzato, così come prospettata dal consulente di parte, non può costituire una spiegazione causale alternativa, laddove tale tesi costituisce un'indicazione "meramente possibilista", frutto di un unico e isolato caso, dallo stesso personalmente rilevato. E invero, la spiegazione causale alternativa, ai fini di una concreta ricostruzione del nesso di causalità tra condotta ed evento lesivo, deve possedere gli elementi di "concreta probabilità e di specifica possibilità", espressamente richiamati dalla stessa Corte, e rilevabili da quanto acquisito in dibattimento.

Nel febbraio 1999 due donne che svolgevano la professione di modelle ricorrevano a un centro estetico di Torino per essere sottoposte a un trattamento mesoterapico anticellulitico: tale trattamento consisteva nella inoculazione di varie sostanze che dovevano aggredire le molecole lipidiche e nel successivo massaggio meccanico che avrebbe dovuto favorire l'assorbimento per drenaggio di tali sostanze. Il trattamento era nel centro praticato da un medico e iniziato in assenza di test preventivi o di indagini su eventuali allergie e/o intolleranze e senza la dichiarazione di consenso informato. Dopo qualche giorno di trattamento, le pazienti riscontravano l'insorgenza di rigonfiamenti sulle cosce, dolenti e calde al tatto; il dolore diveniva, poi, acuto e il medico di base le aveva inviate dal chirurgo in quanto si trattava oramai di ascessi che dovevano essere incisi ed evacuati. In conseguenza degli interventi, erano residuati cicatrici fino a metà coscia, avvallamenti e aloni neri; tali postumi impedivano di indossare minigonne e costumi da bagno e di continuare nella attività di modelle. Nei confronti del medico del centro estetico era iniziato un procedimento penale per il reato di lesioni colpose (art. 590 del codice penale (c.p.)). Nel corso del dibattimento era espletata una perizia medico-legale e il CTU riteneva tre possibili causali: infezione, lesione da farmaco, reazione immunitaria. In particolare,

rilevava che nessuno dei cinque farmaci utilizzati prevedeva come indicazione la terapia della cellulite, che per nessuno di essi era prevista la somministrazione sottocutanea, che le posologie indicate non corrispondevano a quelle praticate dalla imputata. Da tali premesse traeva la considerazione che l'uso di quei farmaci *off-label* (fuori regola, come il trattamento eseguito) era legittimo solo se era allegata una documentazione scientifica che contrastasse le indicazioni o la posologia ufficiali e si fosse ottenuto il consenso informato delle pazienti; confermava che uno di essi, il Fleboside, è vietato

¹⁰⁰ Cfr., art. 3, c. 2 della Legge n. 94 dell'8 aprile 1998.

¹⁰¹ Cfr., Corte di Cassazione, sentenza del 19 giugno 2006 n. 30057.

secondo disposizioni ministeriali dal 1997 perchè non vi sono studi clinici controllati che ne attestino la sicurezza; rilevava che anche il Venoplast, pur non vietato (ma ritirato dal mercato a seguito di decreto ministeriale, perchè ritenuto inefficace) ha controindicazioni, in quanto il principio attivo può dar luogo a segnalate reazioni immunogene e istolesive dirette se iniettato in via sottocutanea, fenomeni in genere di rapida risoluzione ma che possono dar luogo ad ascessi asettici; degli altri farmaci utilizzati, l'Ateroid, può provocare istolesione diretta o ipersensibilità ritardata, produttive di ascessi asettici; l'Irrodan può provocare allergia cutanea; per l'Aminomal erano stati segnalati alti rischi di sensibilizzazione immunogena e, se immesso in una soluzione con pH inferiore a 8 (come nella specie era avvenuto) e' soggetto a precipitazioni di cristalli di principio attivo che costituiscono uno stimolo irritativo flogogeno. Infine, lo stesso cocktail di tali farmaci non era immune da rilievi, giacchè non si conoscono le compatibilità e il loro contemporaneo uso può aumentare in modo esponenziale i rischi di tossicità diretta istolesiva di ciascun farmaco¹⁰².

Il Tribunale di Torino con la Sentenza del 18 novembre 2002 affermava la penale responsabilità dell'imputata, condannandola alla pena di giustizia (con entrambi i benefici di legge) e al risarcimento del danno. Sul gravame dell'imputata, la Corte di Appello di Torino, con la Sentenza del 10 dicembre 2004 confermava la decisione del primo giudice. I Giudici di secondo grado argomentavano la colpa dell'imputata, osservando che «ognuno dei farmaci utilizzati non aveva come indicazione il trattamento della cellulite, nessuno doveva essere utilizzato in via sottocutanea, nessuno dei farmaci doveva essere somministrato nelle dosi utilizzate»¹⁰³ e rilevavano che l'uso del Fleboside «rende macroscopici colpa e nesso di causalità, posto che si tratta di farmaco espressamente vietato in mesoterapia per i rischi di irritazione»¹⁰⁴. Individuava i profili di colpa dell'imputata nell'aver operato in ambiente soggetto a rischi di inquinamento igienico, nel non aver sottoposto le pazienti a anamnesi su possibili intolleranze, nel non aver richiesto alle stesse e ottenuto il loro consenso informato, nell'aver utilizzato quel cocktail di farmaci non indicati per la cura della cellulite, nell'aver omesso qualunque intervento seriamente terapeutico, tal alto numero di profili di colpa rendendo evidente anche la prevedibilità dell'evento.

5.18 IL DOLO

La sperimentazione può trasformare la colpa professionale in "dolo medico". Come noto, la responsabilità dolosa è costituita da trasgressioni volontarie e coscienti, collegate a stretto filo con l'esercizio della professione sanitaria.

Una sentenza del Tribunale Penale di Pistoia (24 novembre 2005 - 20 gennaio 2006) offre un interessante spunto di riflessione per affrontare il delicato tema dell'accertamento della responsabilità penale del medico, con particolare attenzione alle ipotesi, invero rare, di reati di natura dolosa.

In tale pronuncia, i giudici toscani hanno ritenuto un medico colpevole del reato di lesioni volontarie aggravate per avere prescritto, per curare la obesità di una bambina di dodici anni, un farmaco che costituiva terapia sperimentale e in dosaggi superiori a quelli consentiti, in difetto di un'adeguata informazione e un espresso consenso del paziente e/o esercente la potestà genitoriale; tale somministrazione cagionava alla minore gravi lesioni personali dalle quali derivavano vari disturbi (sonnolenza, incubi, emicrania, depressione, eccitabilità e disturbi oculari). Si configura il dolo nella responsabilità colposa soltanto relativamente ai casi di colpa grave, quella derivante da errore inescusabile, dall'ignoranza dei principi elementari attinenti allo esercizio di una determinata attività professionale o propri di una data specializzazione. L'esercizio della medicina, a differenza di molte altre professioni, mette a nudo varie incertezze scientifiche, dubbi diagnostici nonché assenza di efficaci terapie in uno alla frequente insorgenza di rischi e complicanze difficilmente prevedibili, che finiscono con l'aggravare il coefficiente di difficoltà tecnica.

Con riferimento all'elemento del dolo, l'art. 43, c. 1 c.p. stabilisce che «il delitto è doloso, o secondo l'intenzione, quando l'evento dannoso o pericoloso, che è il risultato dell'azione od omissione e da cui la

¹⁰² Corte di Cassazione, sentenza del 12 settembre 2006 n. 30057 (< http://www.ilsole24ore.com/art/SoleOnLine4/Speciali/2006/documenti_lunedì/05marzo2007/CASS_PEN_12_09_2006_30057.pdf?cmd%3Dart >).

¹⁰³ *Ibidem*.

¹⁰⁴ *Ibidem*.

legge fa dipendere l'esistenza del delitto, è dall'agente preveduto o voluto come conseguenza della sua azione od omissione»¹⁰⁵. Secondo quanto si evince dallo stesso tenore letterale della norma, la nozione del dolo si incentra sulla presenza di tre elementi: previsione, volontà, evento dannoso e/o pericoloso. Nel delicato campo dell'indagine penale nelle più disparate ipotesi di responsabilità medica, assume (al di là delle diverse categorie di dolo enucleate dalla dottrina) particolare rilevanza la forma di dolo che va tradizionalmente sotto il nome di "dolo eventuale".

Questo perché non si rinvergono precedenti giurisprudenziali nei quali sia stata accertata in capo al medico un dolo specifico. La problematicità della figura del dolo eventuale (rientrante nella nozione di dolo indiretto) deriva anche dal suo collocarsi in una zona di confine con la colpa cosciente, che, secondo l'art. 61 n. 3 c.p., comporta un aggravamento di pena.

La configurabilità del dolo eventuale ha quale presupposto indefettibile che il soggetto agisca senza il fine di commettere il reato; in caso contrario, agirebbe intenzionalmente. Invece, l'agente deve rappresentarsi la commissione di un reato solo come una conseguenza, per certi versi possibile, di una condotta diretta ad altri scopi. Per configurare il dolo eventuale, occorre non solo che l'agente preveda la concreta possibilità del verificarsi di un evento lesivo, ma anche che egli, esaminata la possibilità che lo stesso si verifichi, decida ugualmente di agire anche a costo di provocare un evento criminoso. Siffatta consapevole e calcolata accettazione del rischio connesso alla condotta posta in essere si "approssima", in sede penale, a una vera e propria volizione del fatto. Per converso, nel caso in cui il soggetto si configuri mentalmente la possibilità dell'evento lesivo, ma confidi, in termini di ragionevole certezza nella sua concreta non verificazione, si sarà in presenza della "colpa cosciente o con previsione". Infatti, il giudice si trova costretto ad addentrarsi all'interno di complessi processi psicologici che si sviluppano nel mondo interiore del soggetto agente, senza che spesso ne sia visibile la traccia nella realtà esterna. Nella pratica, è perciò inevitabile, oltre l'esame delle circostanze che possono assumere un indice rivelatore della volontà colpevole, anche il ricorso a generali regole di esperienza.

Il dolo eventuale è di regola escluso nel caso di rischi lievi e ordinari, mentre sarà da affermare in presenza di rischi gravi e tipici di un reato doloso. Nel caso sottoposto all'attenzione del Tribunale di Pistoia, i giudici hanno ritenuto che il medico, pur essendo animato da intento terapeutico (ridurre la grave forma di obesità che affliggeva la piccola paziente), abbia coscientemente e volontariamente posto in essere una condotta intenzionalmente tesa a ledere l'integrità psicofisica della minore.

La somministrazione di farmaci *off-label* è assurta agli onori della cronaca anche nella nota vicenda giudiziaria che ha coinvolto la squadra di calcio della Juventus; nel corso del processo è stato accertato che altre sostanze, non comprese nella lista proibita, sarebbero state usate per scopi diversi da quelli terapeutici indicati nel foglietto illustrativo e autorizzati dal Ministero: fra queste, antidolorifici come il Voltaren e farmaci tipici dei malati cronici o gravi (cirrosi, ulcera, depressione, turbe cerebrali o neuroendocrine, cardiopatie, ischemie, etilismo, malnutrizione) come il Samyr, l'Orudis, il Neoton, l'Esafosfina, somministrati ad atleti sani per «modificarne le caratteristiche psicofisiche e biologiche e incrementarne surrettiziamente le prestazioni»¹⁰⁶.

La Corte di Appello di Torino aveva ritenuto che l'imputazione di concorso in frode sportiva si compone sostanzialmente di due parti: l'una relativa alle specialità medicinali non espressamente vietate e l'altra concernente sostanze proibite, tra le quali spicca la eritropoietina umana ricombinante; ciò premesso la Corte ha affermato che

non vi è dubbio che la condotta contestata, con riferimento alle specialità medicinali non espressamente vietate, venne posta in essere nei confronti dei giocatori della Juventus. Invero risulta ampiamente provato agli atti del processo che dal 1994 al 1998 la somministrazione dei farmaci in questione avvenne realmente e fu realizzata spesso con modalità *off-label*, ossia al di fuori del contesto autorizzativo individuato dal Ministero della Salute ovvero in forme non consentite; «Di conseguenza in relazione a tale aspetto dell'imputazione non può esservi spazio per una formula di proscioglimento diversa da quella derivante dalla impossibilità di applicare al caso di specie la normativa di cui alla Legge n. 401 del 1989»¹⁰⁷.

¹⁰⁵ Art. 43, c. 1 c.p.

¹⁰⁶ Benzi G., Ceci A. 20 maggio 2001. *Consulenza tecnica della Procura di Torino*, p. 169.

¹⁰⁷ Corte di Cassazione, sentenza del 29 marzo - 31 maggio 2007 n. 21324.

La Sentenza della Corte di Cassazione n. 21324 del 29 marzo – 31 maggio 2007 ha ritenuto che la condotta degli imputati integrasse il delitto di cui all'art. 1 della Legge n. 401 del 13 dicembre 1989 (Frode in competizione sportive).

5.19 IL DANNO E IL NESSO DI CAUSALITÀ NELLE PRESCRIZIONI *OFF-LABEL*

Una volta individuati i parametri generali per la definizione della colpa in caso di prescrizione *off-label*, occorre però tentare di circoscrivere quale evento lesivo a danno del paziente possa assumere rilevanza al fine di radicare concretamente la responsabilità del medico. In primo luogo, qualora non siano stati osservati i requisiti stabiliti dall'art. 3, c. 2 della Legge n. 94 dell'8 aprile 1998, il professionista potrebbe essere chiamato a rispondere per il pregiudizio derivato al paziente a seguito di una “**reazione avversa**” che, ai sensi del Decreto del 7 settembre 2017, è la «reazione nociva e non voluta conseguente non solo all'uso autorizzato del medicinale alle normali condizioni di impiego 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»¹⁰⁸, mentre la **reazione avversa deve considerarsi grave** quando «provoca la morte di un individuo, ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga l'ospedalizzazione, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa, comporta una anomalia congenita o un difetto alla nascita»¹⁰⁹.

La reazione deve essere direttamente riconducibile all'utilizzo di un farmaco fuori indicazione, e non riscontrabile invece in un trattamento autorizzato, ove questo sia disponibile. La valutazione regolatoria sul rapporto rischio-beneficio del trattamento deve, infatti, inevitabilmente reputarsi ancora incompleta e inidonea ad accertare l'incidenza statistica della reazione avversa e la sua effettiva rilevanza a fronte del beneficio curativo atteso.

In questo contesto, la scelta prescrittiva del medico non può invocare la copertura esimente che scaturisce dal giudizio ministeriale, e ciò può essere vero, a maggior ragione, qualora l'assenza dell'autorizzazione ministeriale non sia stata supplita e vicariata, per quanto possibile, da una seria attività di informazione del paziente, impossibilitato quindi a esprimere il proprio consenso rispetto a un rischio potenziale ancora privo di un'adeguata verifica medica e statistica. È evidente che in una simile circostanza l'evento lesivo riportato dal paziente dovrebbe reputarsi totalmente estraneo al rischio connesso alla terapia farmacologica considerata d'elezione in base alle risultanze regolatorie, e il danno conseguente deriverebbe quindi da una precisa scelta del medico, in capo al quale potrebbe essere pertanto ricondotta una specifica responsabilità civile, il cui livello di gravità dovrebbe essere modulato in funzione della gravità della patologia oggetto della cura, ovvero della disponibilità di cure autorizzate presumibilmente prive di un analogo rischio.

Occorre analizzare un ulteriore evento lesivo che, in caso di prescrizione *off-label*, può assumere rilevanza. Non vi può essere, infatti, un farmaco dotato di efficacia sempre e in relazione a qualsiasi paziente, giacché l'assunzione del medicinale dipende comunque da un giudizio probabilistico sul rapporto rischio-beneficio del trattamento che, in termini concreti, è sensibilmente influenzato dalle condizioni soggettive del paziente.

La situazione è però differente qualora oggetto della prescrizione sia un medicinale *off-label*, e proprio al fine di comprendere come si configuri una simile distinzione occorre richiamare quanto si è precedentemente esposto in merito alla natura contrattuale della responsabilità del medico, rafforzata in una fattispecie che assegna al professionista un dovere di informazione cui è condizionata la stessa legittimità della terapia intrapresa. Del resto, la responsabilità contrattuale è potenzialmente ravvisabile non soltanto in caso di violazione del principio dell'*alterum non laedere*, cioè quando il paziente destinatario della cura si trovi successivamente in una condizione peggiore rispetto a quella precedente l'avvio della terapia, ma anche quando non venga soddisfatta l'aspettativa di un miglioramento della propria situazione soggettiva. In questi casi, allora, è ipotizzabile che possa costituire un evento lesivo rilevante non solo una cura che abbia arrecato un

¹⁰⁸ Art. 1, lettera i) del Decreto del 7 settembre 2017 (< <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2017/11/02/256/sg/pdf> >).

¹⁰⁹ “Reazione avversa grave”, voce in *Glossario*, in Decreto legislativo n. 95 dell'8 aprile 2003 (< <http://www.camera.it/parlam/leggi/deleghe/03095dl.htm> >).

danno addizionale al paziente, ma anche una terapia farmacologica che, in costanza di stato patologico, non abbia determinato vantaggi realmente dimostrabili.

D'altra parte, è anche utile sottolineare che la connotazione contrattuale della responsabilità pone in capo al medico l'onere di provare sia che la prestazione resa implicava la soluzione di problematiche terapeutiche di particolare complessità, sia che non sussiste un difetto di diligenza propria, mentre incombe al paziente provare le modalità di esecuzione ritenute inidonee. Ne consegue che, in caso di prescrizioni *off-label*, il paziente che non sia progredito possa assolvere il proprio onere probatorio dimostrando il nesso causale con una condotta terapeutica da considerarsi presuntivamente inidonea per il fatto stesso di essere anomala, mentre il medico sarebbe esonerato da responsabilità soltanto qualora fosse in grado di provare che la criticità del caso clinico imponeva una cura fuori indicazione, e che pertanto la somministrazione di farmaci autorizzati non avrebbe arrecato un maggiore beneficio. In altri termini, il regime probatorio delineato dagli artt. 2050, 2236 e 2697 c.c., specificamente contestualizzato all'interno del quadro normativo previsto per la prescrizione dei medicinali fuori indicazione, impone al medico di dimostrare che il mancato conseguimento di un risultato curativo positivo non costituisce, di per sé, un evento lesivo della salute del paziente, essendo inoltre a suo carico l'obbligo di dimostrare la correttezza della scelta farmacologica adottata e la presumibile inefficacia di una terapia tradizionale in relazione al caso concreto.

Immediatamente connessa a una simile conclusione è un'ulteriore riflessione relativa al nesso di causalità tra la condotta atipica del medico e il danno subito dal paziente, potendosi ritenere applicabili a tale fattispecie, per analogia, i principi affermati dalla Suprema Corte in relazione alla categoria dei reati omissivi impropri nell'ambito dell'attività medico-chirurgica. In particolare, il nesso causale dovrebbe essere rilevabile quando, alla luce di un giudizio contro fattuale condotto sulla base di regole comunemente riconosciute, sia possibile accertare che l'evento lesivo non si sarebbe verificato, ovvero si sarebbe realizzato successivamente o con minore intensità, laddove il medico avesse prescritto una cura già autorizzata a livello regolatorio; una simile valutazione non dovrebbe essere condotta sulla base di meri rilievi statistici, ma in relazione alle circostanze di fatto deducibili per il caso concreto, idonee a confermare con alto o elevato grado di credibilità razionale o probabilità logica che la scelta della terapia *off-label* costituisce condizione necessaria per il verificarsi dell'evento lesivo, e suscettibili nel contempo di escludere ragionevolmente che una cura farmacologica tradizionale avrebbe potuto produrre un effetto più favorevole per la salute del paziente.

5.20 CENNI SULLA RESPONSABILITÀ ERARIALE PER PRESCRIZIONI DI MEDICINALI *OFF-LABEL*

Una visione complessiva del tema degli *off-label* deve necessariamente ricomprendere anche la trattazione dei profili di responsabilità erariale derivante da una prescrizione di tali farmaci non conforme alla normativa concernente l'erogabilità a carico del SSN.

La responsabilità erariale, come noto, è l'imputabilità di un danno sofferto da un Ente pubblico a un'azione od omissione da parte di un soggetto che agisce per conto dello stesso Ente in qualità di funzionario, dipendente o con altra qualifica; sulla materia, è doveroso segnalare la sentenza n. 706 del 18 ottobre 2018 della Corte dei Conti pugliese, che non è rimasta priva di eco mediatica. In tale pronuncia, i giudici contabili hanno infatti condannato al risarcimento del danno erariale un medico di base che aveva prescritto il farmaco Clasteon in maniera non conforme all'impiego autorizzato, ponendolo a carico del SSR pugliese, anziché lasciarlo a carico dei pazienti. Nella fattispecie, lamentava l'ASL danneggiata che il medico coinvolto nella vicenda «avrebbe aggirato le prescrizioni sui farmaci *off-label*, apponendo sulle ricette la c.d. “nota 42” [...] pur in assenza delle condizioni morbose previste dalla cennata disposizione ministeriale, a tenore della quale il farmaco rimane a carico del s.s.n. laddove il paziente soffra del morbo di Page»¹¹⁰, fatto che, secondo le indagini svolte dalla Procura, cagionava un danno erariale. In ragione di ciò la Corte, accogliendo la tesi della Pubblica Accusa, e nel rammentare che «ai sensi dell'art. 1, c. 4, Legge n. 648 del 23 dicembre 1996 la condizione legittimante l'esonero del paziente dal pagamento di farmaci impiegati al di fuori dal loro normale utilizzo è la loro inclusione in un determinato elenco predisposto e aggiornato dall'AIFA» e che il Medico ha “l'obbligo di verificare la corrispondenza tra la

¹¹⁰ Corte dei Conti, sez. giurisdizionale, sentenza della Regione Puglia del 18 ottobre 2018 n. 706.

diagnosi e le limitazioni prescrittive emanate dall'AIFA, eventualmente modificando la prescrizione o non prescrivendo i farmaci la cui scelta e/o posologia contraddica siffatte indicazioni di appropriatezza prescrittiva»¹¹¹, ha, pertanto, condannato il medico coinvolto.

¹¹¹ *Ibidem.*

Capitolo Sesto

La Farmacovigilanza dei medicinali per uso umano. Il ruolo del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

Ilenia Bocchi - Valentina Calderazzo - Silvia Romano - Stefano Bonato - Francesco De Tomasi

6.1 VALUTAZIONE DEL PROFILO DI SICUREZZA DEL MEDICINALE E IMPORTANZA CRESCENTE DELLA FARMACOVIGILANZA

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce la farmacovigilanza come «la scienza e le attività connesse all'identificazione, alla valutazione, alla comprensione e alla prevenzione degli effetti avversi o di altri problemi connessi all'utilizzo dei farmaci»¹. Tali caratteristiche pongono la farmacovigilanza in una posizione di centralità nelle dinamiche dell'industria farmaceutica: il patrimonio di conoscenze maturate durante gli anni di sviluppo preclinico e clinico del farmaco, le responsabilità di natura etica e legale, le indubbie ricadute di carattere commerciale, rendono, infatti, imprescindibile in ogni azienda farmaceutica la presenza di un sistema di farmacovigilanza in grado di rispondere alle varie evenienze in termini di sicurezza d'impiego². In tal senso, per rendere produttivo un sistema di farmacovigilanza aziendale, è essenziale una comunicazione efficace e continua tra le Autorità Regolatorie e la Comunità Scientifica in modo da allineare ogni attore coinvolto in relazione ai diversi ruoli e responsabilità.

L'impatto della farmacovigilanza nelle scelte strategiche di un'azienda farmaceutica può avere un ruolo determinante nel successo o nel fallimento di un nuovo farmaco. Basti pensare a quanto possano contare, soprattutto sulle eventuali ricadute economiche di un progetto in via di definizione, aspetti quali l'identificazione precoce delle aree di rischio (insieme alle aree di potenziale sviluppo clinico), la valutazione e la corretta comprensione del profilo di sicurezza, l'attivazione di un piano di minimizzazione dei rischi, connessi con l'impiego dei farmaci³. Infatti, la funzione di *Risk Management* insieme alla Farmacovigilanza consentono di assicurare il sistema di gestione del rischio, permettendo di identificare, caratterizzare e monitorare il profilo rischio-beneficio, amplificando al massimo l'aspetto della prevenzione, sempre più enfatizzato e richiesto dalle Autorità Regolatorie dell'Unione Europea e d'oltreoceano.

¹ World Health Organization. 2002. *The Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of Medicinal Products*, p. 7 (< <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/> >).

² Cfr., Formenti E., Peru M., Magro L. 2014. "Il Monitor Facilitatore: ruolo attivo nella clinical governance e nella creazione di una cultura di farmacovigilanza, intesa come strumento per la tutela della salute pubblica e strategia di razionalizzazione della spesa ospedaliera". *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione*, 6 (1): pp. 23-56 (< http://www.se-fap.it/web/upload/GIFF1_2014_23_56.pdf >, p. 27).

³ Durante la progettazione di un farmaco, se una problematica di farmacovigilanza non è individuata precocemente, o viene identificata nella fase post-registrativa, e coinvolge un numero elevato di pazienti, può addirittura condizionare il futuro dell'azienda farmaceutica coinvolta, compromettendone l'immagine, ed esponendola a ripercussioni di natura economica. Esempi in tal senso sono i casi della Cerivastatina, in rapporto a episodi di rhabdmiolisi, o del Rofecoxib, in rapporto all'insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori. In questi due casi non solo il farmaco è stato ritirato (in modo volontario) dal commercio, ma la crisi che ne è derivata ha avuto conseguenze, a più livelli, che hanno coinvolto le aziende interessate in campo internazionale (cfr., Benjamin Blass. 2015 *Basic Principles of Drug Discovery and Development*, Elsevier, Philadelphia, p. 11; Decision Resources Inc (a cura di) 2008. *The SAGE Handbook of Healthcare*, Londra, p. 387).

L'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) di un prodotto medicinale significa possedere un profilo beneficio-rischio accettabile secondo le indicazioni e le condizioni specificate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e in pieno accordo con il *Risk Management Plan* (RMP) e sulla base delle informazioni disponibili al momento dell'autorizzazione stessa.

La farmacovigilanza svolge, inoltre, un ruolo molto importante anche nella fase successiva alla commercializzazione di un farmaco poiché, avendo a disposizione numerosi campioni di popolazione che possono essere osservati per tempi quantitativamente maggiori, può indagare sui possibili effetti ancora sconosciuti del prodotto farmaceutico appena immesso sul mercato. Infatti, in fase di progettazione, la necessità di dover scegliere un campione di dimensioni limitate, l'impossibilità di introdurre fattori confondenti ai fini dell'analisi, come malattie o farmaci concomitanti, non sempre consentono di evidenziare reazioni avverse (*Adverse Drug Reactions* - ADR) rare o inattese di un farmaco prima dell'immissione sul mercato.

Per ottenere una probabilità ragionevolmente affidabile (almeno del 95%) di rilevare una reazione avversa la cui frequenza sia di 1: 10.000, è stato calcolato che occorre esporre all'incirca 30.000 pazienti (la cosiddetta "regola del 3"), e intorno a 45.000 soggetti per una probabilità superiore al 99%. Se, arbitrariamente, si ipotizza che siano necessarie almeno tre segnalazioni di una stessa reazione avversa perché possa scattare un segnale d'allarme, si intuisce facilmente come sia necessario esporre al farmaco un numero di pazienti elevato, da 90.000 a 135.000. Ogni nuova informazione sui benefici e sui rischi di un prodotto medicinale, dev'essere sempre attentamente valutata e inserita in un processo continuo. Quest'ultimo sarà finalizzato all'identificazione dei potenziali rischi per la salvaguardia della salute pubblica, assicurando sia l'adozione di appropriate azioni preventive o correttive precedentemente pianificate, sia la minimizzazione o l'eliminazione dei rischi per i pazienti.

6.2 LA VIGILANZA DURANTE LA SPERIMENTAZIONE CLINICA

La sicurezza è un aspetto che viene tenuto in considerazione durante tutto il ciclo di vita di un farmaco. Prima di diventare disponibile sul mercato, un nuovo farmaco viene sottoposto a un lungo processo di studio, che dura generalmente una decina di anni, distinto in una fase pre-clinica, che comprende una fase di sviluppo sulla molecola e gli studi *in vitro* e *in vivo*, e in una fase clinica sull'uomo⁴.

Negli studi di fase preclinica si valutano: tossicità acuta, danni d'organo, effetto dose-dipendenza, metabolismo, cinetica, carcinogenicità, mutagenicità e teratogenicità.

La sperimentazione clinica sull'uomo si divide a sua volta in quattro fasi⁵. La fase I, in cui si raccolgono dati preliminari, si svolge su volontari sani o pazienti con particolari patologie (per esempio, quelli sottoposti a chemioterapia), il cui numero è generalmente tra 100-200 soggetti. La fase II prevede il coinvolgimento di soggetti affetti da una patologia specifica, in numero maggiore rispetto alla fase precedente che può variare da 100 a 600, al fine di valutare la sicurezza del farmaco attraverso informazioni specifiche sul dosaggio (*Dose finding* e *Proof of Concept*).

Nella fase III, in cui viene valutata la sicurezza a breve termine (secondo i criteri forniti dalla stessa fase III) e l'efficacia, il numero dei soggetti coinvolti aumenta considerevolmente da diverse centinaia a diverse migliaia (2000-4000 soggetti)⁶. Al termine della fase III, il futuro titolare di AIC può inviare alle Autorità dei Paesi nei quali intende commercializzare il farmaco il dossier di registrazione, che include tutte le informazioni sul nuovo prodotto medicinale.

In casi estremi, per facilitare l'accesso dei pazienti ai medicinali destinati a esigenze mediche ancora insoddisfatte, è possibile richiedere, in fase di registrazione, la valutazione accelerata o l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, ovvero strumenti per i farmaci innovativi, destinati a combattere malattie per cui non sono presenti trattamenti alternativi disponibili o a offrire ai pazienti un grande vantaggio terapeutico rispetto alle cure esistenti. L'*assessment* accelerato dell'EMA consente una valutazione più rapida da parte dei Comitati scientifici dell'Agenzia sui farmaci idonei all'immissione in

⁴ Cfr., i §§ 1.3, 1.4 e 1.5 di questo libro.

⁵ Cfr., il § 1.6 di questo libro.

⁶ Cfr., il § 1.7 di questo libro.

commercio, consentendo al Comitato per i Medicinali per Uso umano (CHMP) di rilasciare il proprio parere entro 150 giorni dall'inizio della procedura di richiesta (rispetto a 210 giorni delle procedure non accelerate)⁷.

L'AIC condizionata consente, dunque, la rapida approvazione di un farmaco sulla base di dati clinici meno completi rispetto a quanto normalmente richiesto, se il medicinale è destinato a un bisogno medico non soddisfatto, a una malattia gravemente invalidante o pericolosa per la vita, a una malattia rara o all'uso in situazioni di emergenza in risposta a una minaccia per la salute pubblica. Sebbene meno completi, i dati disponibili devono tuttavia dimostrare che i benefici del medicinale siano superiori ai suoi rischi e il richiedente dovrà essere in grado di fornire i dati clinici completi dopo l'autorizzazione entro un termine concordato con il CHMP.

Nella fase IV, o post-registrativa, si continua a valutare la sicurezza del farmaco una volta messo sul mercato e utilizzato da una più ampia gamma di popolazione. Infatti, nelle fasi cliniche I, II e III, i soggetti vengono selezionati seguendo precisi criteri di inclusione ed esclusione, basati su specifici protocolli di studio approvati dall'Autorità e dal comitato etico. Per questo motivo, la fase IV è di fondamentale importanza, perché permette di continuare a valutare il farmaco, nelle sue normali condizioni di impiego, su una popolazione di pazienti molto più estesa; in tal modo è possibile identificare ADR che possono verificarsi con una frequenza molto bassa, non osservate precedentemente.

La normativa sulla quale si basa la sperimentazione clinica interventistica a livello europeo è la Direttiva n. 20 del 4 aprile 2001⁸, recepita a livello nazionale con il Decreto Legislativo del 24 giugno 2003, n. 211⁹. Per sperimentazione clinica interventistica si intende qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, e/o a individuare qualsiasi ADR a uno o più medicinali sperimentali, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e/o l'efficacia.

In linea con la normativa, si registrano tutti gli eventi avversi osservati durante la sperimentazione. L'Evento Avverso (*Adverse Event* - AE) si definisce come qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un paziente o in un soggetto coinvolto in una sperimentazione clinica cui è stato somministrato un medicinale, e che non necessariamente ha un rapporto causale con questo trattamento. Lo sperimentatore notifica immediatamente al promotore della sperimentazione o sponsor, qualsiasi Evento Avverso Serio (*Serious Adverse Event* - SAE), ad eccezione di quelli identificati nel protocollo o nel dossier come non soggetti a obbligo di notifica immediata per lo sperimentatore (*Significant event*). Un evento avverso deve essere considerato serio quando:

- 1) Provoca la morte;
- 2) Mette in pericolo la vita del paziente;
- 3) Provoca o prolunga la sua ospedalizzazione;
- 4) Causa un certo grado d'invalidità permanente o significativa;
- 5) Comporta anomalie congenite o difetti alla nascita nella prole di pazienti trattati;
- 6) Viene considerato "importante dal punto di vista medico"¹⁰.

Alla notifica immediata, seguono dettagliate relazioni scritte. Gli eventi avversi e/o i risultati di analisi

⁷ Cfr., Capitolo 2 di questo libro.

⁸ Cfr., Direttiva n. 20 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della Buona Pratica Clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali a uso umano (< https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_it.pdf >).

⁹ Cfr., Decreto Legislativo n. 211 del 24 giugno 2003, "Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico" (< http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2003-08-09&atto.codiceRedazionale=003G0229&elenco30giorni=false >).

¹⁰ Cfr., *Good pharmacovigilance Practices*, in < <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices> >.

anomali, che il protocollo reputa critici ai fini della valutazione della sicurezza, sono notificati dallo sperimentatore al promotore della sperimentazione in conformità alle procedure e ai tempi definiti nel protocollo. In caso di decesso di un soggetto, lo sperimentatore ne dà comunicazione al promotore della sperimentazione e al Comitato Etico, fornendo ogni informazione aggiuntiva richiesta.

Il promotore della sperimentazione, o lo sponsor, deve provvedere alla registrazione dettagliata di tutti gli eventi avversi notificatigli dallo sperimentatore. Un evento avverso correlato, serio e inatteso (*Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions – SUSAR*), associato a un farmaco sperimentale, che si verifichi nello studio in questione o in un altro studio condotto dallo stesso promotore sia in Europa, sia al di fuori di essa (Paesi terzi), deve essere notificato con procedura d'urgenza. Un evento avverso si definisce inatteso quando la sua natura o la sua intensità non corrisponde alle informazioni esistenti sul prodotto (*Reference Safety Information – RSI* - incluso nell'*Investigator's Brochure-IB*).

Il promotore o sponsor deve segnalare tutte le SUSAR all'Autorità e ai Comitati Etici interessati entro sette giorni di calendario in caso di reazioni fatali o che mettano in pericolo la vita, mentre tutte le altre SUSAR entro 15 giorni di calendario. La trasmissione delle SUSAR deve avvenire in formato elettronico attraverso l'*Eudragilance Clinical Trial Module (EVCTM)*, il modulo del database europeo Eudragilance per gli studi clinici. Il promotore o sponsor deve, inoltre, tenere aggiornati gli sperimentatori di tutte le informazioni riguardanti le SUSAR che potrebbero pregiudicare la salute dei soggetti, notificando periodicamente agli sperimentatori tutti gli eventi avversi registrati nel periodo di riferimento.

Una volta all'anno e per tutta la durata della sperimentazione clinica, il promotore della sperimentazione o lo sponsor fornisce all'Autorità e ai Comitati Etici coinvolti un elenco di tutte le SUSAR osservate nell'intero periodo e una relazione sulla sicurezza delle persone sottoposte alla sperimentazione clinica. Tale documento prende il nome di *Development Safety Update Report (DSUR)*¹¹.

Il 27 maggio 2014 è stato pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea il Regolamento n. 536 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014¹² sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, che abroga la Direttiva n. 20 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 4 Aprile 2001¹³. Il nuovo regolamento europeo, come tale diventerà subito applicativo in tutti gli Stati membri senza la necessità di un recepimento a livello di ogni singolo stato ed entrerà verosimilmente in vigore nel 2020.

La sperimentazione clinica non interventistica o osservazionale include gli studi nei quali i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione al commercio. L'assegnazione del paziente a una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo dal protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio. Ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio, e per l'analisi dei dati raccolti sono utilizzati metodi epidemiologici.

Secondo quanto descritto nelle "Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci", pubblicate con la Determinazione AIFA del 20 marzo 2008¹⁴, e coerentemente con quanto previsto dal Decreto Legislativo 211 del 24 giugno 2003, per poter essere considerato osservazionale, uno studio deve soddisfare le seguenti condizioni:

- 1) Il farmaco dev'essere prescritto nelle indicazioni d'impiego autorizzate all'immissione in commercio;
- 2) La prescrizione del farmaco in esame dev'essere parte della normale pratica clinica;
- 3) La decisione di prescrivere il farmaco al singolo soggetto dev'essere del tutto indipendente da quella di includere il soggetto stesso nello studio;
- 4) Le procedure diagnostiche e valutative devono corrispondere alla pratica clinica corrente.

¹¹ Cfr., *ICH guideline E2F on Development Safety Update Report (DSUR)*, in < <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/development-safety-update-report.html> >.

¹² Cfr., Regolamento n. 536 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=IT> >).

¹³ Cfr., Direttiva n. 20 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 4 Aprile 2001 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0020&from=HR> >).

¹⁴ Cfr., Determinazione AIFA del 20 marzo 2008, *Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci* (< <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2008/03/31/08A02109/sg> >).

Negli studi osservazionali, le ADR devono essere segnalate analogamente a quanto previsto dalle norme in vigore per le segnalazioni spontanee. In altre parole, contrariamente a quanto avviene negli studi clinici interventistici, vanno segnalate solo le reazioni avverse da farmaci.

Un'ulteriore categoria di studi post-registrativi, sia interventistici che non interventistici, focalizzati sulla farmacovigilanza, sono gli studi sulla sicurezza dei medicinali dopo l'AIC, i cosiddetti *Post Authorisation Safety Study* (PASS). Un PASS è uno studio condotto con lo scopo di ottenere ulteriori informazioni sulla sicurezza di un medicinale o di valutare l'efficacia delle misure di gestione del rischio¹⁵. I PASS non interventistici possono essere iniziati, gestiti o finanziati da un titolare di AIC volontariamente o in seguito a una richiesta dell'Autorità europea competente. Successivamente alla valutazione dei risultati di uno studio PASS, il PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) può raccomandare una variazione, una sospensione o la revoca di un'AIC. Sarà poi il *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human* (CMDh) che, in ultima analisi, fornirà al titolare di AIC la sua opinione e la posizione accordata.

6.3 LA NORMATIVA DI FARMACOVIGILANZA EUROPEA E ITALIANA

La normativa europea in materia di farmacovigilanza è stata rivoluzionata con l'adozione del Regolamento n. 1235 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010¹⁶ e della Direttiva n. 84 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010¹⁷ e con la pubblicazione delle *Good Pharmacovigilance Practices* (GVP). In particolare, il 2 luglio 2012 è entrato in vigore il Regolamento (UE) 1235/2010, che modifica il Regolamento CE 726/2004 e che si applica ai medicinali autorizzati tramite procedura centralizzata. Il 21 luglio 2012 è entrato in vigore quanto previsto dalla Direttiva 2010/84/UE, che modifica la Direttiva 2001/83/CE, che si applica ai medicinali autorizzati tramite procedura nazionale o di mutuo riconoscimento o decentrata. La Direttiva 2001/83/CE è stata recepita a livello nazionale dal Decreto del Ministero della Salute 30 aprile 2015¹⁸.

Le GVP definiscono una serie di misure elaborate per facilitare le attività della farmacovigilanza nell'Unione Europea, in quanto si applicano ai titolari dell'AIC, all'Agenzia e alle Autorità degli Stati membri nell'Unione Europea e coprono sia medicinali autorizzati a livello centrale che a livello nazionale.

Quanto contenuto nelle GVP mira a coprire i principali processi di farmacovigilanza e a formulare considerazioni specifiche sui prodotti o su una specifica popolazione. Ognuno dei moduli pubblicati è in accordo con la normativa sulla farmacovigilanza del 2010, in quanto è stato elaborato da un team composto da esperti dell'Agenzia e degli Stati membri.

L'attuale normativa europea mira a garantire maggiore trasparenza, rapidità ed efficacia della circolazione delle informazioni sulle reazioni avverse da farmaco, a stabilire ruoli e responsabilità di tutte le parti coinvolte e a promuovere e proteggere ulteriormente la salute pubblica, sia riducendo la numerosità e la gravità delle ADR ai farmaci, che migliorando l'impiego dei medicinali.

I cambiamenti introdotti mirano pertanto a:

- rafforzare i sistemi di farmacovigilanza dell'Agenzia, degli Stati membri e dei titolari dell'AIC;
- razionalizzare le attività tra gli Stati membri, evitando duplicazioni;
- accrescere il coinvolgimento dei segnalatori (pazienti e operatori sanitari);

¹⁵ Cfr., art. 1, punto 14 della Direttiva n. 83 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=IT> >), modificata con l'art. 1 della Direttiva n. 84 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010 (< <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2010L0084:20110120:IT:PDF> >).

¹⁶ Cfr., Regolamento n. 1235 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010 (< https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_it.pdf >).

¹⁷ Cfr., Direttiva 2010/84/UE del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010 (< <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2010L0084:20110120:IT:PDF> >).

¹⁸ Cfr., Decreto Ministeriale del 30 Aprile 2015 (< http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2015-06-23&atto.codiceRedazionale=15A04666&elenco30giorni=false >).

- migliorare il flusso di comunicazione tra le parti;
- aumentare la trasparenza.

In primo luogo, la definizione di reazione avversa viene modificata: il titolare di AIC dovrà registrare non più solo gli effetti nocivi e non voluti conseguenti all'uso di un medicinale utilizzato conformemente alle condizioni contenute nell'autorizzazione all'AIC, ma anche quelli derivanti dall'uso al di fuori di tali condizioni (per esempio, uso *off-label*, sovradosaggio, errori terapeutici, abuso), nonché le reazioni avverse associate all'esposizione al medicinale per motivi professionali.

In tutti i Paesi dell'UE i pazienti sono incoraggiati a segnalare direttamente le sospette reazioni avverse. In Italia, questa modalità è già applicabile dal 2003 mediante modulo cartaceo (Decreto Ministeriale 12 dicembre 2003)¹⁹ e, dal 24 febbraio 2017, anche via web sul sito < <https://vigifarmaco.it/> >.

La banca dati Eudravigilance, in cui vengono raccolte le segnalazioni di sospette reazioni avverse provenienti da tutti gli Stati membri europei, viene ulteriormente rafforzata diventando la principale fonte di informazioni di farmacovigilanza. I titolari di AIC, le Autorità degli Stati membri e l'Agenzia devono monitorare i dati contenuti nella banca dati Eudravigilance per valutare sia nuovi rischi che aggiornamenti di reazioni note e, quindi, effettuare l'analisi del segnale e del rapporto beneficio/rischio dei medicinali per cui possiedono la titolarità.

La metodologia per l'identificazione, la convalida e la conferma del segnale è stata definita nel Regolamento di Esecuzione n. 520 del 19 giugno 2012²⁰, relativo allo svolgimento delle attività di farmacovigilanza previste dal Regolamento n. 726 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004²¹ e dalla Direttiva n. 83 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001²².

La normativa europea e nazionale, improntata a una maggiore trasparenza e al miglioramento della comunicazione tra le parti, segnalatori compresi, prevede che siano resi pubblicamente disponibili, attraverso il portale web dell'Agenzia:

- 1) i rapporti di valutazione pubblici, unitamente a una loro sintesi;
- 2) i Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto e Fogli Illustrativi (FI);
- 3) i riassunti dei piani di gestione del rischio;
- 4) l'elenco dei medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale²³.

I medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale includono prodotti che contengono sostanze attive non presenti nei medicinali autorizzati in Europa a partire dal primo gennaio 2011, i biologici e biosimilari, i prodotti la cui autorizzazione è subordinata a particolari condizioni o autorizzati in circostanze

¹⁹ Decreto del 12 dicembre 2003, "Nuovo modello di segnalazione di reazione avversa a farmaci e vaccini" (< <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2004/02/13/04A01309/sg> >).

²⁰ Regolamento di Esecuzione (UE) n. 520 della Commissione del 19 giugno 2012 relativo allo svolgimento delle attività di farmacovigilanza previste dal Regolamento (CE) n. 726 del Parlamento europeo e del Consiglio e dalla Direttiva n. 83 del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012R0520&from=FR> >).

²¹ Regolamento n. 726 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0726&from=IT> >).

²² Cfr., Direttiva n. 83 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/ALL/?uri=celex%3A32001L0083> >).

²³ L'Unione europea (UE) ha introdotto una nuova procedura per contrassegnare i medicinali che sono sottoposti ad un attento monitoraggio da parte delle autorità competenti. Questi sono definiti "medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale". medicinali per uso umano (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/ALL/?uri=celex%3A32001L0083> >).

²³ L'Unione Europea (UE) ha introdotto una nuova procedura per contrassegnare i medicinali che sono sottoposti a un attento monitoraggio da parte delle autorità competenti. Questi sono definiti "medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale". Tali medicinali restano soggetti a monitoraggio addizionale per un periodo di cinque anni o fino a quando non sono state osservate le condizioni che hanno portato a richiedere il monitoraggio addizionale (cfr., EMA. 25 aprile 2013. *Medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale* in < <http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Medicinali%20sottoposti%20a%20monitoraggio%20addizionale%20-%20Approfondimenti%20EMA.pdf> >; Regolamento (UE) n. 1027 del 25 ottobre 2012 che modifica il regolamento (CE) n. 726/2004 per quanto riguarda la farmacovigilanza; Regolamento di esecuzione (UE) n. 198 del 7 marzo 2013 relativo alla selezione di un simbolo che identifichi i medicinali per uso umano sottoposti a monitoraggio supplementare).

eccezionali e quelli soggetti a studi sulla sicurezza (PASS) dopo la concessione dell'AIC. Il monitoraggio addizionale è, del resto, una procedura introdotta dall'UE per contrassegnare i medicinali che sono oggetto di un rigoroso e specifico controllo.

I medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale sono facilmente identificabili in quanto recano la dicitura “Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale”, preceduta da un simbolo nero (triangolo nero rovesciato) nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglietto Illustrativo.

Il sistema di farmacovigilanza, così come previsto dalla legislazione europea e nazionale, e il suo funzionamento, sono piuttosto complessi, tanto da rendere necessaria una congrua dotazione di personale competente, qualificato e addestrato, come specificato anche nel Regolamento di Esecuzione n. 520 del 19 giugno 2012, sia presso l'Agenzia, che gli Stati membri e i titolari di AIC.

A tale scopo è stato istituito all'interno dell'EMA il “Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza” (PRAC), a cui partecipano:

- tutti gli Stati membri mediante un rappresentante;
- *scientific experts*;
- i rappresentanti dei pazienti e degli operatori sanitari.

Il PRAC, grazie anche al supporto dell'Agenzia, è responsabile di monitorare costantemente la sicurezza dei medicinali e fornisce raccomandazioni al Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP*) e al Gruppo di Coordinamento (*Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human - CMDh*) su qualsiasi situazione emergente in farmacovigilanza e in relazione ai sistemi di gestione dei rischi monitorandone l'efficacia. Spetta poi all'Agenzia e alle Autorità degli Stati membri accogliere le raccomandazioni e le opinioni degli organi competenti e renderle, pertanto, attuative.

6.4 IL SISTEMA DI QUALITÀ IN FARMACOVIGILANZA

La qualità di un sistema di farmacovigilanza, secondo quanto riportato nel modulo I della GVP, «può essere definita come tutte le caratteristiche del sistema che sono dedicate a produrre risultati pertinenti agli obiettivi della farmacovigilanza in accordo a una stima delle probabilità»²⁴. Per misurare se il grado di qualità richiesto è stato raggiunto, è necessario predefinire dei requisiti di qualità, ossia quelle caratteristiche di un Sistema di Qualità che hanno il fine ultimo di produrre il risultato desiderato o un obiettivo di qualità.

Il Sistema di Qualità è costituito dall'insieme delle risorse di cui un'azienda dispone e delle attività che mette in atto allo scopo di garantire il raggiungimento di quanto prefissato. Materiali, progetti, processi e comportamenti concorrono, infatti, a mantenere un determinato livello di qualità. Tutti gli elementi, i requisiti e le disposizioni adottati per il Sistema di Qualità sono descritti in modo sistematico e ordinato in forma di regole e procedure scritte in documenti come i Piani di Qualità, i Manuali di Qualità e le Registre di Qualità.

La base fondamentale di un Sistema di Qualità è costituita dalle procedure, *Standard Operating Procedures* (SOPs). Esse sono una serie di istruzioni elaborate da un'organizzazione per supportare i lavoratori per lo svolgimento delle attività di routine. Le SOPs mirano a raggiungere efficienza, qualità e uniformità delle prestazioni, riducendo la comunicazione e la mancata osservanza delle norme del settore. Oltre alle SOPs, sono elementi del Sistema Procedurale le *Policies*, le *Working Instructions* (WIs) e i *Controlled Documents*.

Il sistema di qualità, performance ed efficacia del sistema di farmacovigilanza devono essere monitorate periodicamente, utilizzando necessariamente specifici metodi e strumenti. Tra questi, i più ampiamente impiegati e diffusi sono gli Indicatori chiave di prestazione o *Key Performance Indicators* (KPIs). I KPIs consentono di misurare la qualità in modo sistematico e attendibile, in modo univoco e senza giudizi esterni. Il controllo e la revisione delle attività portate a termine in accordo a predefiniti requisiti

²⁴ European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies, 2012. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module I - Pharmacovigilance systems and their quality systems*, p. 5 (< https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-i-pharmacovigilance-systems-their-quality-systems_en.pdf >).

aziendali o normativi, avviene tramite lo svolgimento di audit interni. La GVP modulo IV descrive l'audit come «un insieme di attività sistematiche, disciplinate, indipendenti e documentate volte alla verifica della qualità del Sistema di Farmacovigilanza, attraverso misure o valutazioni delle prove di appropriatezza ed efficienza delle operazioni»²⁵. Mediante l'audit e la sua fase preparatoria si rivedono in modo critico i processi della funzione, la comprensione e l'adesione alle norme di legge e ai requisiti regolatori, identificando le aree di miglioramento.

Come dettagliato nella GVP modulo III, la verifica dell'osservanza delle disposizioni relativamente alle attività di farmacovigilanza avviene mediante la conduzione di ispezioni ai locali e ai documenti dei titolari di AIC da parte dell'Agenzia e degli Stati membri. Le ispezioni di Farmacovigilanza assicurano l'osservanza delle disposizioni del titolo IX della Direttiva 2001/83/EC al fine di:

- Valutare se il titolare di AIC abbia a disposizione personale, sistemi e strutture sufficienti per ottemperare ai propri obblighi di farmacovigilanza;
- Identificare le deviazioni che possono causare un rischio per la salute pubblica;
- Impiegare i risultati dell'ispezione (report ispettivi, deviazioni) come base per azioni decisive, se necessarie.

6.5 IL SISTEMA DI FARMACOVIGILANZA ITALIANO

Il sistema italiano di farmacovigilanza è stato in origine disciplinato dal Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006²⁶ e in seguito affinato dal Decreto del Ministero della Salute del 30 aprile 2015²⁷, in cui si legge che il sistema italiano di farmacovigilanza è «un sistema di controllo e di segnalazione usato dal titolare dell'AIC e dagli Stati membri per svolgere le funzioni e assolvere le responsabilità individuate nella normativa, volto a monitorare la sicurezza dei medicinali autorizzati e a rilevare eventuali cambiamenti del loro rapporto rischio/beneficio»²⁸. Esso fa capo all'AIFA per lo svolgimento delle funzioni di farmacovigilanza a livello nazionale e per la partecipazione alle annesse attività dell'Unione Europea.

Il sistema nazionale di farmacovigilanza è utilizzato per raccogliere informazioni sui rischi dei medicinali in relazione alla salute dei pazienti o alla salute pubblica. Le informazioni si riferiscono in particolare alle reazioni avverse nell'uomo, derivanti sia dall'utilizzo del medicinale, conformemente alle condizioni contenute nell'AIC, sia dall'uso al di fuori delle condizioni di autorizzazione in questione, nonché alle reazioni avverse associate all'esposizione per motivi professionali.

L'AIFA, attraverso il sistema nazionale di farmacovigilanza, 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.

Le Regioni collaborano con l'AIFA nell'attività di farmacovigilanza, nella realizzazione dei programmi di farmacovigilanza attiva e nel fornire elementi di conoscenza e valutazione a integrazione dei dati che pervengono all'AIFA. Le Regioni provvedono, nell'ambito delle proprie competenze, alla diffusione delle informazioni al personale sanitario e alla formazione degli operatori nel campo della farmacovigilanza, sviluppando azioni mirate al monitoraggio della sicurezza dei medicinali, ivi compresi quelli di origine biologica. Inoltre, collaborano a fornire i dati sui consumi dei medicinali mediante programmi di monitoraggio sulle prescrizioni dei medicinali a livello regionale.

Per espletare le proprie attività, le Regioni si possono avvalere anche di appositi Centri Regionali di

²⁵ European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies, 2015. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IV - Pharmacovigilance audits* p. 5 (< https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-iv-pharmacovigilance-audits-rev-1_en.pdf >).

²⁶ Cfr., Decreto Legislativo del 24 aprile 2006, n. 219, "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa a un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE" (< <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2006/06/21/006G0237/sg> >).

²⁷ Cfr., Decreto del Ministero della Salute del 30 aprile 2015 (< http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2015-06-23&atto.codiceRedazionale=15A04666&elenco30giorni=false >).

²⁸ Art. 1, c. 2, punto e) del Decreto del Ministero della Salute del 30 aprile 2015.

farmacovigilanza, che ormai hanno raggiunto una diffusione capillare in tutta Italia. Nell'ambito delle singole Regioni si inseriscono le Autorità Sanitarie Locali, quali Aziende Ospedaliere (AO), Aziende Sanitarie Locali (ASL), Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), che, per la farmacovigilanza italiana, ricevono le segnalazioni di reazione avversa e le inseriscono nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Si occupano, inoltre, di contattare il segnalatore per le attività di *follow-up* delle reazioni avverse che ricevono direttamente.

6.6 LA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA

Le segnalazioni spontanee di reazioni avverse a farmaci sono raccolte mediante la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), attiva dal novembre del 2001 e gestita da AIFA. Questo sistema informatico ha creato un network tra l'AIFA, le diciannove Regioni e le due Province autonome, le ASL, gli ospedali, gli IRCCS e le industrie farmaceutiche. Attraverso tale network, vengono rese disponibili all'AIFA le segnalazioni di sospetta reazione avversa osservate sul territorio nazionale che provengono dagli operatori sanitari e dai cittadini.

Per la segnalazione degli effetti tossici e secondari, conseguenti o comunque correlabili all'impiego di farmaci, tutti i medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare, tempestivamente, e comunque entro due giorni, tutte le sospette reazioni avverse di cui vengano a conoscenza nell'ambito della propria attività tramite l'apposita scheda (Scheda unica per la segnalazione di sospetta reazione avversa), al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza (ASL/AO/IRCCS). Le tempistiche di segnalazione scendono a 36 ore per le sospette reazioni avverse di medicinali di origine biologica.

Ogni responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza del segnalatore effettua l'inserimento delle segnalazioni nella rete. Il Decreto Ministeriale del 12 dicembre 2003²⁹ ha istituito, tramite la scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa, una modalità unica e semplificata per segnalare le reazioni avverse sia da farmaci che da vaccini. Nel febbraio 2017, AIFA, con l'obiettivo di semplificare ulteriormente e facilitare la segnalazione da parte degli operatori sanitari e dei cittadini, ha reso disponibile anche il sito web < www.vigifarmaco.it >.

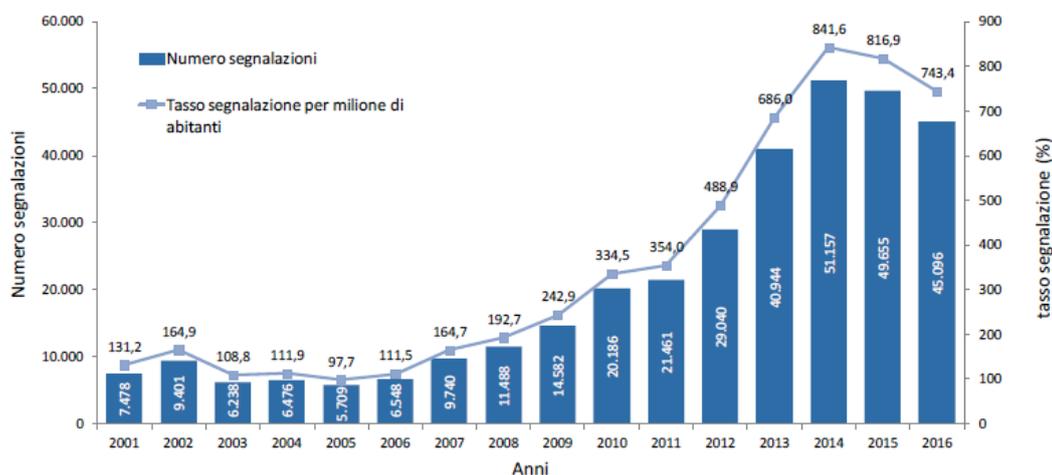


Figura 1 - Distribuzione annuale del numero e tasso di segnalazione di reazioni avverse per milione di abitanti (2001-2016)

Ogni responsabile di farmacovigilanza dell'azienda farmaceutica ha accesso alla RNF e alle informazioni sui prodotti medicinali per i quali rappresenta il titolare di AIC. La RNF è in collegamento operativo con il network europeo Eudravigilance, che raccoglie in un database europeo i dati forniti dagli Stati membri inclusi quelli italiani.

Dal 22 novembre 2017 sono entrate in vigore le nuove disposizioni per le aziende titolari di AIC

²⁹ Cfr., Decreto del 12 dicembre 2003, "Nuovo modello di segnalazione di reazione avversa a farmaci e vaccini".

relativamente al “*simplified electronic reporting*” delle sospette reazioni avverse. La raccolta di queste ultime viene centralizzata in Eudravigilance che, per le aziende titolari di AIC, rappresenterà l'unico destinatario e il “*central repository*” per la compliance degli obblighi regolatori in Europa. Pertanto, i titolari di AIC non sono più tenuti a inviare le segnalazioni di sospette reazioni avverse alle Autorità nazionali competenti o ai responsabili di farmacovigilanza locali delle strutture sanitarie di appartenenza del segnalatore, ma devono trasmettere le segnalazioni di sospette reazioni avverse direttamente a Eudravigilance che le reindirizza in automatico alle Autorità nazionali competenti mediante la funzionalità di “*re-routing*”. Inoltre, tutte le segnalazioni registrate nella RNF da parte dei responsabili locali di farmacovigilanza delle strutture pubbliche, vengono trasmesse a Eudravigilance e scaricate dalle aziende titolari di AIC direttamente da Eudravigilance per poi essere trasferite nel database aziendale di farmacovigilanza.

Con il lancio del nuovo sistema di Eudravigilance rimane invariata la modalità di segnalazione delle sospette reazioni avverse da parte dei cittadini e degli operatori sanitari, che possono continuare a inviarle secondo le consuete modalità:

- ai responsabili di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza;
- al sistema di segnalazione on-line (Vigifarmaco);
- alle aziende farmaceutiche titolari di AIC.

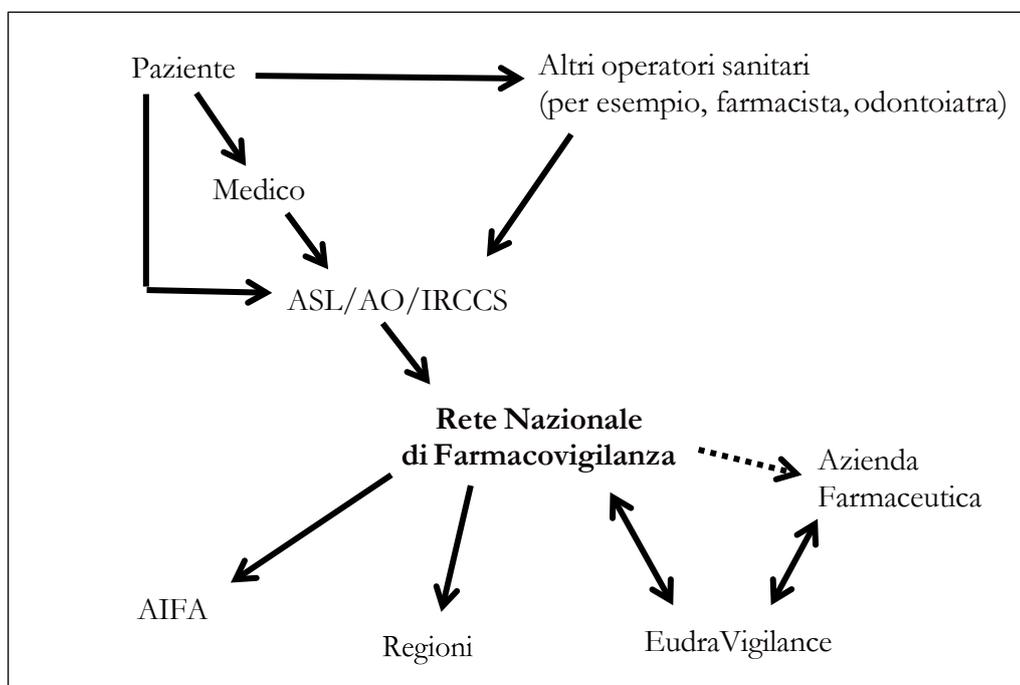


Figura 2 - Flussi di segnalazione nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza

Tutti gli *stakeholders*, inclusi i titolari di AIC, le Autorità Regolatorie, gli operatori sanitari e i pazienti possono avere accesso ai dati contenuti in Eudravigilance con un grado di visibilità differente in accordo alla nuova Eudravigilance “*Access Policy*”. La disponibilità di un singolo database europeo amplia indubbiamente le potenzialità dei singoli sistemi nazionali di identificare precocemente i potenziali segnali di rischio.

6.7 IL SISTEMA DI FARMACOVIGILANZA DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Il sistema di farmacovigilanza per il titolare dell'AIC è regolamentato, da un punto di vista normativo, dall'art. 130 del Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006 (Direttiva n. 83 del Parlamento europeo e del

Consiglio, del 6 novembre 2001³⁰) e dal decreto Ministeriale del 30 aprile 2015 (Direttiva n. 84 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010³¹ e Direttiva n. 26 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 25 ottobre 2012³²).

Il titolare dell'AIC gestisce un sistema di farmacovigilanza equivalente al suddetto sistema dell'AIFA, attraverso il quale valuta tutte le informazioni in modo scientifico, esamina la possibilità di ridurre al minimo e di prevenire i rischi e, ove necessario, adotta opportune misure. In questo ambito, revisionato regolarmente dal titolare dell'AIC, l'azienda deve disporre, a titolo stabile e continuativo, di una persona adeguatamente qualificata, responsabile della farmacovigilanza con documentata esperienza in tutti i suoi aspetti.

Il titolare di AIC deve adeguatamente sostenere la persona responsabile e assicurare che vi siano gli appropriati processi, le risorse, le comunicazioni e l'accesso a tutte le fonti d'informazione necessarie e rilevanti per il soddisfacimento delle responsabilità di farmacovigilanza. Al titolare dell'AIC è richiesto di registrare in modo dettagliato tutte le sospette reazioni avverse da medicinali osservate nell'Unione Europea o nei Paesi terzi, portate alla sua attenzione spontaneamente, dai pazienti o dagli operatori sanitari, o che si verificano nell'ambito di studi dopo l'autorizzazione.

Il titolare dell'AIC collabora con l'EMA e gli Stati membri per la rilevazione di duplicati di segnalazioni di sospette reazioni avverse e istituisce procedure per ottenere dati pertinenti e verificabili ai fini della valutazione scientifica delle segnalazioni di sospette reazioni avverse.

Il titolare deve assicurare un sistema procedurale che copra tutti gli aspetti necessari alla raccolta e alla trasmissione delle informazioni rilevanti (comprese quelle derivanti da accordi contrattuali con terzi come, per esempio, i licenziatari di prodotti).

Il titolare AIC deve garantire un costante monitoraggio dei rischi dei farmaci e l'invio della documentazione pertinente in accordo alla legislazione in vigore. Deve mettere in atto appropriate azioni mirate alla minimizzazione dei rischi e massimizzazione dei benefici, assicurando l'esattezza di tutte le informazioni sul farmaco sottomesse e tempestiva comunicazione di eventuali informazioni aggiornate. Deve, inoltre, implementare attività di minimizzazione del rischio e comunicare nuove informazioni sul farmaco mediante documentazione appropriata (materiale educativo).

Il titolare dell'AIC deve diffondere agli operatori sanitari le note informative importanti e gli aggiornamenti sulla sicurezza dei medicinali, secondo indicazioni, tempi e modalità stabilite dall'AIFA, ogni qualvolta emergano nuove informazioni relative al profilo di tollerabilità del medicinale (per esempio, attraverso il sistema delle *Dear Healthcare Professional Communication* (DHPC)).

Il titolare dell'AIC deve presentare alle Autorità competenti le informazioni sulle sospette reazioni avverse in forma di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR, *Periodic Safety Update Reports*), che includono una valutazione scientifica del rapporto rischio/beneficio del medicinale e la frequenza con cui devono essere presentati è specificata nell'AIC. Le date di presentazione, secondo la frequenza specificata, sono calcolate a partire dalla data dell'autorizzazione.

Quando il titolare dell'AIC intende fare un comunicato pubblico su informazioni relative a questioni di farmacovigilanza riguardanti l'uso di un determinato medicinale, è tenuto a informare tempestivamente l'AIFA, le Autorità nazionali competenti degli altri Stati membri, l'EMA e la Commissione europea contemporaneamente, prima di rendere pubblico il comunicato. Il titolare dell'AIC garantisce che tali informazioni siano presentate al pubblico in modo obiettivo e non fuorviante.

³⁰ Cfr., Direttiva n. 83 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=IT> >).

³¹ Direttiva n. 84 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010 che modifica, per quanto concerne la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (< <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2010L0084:20110120:IT:PDF> >).

³² Cfr., Direttiva n. 26 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 25 ottobre 2012 che modifica la direttiva 2001/83/CE per quanto riguarda la farmacovigilanza (< https://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2012_26/dir_2012_26_it.pdf >).

6.8 IL SERVIZIO DI FARMACOVIGILANZA AZIENDALE E IL RESPONSABILE DEL SERVIZIO DI FARMACOVIGILANZA AZIENDALE

Nell'attuale contesto farmaceutico è difficile descrivere un servizio di farmacovigilanza aziendale a livello solamente nazionale. Nelle aziende multinazionali esiste un sistema integrato tra le varie affiliate allo scopo di ottimizzare le risorse, le competenze, le azioni. In questo caso, bisogna fare allineare il sistema con le differenti normative. Nel contesto europeo, il ruolo del Responsabile di Farmacovigilanza prende il nome di QPPV (*Qualified Person for Pharmacovigilance*).

La QPPV deve risiedere in un Paese europeo e disporre di competenze per la gestione dei sistemi di farmacovigilanza, nonché competenze in settori rilevanti quali la medicina, le scienze farmacologiche, l'epidemiologia e la biostatistica. Qualora la QPPV non abbia completato la formazione medica di base deve avere il supporto di competenze mediche.

Alla QPPV viene riconosciuto un ruolo importante che può comportare impegno e responsabilità notevoli anche in rapporto alle dimensioni e all'organizzazione del sistema di farmacovigilanza di cui è responsabile e al numero di prodotti medicinali di cui è, invece, responsabile il titolare AIC.

La QPPV può, pertanto, delegare specifici compiti, sotto la sua supervisione, ad altre persone adeguatamente addestrate e qualificate che possono fungere da esperti per alcune aree o prodotti medicinali, mantenendo comunque una visione generale dei profili di sicurezza di tutti i farmaci di cui è responsabile. Questa delega può, in alternativa, essere orientata ad altri aspetti rilevanti del sistema di farmacovigilanza come la gestione del database, le procedure operative standard interne, i contratti con partner commerciali, l'addestramento del personale in materia di farmacovigilanza, il controllo di qualità (per esempio le verifiche sulla completezza dei documenti preparati, il rispetto dei tempi di sottomissione). Inoltre, la QPPV può essere contestualmente il responsabile di farmacovigilanza nazionale o delegare questo compito ad un'altra persona.

Tra gli obblighi generali attribuiti al titolare dell'AIC, anche a livello nazionale, la legge identifica³³ la necessità di disporre di una persona Responsabile della Farmacovigilanza. Questa persona è garante dell'affidabilità del sistema di farmacovigilanza dell'azienda farmaceutica, il supervisore di tutti i processi di notifica e distribuzione dei documenti, e il primo contatto per le Autorità Regolatorie in tema di farmacovigilanza.

Il titolare dell'AIC comunica il nominativo e le informazioni per contattare la persona qualificata all'AIFA e all'EMA. L'AIFA può chiedere la nomina di una persona di contatto per le questioni di farmacovigilanza, la quale, a livello nazionale, riferisca a una persona qualificata e responsabile della farmacovigilanza. La persona di contatto per le questioni di farmacovigilanza a livello nazionale, o in sua assenza la persona adeguatamente qualificata responsabile della farmacovigilanza, provvede a registrarsi alla rete nazionale di farmacovigilanza.

Egli deve assicurare:

- l'istituzione e il funzionamento di un sistema atto a garantire che le informazioni su tutte le presunte reazioni avverse comunicate al personale dell'azienda e agli informatori medico-scientifici, siano raccolte, ordinate e accessibili in un unico luogo;
- le informazioni relative alla sicurezza dei medicinali, successive all'atto dell'autorizzazione, devono essere portate rapidamente a conoscenza del personale sanitario anche tramite i contatti del servizio di informazione scientifica;
- l'elaborazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR);
- la trasmissione a Eudravigilance delle segnalazioni di sospette reazioni avverse avvenute sul territorio nazionale ricevute direttamente dal segnalatore;
- la trasmissione, in maniera rapida ed esauriente, a ogni richiesta dell'AIFA, di informazioni supplementari ai fini della valutazione dei benefici e dei rischi di un medicinale, comprese le informazioni riguardanti i volumi di vendita o di prescrizione dello stesso;

³³ Cfr., art. 17, c. 4, del Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015.

- la presentazione all'AIFA di qualunque altra informazione rilevante ai fini della valutazione dei benefici e dei rischi relativi a un medicinale, incluse le appropriate informazioni su studi di sicurezza post-autorizzativi (esempio gli studi definiti come PASS).

La farmacovigilanza in un'azienda farmaceutica non è solo la segnalazione delle reazioni avverse da farmaci e non può essere considerata una funzione meramente regolatoria, sanzionata se non attuata, o una disciplina indipendente o autonoma, ma deve rientrare in una strategia complessiva di sorveglianza epidemiologica del rapporto beneficio-rischio dei farmaci.

Vengono, pertanto, a delinearsi tre livelli di gestione di un sistema di farmacovigilanza in carico al Responsabile di Farmacovigilanza (figura 3):

- 1) Processi strategici;
- 2) Processi operativi;
- 3) Processi di supporto e gestione della qualità del sistema.

Con questa premessa, è ovvio che tra le qualità personali richieste per gestire un sistema di farmacovigilanza è importante possedere competenze su normative e processi, conoscenze di farmacologia e clinica ma anche di managerialità e *leadership*.

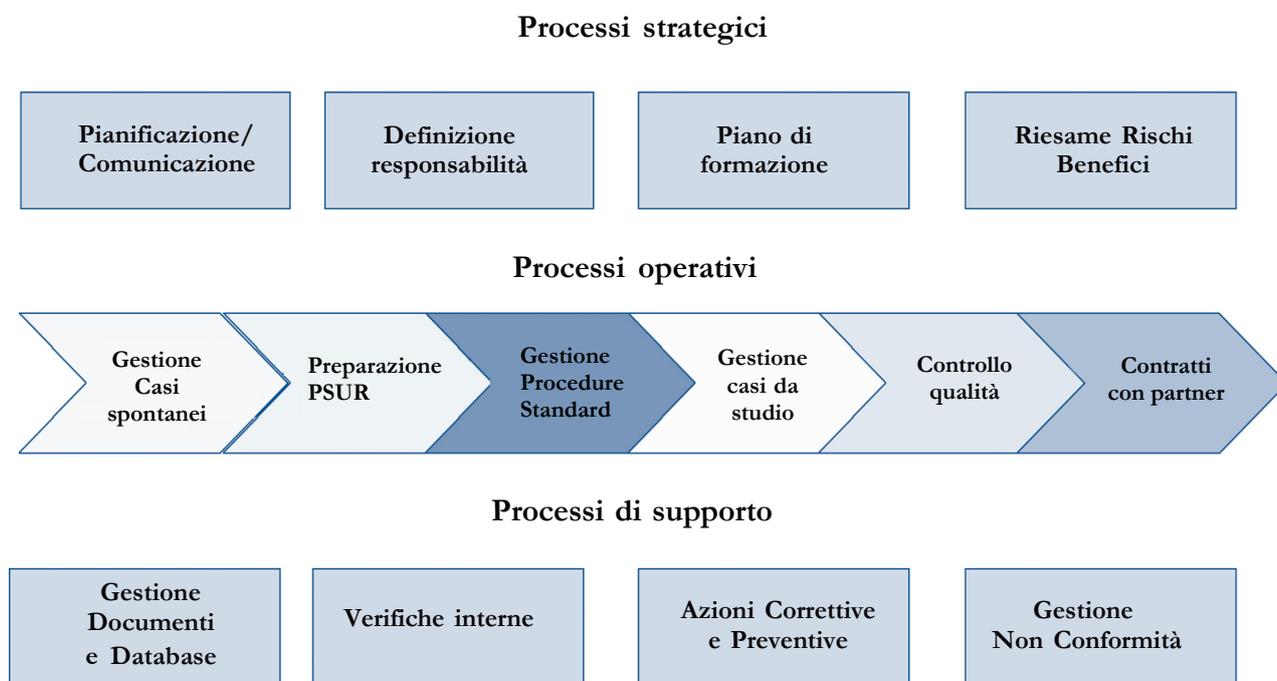


Figura 3 - Livelli e attività comprese in un sistema di farmacovigilanza

6.9 GESTIONE E MONITORAGGIO DELLE REAZIONI AVVERSE DA PARTE DELL'INDUSTRIA FARMACEUTICA

Lo scopo del servizio di farmacovigilanza è mettere a punto, gestire e mantenere un efficace sistema di monitoraggio e gestione degli aspetti di sicurezza, sia per i medicinali in commercio, sia per quelli in fase di sviluppo clinico, di cui l'azienda è titolare o sponsor.

Gli obiettivi della farmacovigilanza aziendale sono in genere:

- 1) Identificare le reazioni avverse e stimare la frequenza con cui si verificano;
- 2) Chiarire i fattori che possono essere considerati predisponenti verso determinate reazioni avverse;
- 3) Confermare i dati di sicurezza durante la commercializzazione del prodotto (*post-marketing surveillance*) e minimizzare i rischi per i pazienti;

4) Scoprire nuove interazioni farmacologiche.

La prima condizione necessaria per il corretto funzionamento del sistema è che l'unità di farmacovigilanza aziendale sia messa a conoscenza di ogni evento avverso, ADR e altre informazioni riguardanti i prodotti registrati o in corso di sperimentazione. I dati relativi alla sicurezza dei farmaci sono ricavati da differenti fonti e, tra le principali, possono essere considerate le seguenti:

- Le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse inserite nella RNF e trasferite in Eudravigilance;
- Le segnalazioni di eventi avversi riportati durante gli studi clinici sponsorizzati dall'azienda;
- Le reazioni avverse identificate nella letteratura scientifica nazionale e internazionale;
- Le segnalazioni da altre fonti interne (per esempio, ISF - Informatori Scientifici del Farmaco, direzione medica, marketing, ufficio legale) o esterne (per esempio, studi indipendenti non-profit, telefonate di consumatori/pazienti).

Tutte le segnalazioni, a prescindere dalla fonte di provenienza, sono inserite nel database di farmacovigilanza aziendale che rappresenta la fonte da cui sono effettuate le analisi per la valutazione del rapporto beneficio-rischio. Fatta eccezione di quanto ricevuto dalle Autorità europee, i titolari AIC trasmettono alla banca dati Eudravigilance informazioni riguardo:

- le sospette reazioni avverse gravi che si verificano nell'Unione e nei Paesi terzi entro quindici giorni solari successivi al giorno in cui il titolare dell'AIC interessato è venuto a conoscenza dell'evento;
- le sospette reazioni avverse non gravi che si verificano nell'Unione e nei Paesi terzi entro novanta giorni solari successivi al giorno in cui il titolare dell'AIC interessato è venuto a conoscenza dell'evento.

Per le segnalazioni di sospette ADR deve essere utilizzata la terminologia medica concordata a livello internazionale (*Medical Dictionary for Regulatory Activities - MedDRA*).

Con la nuova legislazione è cambiata la definizione di reazione avversa³⁴. Ciò ha comportato un allargamento dell'ambito di applicazione della segnalazione spontanea, per cui potranno essere oggetto di segnalazione anche le reazioni avverse derivanti da mancanza di efficacia, errore terapeutico, abuso, misuso, uso *off-label*, sovradosaggio, esposizione professionale, esposizione in gravidanza o allattamento e la sospetta trasmissione di agente infettivo. Inoltre, possono essere segnalati i casi che non rientrano nella definizione di "casi validi".

Un caso si definisce valido quando è presente un segnalatore identificabile, un paziente identificabile, una ADR e un prodotto medicinale. I casi non validi non sono soggetti ai requisiti di notifica, anche se possono portare a modifiche della valutazione del rapporto rischio/beneficio di un medicinale e/o avere un impatto sulla salute pubblica. Questi eventi/osservazioni non devono essere trasmessi, pertanto, a Eudravigilance, ma devono essere raccolti e valutati durante le continue attività di farmacovigilanza da parte dei titolari di AIC.

6.10 LA LETTERATURA SCIENTIFICA

I casi di reazioni avverse pubblicati nella letteratura scientifica nazionale e internazionale devono essere ricercati, con cadenza almeno settimanale, ed eventualmente segnalati da parte dell'azienda farmaceutica. È responsabilità del titolare di AIC essere a conoscenza di possibili pubblicazioni sui propri prodotti medicinali, utilizzando come fonte d'informazione i più comuni database internazionali come *Medline* o *Embase*. È richiesta anche una sorveglianza sulle riviste locali (non recensite dalle banche dati), notificando eventuali reazioni avverse.

Nello specifico viene richiesto ai titolari di AIC di trasmettere a Eudravigilance le sospette ADR gravi (entro 15 giorni), le sospette ADR non gravi (entro 90 giorni), relative a casi italiani derivanti dal

³⁴ Cfr., il § 6.3 di questo libro.

monitoraggio della letteratura medica non rientrante nella letteratura monitorata da EMA (*Medical Literature Monitoring* – MLM); inoltre i titolari di AIC dei medicinali contenenti sostanze non incluse nell'elenco oggetto di monitoraggio della letteratura da parte dell'EMA devono trasmettere a Eudravigilance le sospette ADR gravi e le sospette ADR non gravi relative a casi italiani derivanti dal monitoraggio della letteratura medica.

Allo scopo di gestire lo screening della letteratura, solitamente, nelle aziende farmaceutiche multinazionali esistono accordi tra la “Casa Madre” e le singole filiali nazionali in cui si definisce la responsabilità delle prime di operare sulle riviste internazionali, mentre le seconde si dedicano alla revisione della letteratura locale.

6.11 ALTRE FONTI DI SEGNALAZIONI

Un'azienda farmaceutica può ricevere le segnalazioni di eventi avversi e ADR, connesse ai propri farmaci, attraverso tutta una serie di altre fonti interne ed esterne. Per dare un esempio delle fonti d'informazione, oltre a quelle precedentemente citate come Eudravigilance, gli studi clinici sponsorizzati dall'azienda e la letteratura, bisogna ricordare le segnalazioni spontanee di medici e farmacisti (visitati normalmente dagli ISF), le richieste d'informazioni medico-scientifiche indirizzate direttamente alla sede aziendale (vale a dire tutti quei quesiti medici che potrebbero essere legati alla comparsa di reazioni avverse, eventi avversi e situazioni speciali), i reclami, quanto ricevuto dall'ufficio legale, gli studi non-profit indipendenti, le ricerche di mercato, internet e i digital media. Pertanto, è importante assicurare l'addestramento di tutto il personale aziendale che potrebbe avere notizia di reazioni avverse, in particolare gli ISF, ma anche la direzione medica, quella commerciale, il *Quality Assurance*, l'ufficio legale, il centralino e altri uffici.

Il personale aziendale dovrà particolarmente curare di raccogliere le quattro informazioni minime perché il caso sia considerato valido, ovvero:

- 1) La sospetta reazione avversa / l'evento avverso e/o situazione speciale;
- 2) Un paziente identificabile (nel rispetto della normativa privacy nazionale);
- 3) L'esposizione a un farmaco di cui è titolare dell'AIC;
- 4) Una fonte identificabile della segnalazione.

Dovranno essere comunicate al servizio di farmacovigilanza le seguenti informazioni:

- Esposizione in gravidanza (eccetto se l'uso di quel farmaco sia previsto in gravidanza) o l'esposizione durante l'allattamento;
- Mancanza di efficacia;
- Overdose (con o senza AE);
- Abuso (con o senza AE);
- Misuso (con o senza AE);
- Benefici clinici o terapeutici anche positivi inaspettati;
- Esposizione professionale (con o senza AE);
- Errore terapeutico (con o senza AE);
- Trasmissione di agente infettante;
- Interazioni farmacologiche;
- Uso *off-label* (con o senza AE).

Il valore di queste segnalazioni è molto rilevante: per esempio, i benefici clinici o terapeutici inaspettati, se riconosciuti, possono portare a nuove ipotesi di studio e sviluppo clinico di un prodotto medicinale in altre patologie oltre a quelle per cui, al momento, è indicato. In altri casi (gravidanza, overdose, abuso),

le conoscenze sul farmaco sono spesso limitate, poiché in genere non sono stati effettuati studi specifici per queste situazioni ed è pertanto importante monitorarle attentamente. Infine, l'esposizione accidentale a un farmaco (anche senza evento avverso) o l'uso improprio di un prodotto, possono essere occasioni per valutare le opportune azioni correttive da implementare. Si può trattare di farmaci che ne ricordano altri per nome, forma e colore della confezione, o con istruzioni per l'uso non chiare a tutti (i cosiddetti farmaci LASA – *Look Alike, Sound Alike*).

6.12 I RAPPORTI PERIODICI DI AGGIORNAMENTO SULLA SICUREZZA DEI FARMACI

I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza dei farmaci sono documenti di farmacovigilanza utilizzati per fornire all'Autorità una valutazione del rapporto rischio-beneficio di un prodotto medicinale da parte dei titolari di AIC durante la fase post-autorizzativa a definiti intervalli di tempo. L'Autorità a sua volta valuta i rapporti periodici di sicurezza ricevuti dai titolari di AIC³⁵.

Uno degli obblighi del titolare di AIC, al fine di tutelare la salute del paziente, è quello di presentare periodicamente, alle Autorità competenti, rapporti di aggiornamento sulla sicurezza, o PSURs³⁶. Dopo aver ricevuto un'Autorizzazione all'Immissione in Commercio, è infatti necessario continuare a valutare i benefici e i rischi di un prodotto medicinale nel suo uso corrente e/o a lungo termine, per confermare che il rapporto rischio-beneficio rimanga favorevole. Un rapporto periodico di sicurezza non ha, come scopo primario, quello di notificare all'Autorità una nuova informazione di sicurezza o di efficacia, o di informare su come un nuovo problema di sicurezza sia stato individuato, ma la revisione dei dati inclusi nei rapporti periodici di sicurezza può portare all'identificazione di nuovi problemi di sicurezza. Lo scopo primario dello PSUR è quello di presentare un'analisi completa, concisa e critica del rapporto rischio-beneficio di un prodotto medicinale, tenendo in considerazione informazioni nuove o rese disponibili al titolare di AIC durante la fase post-autorizzativa, in un contesto di informazioni cumulative sui rischi e i benefici.

Gli PSUR vengono anche definiti rapporti aggregati, perché contengono una sintesi dei dati di sicurezza presentati in forma aggregata. Il formato e il contenuto degli PSUR nell'Unione Europea si basano su quanto descritto nella linea guida ICH-E2C(R2) (*Periodic benefit-risk evaluation report - PBRER*)³⁷.

I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza vengono inviati alle Autorità secondo una tempistica ben definita. Per i prodotti autorizzati prima di luglio 2012, la frequenza di invio e del rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza è semestrale, anche se il prodotto non è commercializzato. Dal momento della sua prima commercializzazione e per i primi due anni, viene ancora inviato ogni sei mesi; per i successivi due anni, la frequenza diventa annuale e, in seguito, viene inviato a intervalli di tre anni, o immediatamente su richiesta dell'Autorità.

L'EU *Reference Dates list* (EURD list) è una lista preparata e pubblicata dall'EMA con il fine di armonizzare la frequenza di invio degli PSUR e ottimizzare la gestione e la valutazione per prodotti con lo stesso ingrediente attivo o la stessa combinazione di ingredienti attivi. La periodicità della EURD List è definita dal PRAC sulla base del rischio.

Le Autorità competenti valutano gli PSUR per determinare se ci sono nuovi rischi o se i rischi sono cambiati, o se ci sono stati cambiamenti nel rapporto rischio-beneficio del prodotto medicinale. Per facilitare il processo di valutazione, nell'Unione Europea tutti gli PSUR di prodotti che contengono lo stesso ingrediente attivo o la stessa combinazione di ingredienti attivi vengono valutati in un singolo processo di valutazione (Single Assessment). Un singolo processo di valutazione per gli PSUR permette di valutare la totalità dei dati disponibili sui benefici e i rischi di un principio attivo o combinazione di principi attivi a livello europeo, riducendo tempo e risorse nella gestione del processo. Durante la valutazione, viene considerato se sono necessari ulteriori approfondimenti o se è necessario adottare un

³⁵ Cfr., European Medicines Agency. 2013. *ICH guideline E2C on Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER)*. (< https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-0.pdf >).

³⁶ Cfr., il § 5.3 di questo libro.

³⁷ *ICH harmonised tripartite guideline periodic benefit-risk evaluation report (PBRER) E2C(R2)*. 17 dicembre 2012. (< https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2C/E2C_R2_Step4.pdf >).

provvedimento per tutti i prodotti contenenti lo stesso principio attivo, o la stessa combinazione di principi attivi, o nei confronti delle informazioni di prodotto (RCP/FI/etichettatura). L'Autorità competente, basandosi sulla valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza di un medicinale, sull'opinione del CHMP, sulla posizione del CMDh e in seguito alle raccomandazioni del PRAC può mantenere, modificare, sospendere o revocare l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio di un prodotto medicinale.

Gli PSUR sono disponibili per la valutazione ai diversi valutatori nello PSUR Repository gestito a livello centrale dall'EMA, nell'ambito del processo della singola valutazione.

Durante la procedura di rinnovo di una Autorizzazione all'Immissione in Commercio, il rapporto rischio-beneficio viene rivalutato per garantire la validità di mantenimento di un prodotto in commercio. In questa procedura non viene fornito uno PSUR, ma un Addendum alla *Clinical Overview* che contiene le sezioni rilevanti per la rivalutazione del rapporto rischio-beneficio del prodotto medicinale come indicato nelle specifiche linee guida “*Guideline on Processing of Renewals in the Centralised Procedure?*” e “*CMDh Best Practice Guide on the processing of renewals in the MRP/DCP?*”.

Nell'ottica della trasparenza, sul sito web dell'EMA e delle Autorità degli stati membri vengono rese disponibili pubblicamente le conclusioni della valutazione finale dei rapporti di valutazione, le raccomandazioni del PRAC, la posizione del CMDh, l'opinione del CHMP e la decisione della Commissione Europea.

6.13 LA VACCINOVIGILANZA

Le vaccinazioni sono uno dei più diffusi ed efficaci interventi di prevenzione delle malattie. Nel secolo scorso esse hanno determinato miglioramenti importanti della salute pubblica, come per esempio l'eradicazione totale del vaiolo o la scomparsa della poliomielite in numerosi Paesi del mondo.

Va considerato che i vaccini sono una misura preventiva somministrata di solito a soggetti sani, spesso in primissima età. L'esposizione del soggetto è breve e le risposte benefiche attese sulla salute sono a lungo termine. Inoltre, parallelamente alla riduzione dell'incidenza della malattia prevenibile per effetto dell'aumentata copertura vaccinale, gli eventi avversi correlati alla vaccinazione o, comunque, concepiti come associati a essa, vengono progressivamente ritenuti più rilevanti. Tutti questi fattori influenzano la gestione della farmacovigilanza dei vaccini.

In particolare, il livello di fiducia nella vaccinazione è normalmente alto all'inizio del programma di immunizzazione, quando sia il personale sanitario sia i pazienti hanno di solito esperienza o memoria personale della malattia. A mano a mano che l'immunizzazione progressivamente riduce l'incidenza della malattia prevenibile, la minaccia della malattia diventa più sfumata, sia per gli addetti ai lavori, sia per la popolazione. Questa situazione influenza marcatamente la percezione del rischio della malattia e sposta l'attenzione sugli eventi avversi.

La Vaccinovigilanza si definisce come «la scienza e le attività relative all'identificazione, valutazione, comprensione e comunicazione degli eventi avversi a seguito di immunizzazione, o altre problematiche correlate a vaccino o immunizzazione, e alla prevenzione degli effetti indesiderati del vaccino o dell'immunizzazione»³⁸. Essa riveste un ruolo importante per le aziende e le autorità, poiché le tematiche tipiche di vigilanza richiedono particolare attenzione. Il livello di rischio delle vaccinazioni, reale o presunto, è oggetto frequente di dibattito: la comunicazione, dunque, è spesso difficile e la stessa soglia di accettabilità del rischio potenziale è limitata.

Esistono diverse tipologie di vaccini, categorizzati dall'antigene utilizzato nella loro preparazione, le cui formulazioni ne influenzano l'utilizzo, la conservazione e la somministrazione. I vaccini si dividono generalmente in quattro principali tipologie: vivi attenuati, inattivati, a subunità e tossoidi. Possono, inoltre, essere monovalenti o polivalenti se contengono rispettivamente un singolo antigene o due o più ceppi/sierotipi dello stesso antigene. Alcuni antigeni possono essere combinati in una singola iniezione, riducendo problemi logistici di iniezioni multiple e problematiche legate all'immunizzazione. Oltre

³⁸ Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). 2012. *Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance*, p. 32 (< https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/report_working_group_on_vaccine_LR.pdf >).

all'antigene, possono altresì contenere stabilizzanti, adiuvanti, antibiotici e conservanti o residui del processo di produzione.

Tra le considerazioni generali, sulla sicurezza dei vaccini si possono annoverare i seguenti punti:

- Il profilo di sicurezza di un vaccino vivo o attenuato può essere differente da quello di un vaccino inattivato (compresi i vaccini con proteine, polisaccaridi, proteine coniugate con polisaccaridi o vaccini con proteine ricombinanti);
- I vaccini virali attenuati possono essere associati con ADR normalmente osservate con il virus *wild type* (ceppo selvatico). Questi vaccini danno un'eccellente risposta immunitaria, ma sono meno sicuri rispetto a quelli inattivati. Devono, inoltre, essere ricostituiti prima della loro somministrazione o deve essere necessario garantire la catena del freddo per la loro dispensazione;
- Il ritorno alla virulenza di un vaccino virale, attenuato dopo replicazione nell'ospite umano, può essere di particolare gravità in alcune rarissime situazioni. Come precauzione non vengono infatti somministrati in gravidanza, anche se il loro potenziale rischio di danno al feto rimane teorico;
- Alcuni fattori individuali dell'organismo ospite, tra cui l'età, il sesso, la situazione immunologica del vaccinato, devono essere attentamente valutati in quanto possono incrementarne la suscettibilità;
- L'utilizzo di particolari adiuvanti nella formulazione del vaccino, con lo scopo di aumentarne l'immunogenicità, può essere correlato a reazioni avverse locali o sistemiche (per esempio, i sali di alluminio);
- Può verificarsi una certa variabilità durante la produzione del vaccino per cui è importante, quando possibile, raccogliere informazioni sul nome commerciale del prodotto e sul numero di lotto del vaccino responsabile; raccogliere e registrare tutte le informazioni disponibili relative alla distribuzione dei lotti in un Paese e al numero di dosi somministrate o distribuite per lotto.

Un evento avverso in seguito a immunizzazione (*Adverse Event Following Immunization* - AEFI) è un episodio medico che segue temporalmente l'immunizzazione e che non ha necessariamente una relazione causale con la somministrazione del vaccino stesso.

Gli AEFI si distinguono in cinque categorie:

- reazioni correlate al prodotto, come per esempio la febbre, che mimano in forma attenuata il quadro clinico della malattia per la quale è stata somministrata la vaccinazione;
- reazioni dovute a un difetto di qualità, per esempio l'incompleta inattivazione di un lotto;
- reazioni dovute a un errore nell'immunizzazione (somministrazione, prescrizione, conservazione);
- reazioni dovute all'ansia dell'immunizzazione, per esempio la sincope vasovagale;
- eventi coincidenti.

Per quanto riguarda la normativa di riferimento in materia di vigilanza, i vaccini seguono la stessa normativa dei farmaci con alcune specificità, descritte nella GVP *Product-or-Population Specific Considerations I: Vaccine for Prophylaxis against infectious diseases*. I titolari di AIC di vaccini sono sottoposti agli stessi obblighi dei titolari di AIC dei farmaci, tra i quali la raccolta delle segnalazioni, la loro trasmissione a Eudravigilance, l'invio di rapporti periodici di sicurezza. La mancanza di efficacia per un vaccino è considerata come una reazione avversa grave, che deve essere notificata entro 15 giorni di calendario.

Le segnalazioni spontanee rappresentano sempre e comunque un'importante fonte per la raccolta delle informazioni di sicurezza nella fase post-autorizzazione, in particolare in rapporto alle segnalazioni rare e gravi o per coprire gli aspetti di sicurezza in particolari popolazioni.

Il vero banco di prova per la farmacovigilanza è costituito dalle segnalazioni di reazioni inattese, per le quali una relazione causale deve essere approfondita. In queste situazioni non è raro che si ricevano segnalazioni, anche a distanza di anni dalla somministrazione del vaccino stesso, per condizioni patologiche che non sono state precedentemente descritte.

Per valutare la relazione causale di un AEFI si utilizza l'algoritmo dell'OMS (*World Health Organization* – WHO). In seguito a valutazione, un AEFI viene classificato in evento avverso con associazione causale consistente, indeterminata o inconsistente con la vaccinazione o definito inclassificabile. Esempi di eventi avversi con un'associazione causale consistente sono le reazioni correlate al prodotto o a difetti di qualità del vaccino, le reazioni correlate a errori nell'immunizzazione, e le reazioni correlate all'ansia da vaccinazione.

Tra gli eventi avversi con un'associazione causale indeterminata, si ritrovano gli eventi avversi con una relazione temporale consistente, ma un'insufficiente evidenza sulla causalità, o eventi in cui esiste un conflitto tra la consistenza e l'inconsistenza di causalità. Gli eventi avversi con un'associazione causale inconsistente o coincidenti sono quelli per i quali esiste una condizione predisponente o emergente al vaccino, o sono condizioni causate dall'esposizione a fattori esterni. Vengono, infine, definiti inclassificabili gli eventi per i quali si abbiano informazioni inadeguate.

6.14 FARMACOVIGILANZA, LIMITI E PROSPETTIVE

Come menzionato nei paragrafi precedenti, i profili della sicurezza dei farmaci vengono considerati fin dalle prime fasi di sviluppo e mantenuti durante tutto il loro ciclo di vita.

La sperimentazione preclinica e clinica, pur consentendo una iniziale definizione del profilo di efficacia del farmaco, non rendono possibile una corretta stima e una completa conoscenza delle possibili reazioni avverse a esso associate, sottolineando limitazioni intrinseche molto rilevanti. Pertanto, è essenziale la corretta implementazione e il corretto funzionamento di un sistema di farmacovigilanza anche nella fase post-marketing, al fine di assicurarne un uso sicuro.

La normativa europea, entrata in vigore nel 2012, ha definito con maggior dettaglio il ruolo e le attività di tutti gli *stakeholders* coinvolti nel funzionamento del sistema di farmacovigilanza e ha, altresì, sancito come i dati raccolti nella fase di sperimentazione debbano essere continuamente integrati e confermati durante l'esperienza post-marketing del farmaco.

Negli anni, il numero delle segnalazioni di sospette ADR è notevolmente aumentato, dimostrando come nel tempo sia accresciuto l'interesse in materia. Nonostante le attività di monitoraggio messe in atto dai sistemi di farmacovigilanza internazionali e nazionali negli ultimi quarant'anni, l'uso dei farmaci non è tuttavia esente da rischi.

In conclusione, è importante rimarcare il ruolo del Titolare di AIC nel condurre un'attività complementare e di supporto a quella delle Autorità Regolatorie nel continuo monitoraggio del profilo rischio-beneficio dei farmaci e nella salvaguardia della salute dei pazienti, i reali utilizzatori finali.

Capitolo Settimo

La Farmacovigilanza dei medicinali per uso umano. Il ruolo delle Agenzie Regolatorie

Silvia Cammarata* - Giacomo Capone* - Valentina Orlando - Antonella Piscitelli

7.1 OBIETTIVI E COMPITI DELLA FARMACOVIGILANZA

La storia della farmacovigilanza si può dire abbia preso avvio con il già ricordato episodio di Hannah Greener, deceduta a seguito di un'anestesia effettuata con il cloroformio¹. Ma il primo vero tassello in tal senso fu il Food and Drug Act – emanato dal Congresso degli Stati Uniti d'America e firmato dal presidente Theodore Roosevelt il 30 giugno 1906 – che stabiliva per la prima volta che i farmaci dovevano essere venduti puri e privi di qualsiasi contaminazione².

ALCUNI ESEMPI DI GRAVI REAZIONI AVVERSE PROVOCATE DA FARMACI		
Anno	Principio attivo	Reazione avversa
1848	Cloroformio	Arresto cardiaco
1937	Sulfanilamide	Avvelenamento fatale da dietilenglicole
1952	Cloramfenicolo	Anemia aplastica
1954	Stalinon (diiododietil-stagno)	Avvelenamento fatale
1961	Talidomide	Focomelia
1966	Contraccettivi	Tromboembolismo
1967	Simpaticomimetici	Morti da asma
1970	Clioquinolo-Vioformio	Neuropatia mielo-ottica, fino alla cecità
1972	Dietilstilbestrolo	Carcinoma vaginale nella prole di madre trattata
2001	Cerivastatina	Rabdomiolisi
2004	Rofecoxib	Patologie cardiovascolari

Figura 1 - Alcuni esempi di gravi reazioni avverse provocate da farmaci³

Successivamente, all'inizio degli anni Sessanta, in seguito a eventi drammatici, come i casi di focomelia da talidomide e di anemia aplastica da cloramfenicolo (Figura 1), numerosi Paesi hanno istituito programmi nazionali per raccogliere le segnalazioni avverse da farmaci⁴. Uno dei Paesi che per primo ha

* Quanto riportato nel presente lavoro è opinione degli autori e non può essere inteso quale posizione di AIFA, EMA o delle loro commissioni.

¹ Cfr., il § 2.1 di questo libro.

² Cfr., Fornasier G., Francescon S., Leone R., Baldo P. 2018. "An historical overview over Pharmacovigilance". International Journal of Clinical Pharmacy, 40: pp. 744-747. In particolare si veda p. 745.

³ La tabella presente in Figura 1 è tratta da Novellino E., Iadevaia V. 2012. *La gestione tecnico-professionale della farmacia*, Milano: Puntoeffe, vol. I, p. 778.

⁴ Cfr., Vella L. 1999. *Enciclopedia medica italiana. Aggiornamento*, Volume 2, Firenze: USES Edizioni Scientifica, p. 2133.

sviluppato la segnalazione spontanea è stata la Gran Bretagna che nel 1964⁵ ha creato la Yellow Card, un'apposita scheda per la raccolta delle segnalazioni di reazioni avverse⁶. Nel 1968 l'OMS ha poi avviato il "Programme for International Drug Monitoring" (Programma per il monitoraggio internazionale del farmaco) a cui hanno aderito Australia, Regno Unito, Stati Uniti, Germania, Canada, Irlanda, Svezia, Danimarca, Nuova Zelanda, Paesi Bassi e, dal 1975, l'Italia, la quale dal dicembre del 1987 ha reso obbligatoria la segnalazione spontanea di reazione avversa⁷ con il Decreto Legge n. 443 del 30 ottobre 1987⁸.

Negli ultimi anni, la farmacovigilanza ha compiuto ulteriori passi in avanti con la nascita nel 1995 dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA)⁹, la creazione nel 2001 di EudraVigilance, la banca dati ufficiale europea per la gestione e l'analisi delle informazioni sulle sospette reazioni avverse ai medicinali, e l'approvazione della Direttiva n. 84 UE del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010¹⁰.

Nonostante l'evoluzione delle attività di controllo e di monitoraggio applicate oramai a livello internazionale, l'uso dei farmaci non può essere considerato completamente esente da rischi: negli ultimi anni, si sono comunque verificati casi, come avvenuto per la cerivastatina nel 2001, che hanno avuto risvolti drammatici¹¹.

Il processo di sviluppo clinico e l'approvazione regolatoria per i nuovi farmaci presentano due obiettivi contrastanti:

- 1) avere evidenze a sufficienza per permettere l'accesso rapido a nuove molecole efficaci, permettendo così alle aziende un periodo di brevetto tale da assicurare un ritorno dell'investimento;
- 2) avere più dati possibili sull'efficacia e sulla sicurezza dei farmaci prima della loro approvazione alla commercializzazione.

Tuttavia, gli attuali studi clinici condotti prima dell'approvazione alla commercializzazione di un farmaco, non permettono l'osservazione di tutti gli eventi avversi possibili poiché le condizioni controllate e la dimensione del campione utilizzato non garantiscono la generalizzazione dei dati ottenuti dalla normale pratica clinica. In realtà, le limitazioni connesse alla sperimentazione pre-approvazione riguardano aspetti e tematiche differenti. La più rilevante è relativa al numero di soggetti partecipanti. Come già accennato, dalla fase I alla III di un qualsiasi studio sono in media arruolati poche migliaia di soggetti – orientativamente fino a un massimo di cinquemila¹² (Figura 2) – che non rappresentano un numero sufficiente per l'identificazione di reazioni avverse rare. L'analisi statistica è poi impostata con l'obiettivo principale di dimostrare l'efficacia del nuovo farmaco, piuttosto che la sicurezza. Un ulteriore fattore limitante è l'ambiente estremamente controllato degli studi clinici rispetto alla vita reale della pratica clinica. Infine, l'incertezza della generalizzazione dei risultati di uno studio clinico su pazienti non inclusi nelle sperimentazioni e la durata del trattamento non permettono, nella maggior parte dei casi, di identificare eventi avversi con un lungo periodo di latenza a seguito dell'esposizione: i pazienti che ricevono un farmaco approvato possono per esempio presentare condizioni di comorbidità o essere già

⁵ Cfr., Fornasier G., Francescon S., Leone R., Baldo P. *Op. cit.*, p. 746.

⁶ Luciano V. *Op. cit.*, p. 2133.

⁷ Cfr., *ibidem*, p. 2134.

⁸ Cfr., art. 9 del Decreto Legge n. 443 del 30 ottobre 1987 (< <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/1988/02/05/088A0320/sg> >).

⁹ Cfr., Regolamento n. 726 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0726&from=IT> >).

¹⁰ Cfr., Fornasier G., Francescon S., Leone R., Baldo P. *Op. cit.*, p. 746. Cfr., anche Direttiva n. 84 UE del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010L0084&from=it> >).

¹¹ Cfr., Maggini M., Raschetti R., Traversa G., Bianchi C., Caffari B., Da Cas R., Pani P. 2004. "The cerivastatin withdrawal crisis: a "post-mortem" analysis". *Health Policy*, agosto, 69 (2): pp. 151-157. Del resto, nell'aprile 2019 l'Aifa ha imposto di ritirare dal commercio i medicinali contenenti cinoxacina, flumechina, acido nalidixico e acido pipemidico (cfr., AIFA. 2019. Antibiotici chinolonici e fluorochinolonici per uso sistemico e inalatorio. Rischio di effetti indesiderati invalidanti, di lunga durata e potenzialmente permanenti e restrizioni d'uso". *Nota informativa importante concordata con le Autorità Regolatorie Europee e l'Agenzia Italiana del Farmaco*, aprile, < http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/NII_fluorochinoloni_08.04.2019.pdf >).

¹² Cfr., § 1.7 di questo libro.

sottoposti a diversi trattamenti farmacologici o avere uno spettro differente di gravità della patologia o anche utilizzare il farmaco in condizioni non approvate (*off-label*).

Per tali ragioni, è necessario continuare a monitorare l'uso del farmaco in tutto il suo percorso di vita per identificare eventuali reazioni avverse non riconosciute durante la fase pre-autorizzativa del farmaco.

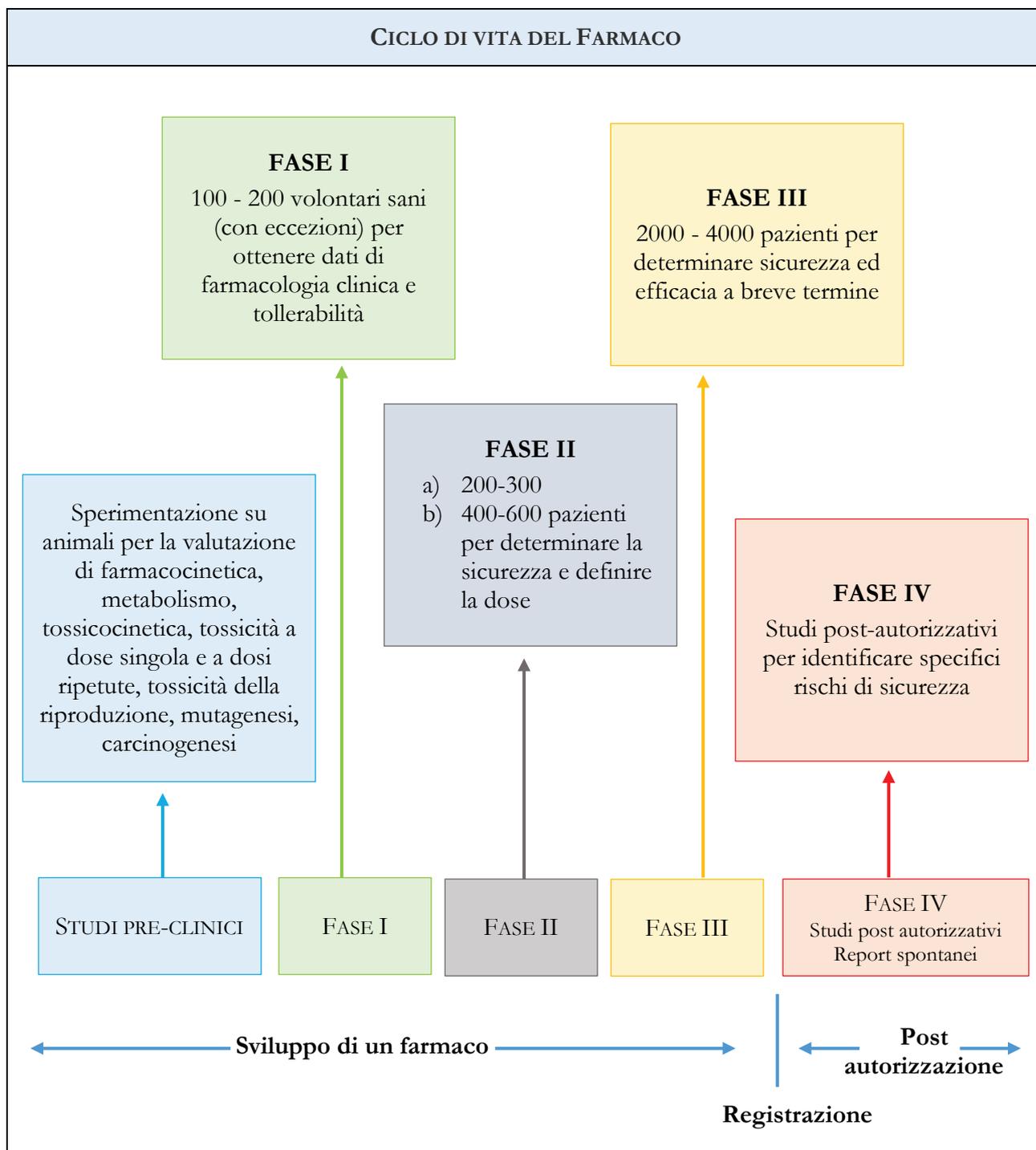


Figura 2 - Ciclo di vita del farmaco

Il ruolo della farmacovigilanza è, del resto, quello di raccogliere e gestire tutti i dati relativi alla sicurezza dei farmaci. L'analisi dettagliata dei dati raccolti permette di generare e identificare i segnali che, a seguito di successiva valutazione, possono portare alla scoperta di reazioni avverse precedentemente non identificate o riconosciute durante la vita pre-autorizzativa del farmaco.

Il sistema di farmacovigilanza dell'UE è sostenuto da una rete di regolamentazione costituita dalle Autorità Nazionali Competenti (NCA), dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), dalla Commissione europea (CE) e da un quadro giuridico che stabilisce ruoli e responsabilità, principi e procedure¹³.

Gli ultimi dieci anni hanno visto un decisivo cambio di paradigma nella farmacovigilanza che si è trasformata, da un sistema reattivo rispondente ai rischi emergenti, a un approccio pianificato, proattivo e proporzionato al rischio. La farmacovigilanza si è così integrata nel ciclo di vita di un prodotto medicinale (Figura 3)¹⁴, con la pianificazione delle relative attività che si svolgono prima che il prodotto sia autorizzato a essere immesso nel mercato dell'UE. L'attuale sistema di farmacovigilanza dell'UE offre, dunque, una continuità tra la pianificazione delle attività di gestione dei rischi durante il pre-marketing e le ispezioni finali¹⁵.

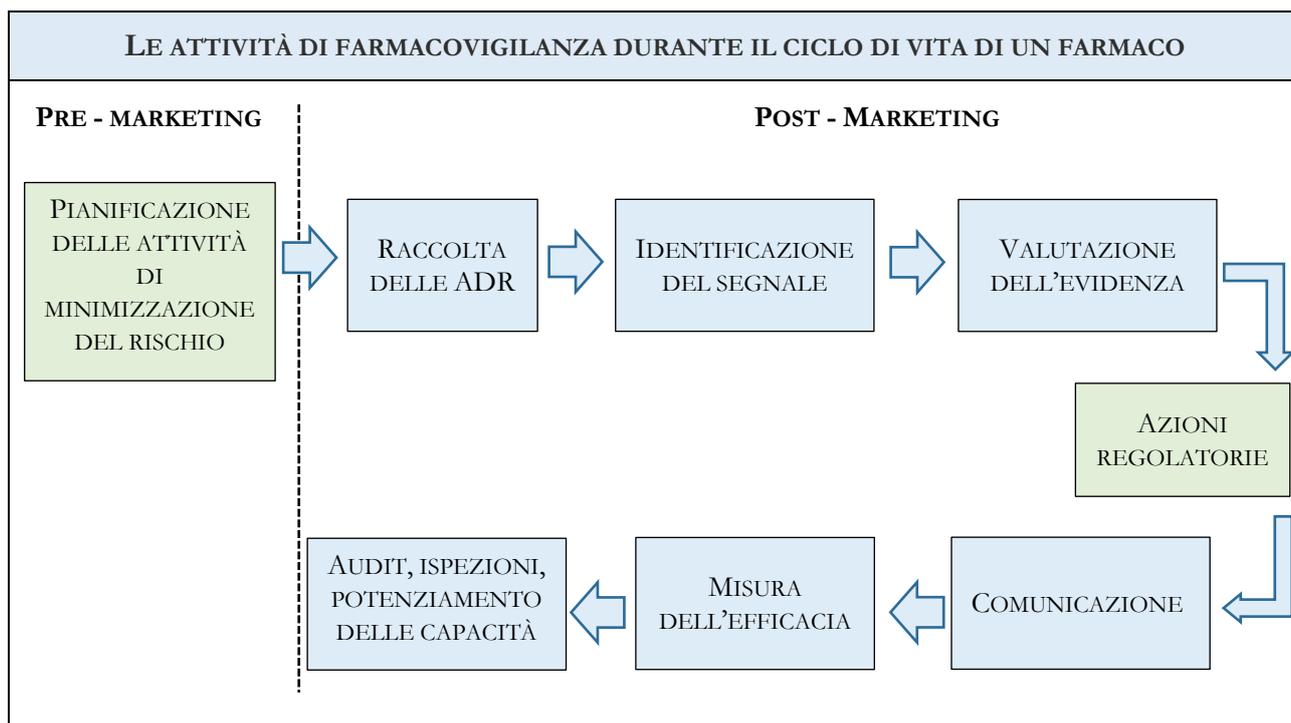


Figura 3 - Le attività di farmacovigilanza durante il ciclo di vita di un farmaco

7.2 LE REAZIONI AVVERSE (ADVERSE DRUG REACTION - ADR)

Se i medicinali apportano enormi benefici alla società salvando vite umane e riducendo le sofferenze, le reazioni avverse¹⁶ costituiscono invece un serio problema connesso alla gestione del farmaco¹⁷. Per esempio, nel 2008 è stato stimato che le ADR abbiano indotto il 5% dei ricoveri ospedalieri e circa 197.000 decessi all'interno dei Paesi dell'UE pari a un costo sociale di 79 miliardi di euro¹⁸. Pertanto, le attività volte a ridurre questo onere possono avere un impatto positivo significativo sia a livello individuale, sia sociale, e sono dunque fondamentali per il corretto funzionamento di qualsiasi sistema sanitario.

¹³ Commissione europea. 2017. *Farmacovigilanza*, in < http://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/index_en.htm >.

¹⁴ Lo schema presente in figura 3 sulle attività di farmacovigilanza durante il ciclo di vita di un farmaco è ripreso da Santoro A., Genov G., Spooner A., Raine J., Arlett P. 2017. "Promoting and Protecting Public Health: How the European Union Pharmacovigilance System Works". *Drug Safety*, ottobre, 40 (10): pp. 855-869, e, in particolare, p. 858.

¹⁵ Cfr., *ibidem*, p. 856.

¹⁶ L'espressione "reazione avversa" è spesso resa in letteratura con l'acronimo ADR che rinvia, in realtà, ai vocaboli inglesi, "Adverse Drug Reaction".

¹⁷ Cfr., Santoro A., Genov G., Spooner A., Raine J., Arlett P. 2017. *Op. cit.*

¹⁸ Commissione europea. 2008. *Rafforzamento della farmacovigilanza per ridurre gli effetti avversi dei medicinali*, MEMO/08/782, Bruxelles, dicembre novembre in < http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-08-782_en.htm?locale=it >.

La Direttiva n. 83 del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 definisce il concetto di reazione avversa quale «reazione, nociva e non intenzionale, a un medicinale impiegato alle dosi normalmente somministrate all'uomo a scopi profilattici, diagnostici o terapeutici o per ripristinarne, correggerne o modificarne le funzioni fisiologiche»¹⁹. Questa definizione, è stata modificata una prima volta con la Direttiva n. 84 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010²⁰, che ha incluso l'uso non conforme alle indicazioni autorizzate a causa di errori terapeutici, sovradosaggio, uso improprio o abuso e gli effetti negativi associati all'esposizione per motivi professionali²¹.

Con il Decreto del Ministero della Salute del 7 settembre 2017, è stata ribadita la definizione di «reazione nociva e non voluta conseguente non solo all'uso autorizzato di un medicinale alle normali condizioni di impiego 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»²².

Le reazioni avverse insorgono per cause tra loro molto differenti. In particolare, esse possono essere dovute a:

- effetti farmacologici non riconosciuti in precedenza;
- reazioni idiosincrasiche;
- interazioni tra farmaci;
- interazioni farmaco-cibo;
- interazioni farmaco-patologia;
- fattori specifici per una popolazione di pazienti;
- fattori relativi al singolo paziente;
- errori medici;
- errori su uso improprio e abuso, o uso *off-label*;
- reazioni avverse da esposizione professionale.

Le segnalazioni di reazioni avverse sono classificate in base a un criterio di gravità del danno arrecato. Nello specifico, una reazione avversa viene definita grave se:

- è fatale;
- ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione;
- ha causato invalidità, grave o permanente;
- ha causato pericolo per la vita del paziente;
- ha portato ad anomalia congenita o difetto alla nascita;
- riguarda un evento clinicamente rilevante (IME, *Important Medical Event*);
- si riferisce alla mancanza di efficacia di alcuni farmaci, come i farmaci salvavita, contraccettivi, vaccini;
- causa neoplasie benigne, maligne o non specificate;
- causa infezioni o infestazioni.

È doveroso sottolineare che la terminologia medica utilizzata per descrivere una reazione avversa è codificata a livello internazionale secondo il modello proposto dal *Medical Dictionary of Regulatory Activities* (MedDRA)²³.

¹⁹ Art. 1, punto 11, Direttiva n. 83 del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=IT> >).

²⁰ Cfr., Direttiva n. 84 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010L0084&from=it> >).

²¹ Cfr., art. 101, Direttiva n. 84 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010.

²² Art. 1, lettera i), del Decreto del 7 settembre 2017 (< <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2017/11/02/256/sg/pdf> >).

²³ Il *Medical Dictionary of Regulatory Activities* (MedDRA) è «un dizionario terminologico medico standardizzato» sviluppato dall'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (Comitato internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per i prodotti farmaceutici a uso umano) (ICH) al fine «di facilitare lo

7.3 FARMACOVIGILANZA: NORMATIVE E LINEE GUIDA EUROPEE E ITALIANE

La normativa che disciplina la farmacovigilanza, sia in Europa, sia in Italia, ha subito in questi anni modifiche significative per adeguarsi alle innovazioni che hanno investito il settore biofarmaceutico, soprattutto per ciò che concerne la possibilità di poter ridurre ulteriormente i tempi di identificazione di eventuali problematiche relative alla sicurezza dei farmaci. Diversi studi hanno dimostrato, del resto, che un numero consistente di ospedalizzazioni sono causate da reazioni avverse ai farmaci. Tale problema, oltre a costituire un rischio per la salute dei pazienti poiché li espone maggiormente a comorbidità e mortalità, si traduce anche in un aggravio considerevole dei costi a carico dei Sistemi Sanitari Nazionali²⁵.

Good pharmacovigilance practices (GVP)

Le Good pharmacovigilance practices (GVP) sono misure elaborate per facilitare le pratiche della farmacovigilanza nell'UE. Le GVP si applicano ai titolari di AIC, all'EMA e alle autorità di regolamentazione dei medicinali negli Stati membri dell'UE. Le GVP sono divise in capitoli che possono essere distinti in due categorie: a) moduli riguardanti i principali processi di farmacovigilanza; b) considerazioni specifiche del prodotto o della popolazione. Ogni capitolo è sviluppato da un team composto da esperti dell'EMA e degli Stati membri dell'UE²⁴.

In Europa, oltre alle linee guida che si basano su “Linee guida di buone pratiche di farmacovigilanza” (*Good Pharmacovigilance Practices (GVP). Modules I-XVII*)²⁶, le principali norme di riferimento sono le seguenti:

- La Direttiva n. 83 del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001;
- Il Regolamento n. 726 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004²⁷;
- Il Regolamento n. 1235 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010²⁸;
- La Direttiva n. 84 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010;
- Il Regolamento di esecuzione n. 520 della Commissione del 19 giugno 2012²⁹;
- La Direttiva n. 26 della Commissione del 25 ottobre 2012³⁰;
- Il Regolamento n. 1027 del Parlamento europeo e del Consiglio del 25 ottobre 2012³¹;
- Il Regolamento di esecuzione n. 198 della Commissione del 7 marzo 2013³².

In Italia, invece, le norme principali sono:

- Il Decreto Ministeriale del 12 dicembre 2003³³;
- Il Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006³⁴;

scambio di informazioni nell'ambito della regolamentazione internazionale per prodotti medicali usati da soggetti umani» (ICH. 2018. *MedDRA* in < <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/italian> >).

²⁴ Cfr., Good pharmacovigilance practices (< <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices> >).

²⁵ Cfr., Commissione europea. 2008. *Rafforzamento della farmacovigilanza per ridurre gli effetti avversi dei medicinali*, cit.

²⁶ Cfr., Good pharmacovigilance practices (< <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices> >).

²⁷ Cfr., Regolamento n. 726 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0726&from=IT> >).

²⁸ Cfr., Regolamento n. 1235 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010R1235&from=IT> >).

²⁹ Cfr., Regolamento di esecuzione n. 520 della Commissione del 19 giugno 2012 (< <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:IT:PDF> >).

³⁰ Cfr., Cfr., Direttiva n. 26 del Parlamento europeo e del Consiglio del 25 ottobre 2012 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012L0026&from=EN> >).

³¹ Cfr., Regolamento n. 1027 del Parlamento europeo e del Consiglio del 25 ottobre 2012 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012R1027&from=IT> >).

³² Cfr., Regolamento di esecuzione n. 198 della Commissione del 7 marzo 2013 (< <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:065:0017:0018:IT:PDF> >).

³³ Cfr., Decreto Ministeriale del 12 dicembre 2003 (< <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2004/02/13/36/sg/pdf> >).

³⁴ Cfr., Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006 (< <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2006/06/21/142/so/153/sg/pdf> >).

- Il Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015³⁵.

Le recenti modifiche della normativa hanno definito ruoli, responsabilità e obblighi per i vari *stakeholders*. Tuttavia, a livello europeo, l'elemento di novità che spicca è l'istituzione del Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) presso l'EMA che svolge un ruolo chiave nel fornire raccomandazioni al Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) e al Gruppo di Coordinamento (CMD) su qualsiasi situazione emergente in farmacovigilanza e su tutto ciò che riguarda i sistemi di gestione dei rischi, oltre naturalmente a monitorare l'efficacia delle soluzioni adottate. In particolare, il PRAC si assicura che le aziende titolari di AIC abbiano potenziato il sistema di farmacovigilanza aziendale, introdotto il "Risk Management Plan" (RMP) per ogni nuovo medicinale e migliorato il sistema di reportistica delle reazioni avverse in modo da evitare duplicati.

Una componente importante nel processo di farmacovigilanza è rappresentata dai cittadini/pazienti, in quanto possono segnalare direttamente le reazioni avverse ai farmaci. In Italia, la segnalazione spontanea da parte di questa categoria era già attiva attraverso la compilazione di un modulo cartaceo, che oggi è compilabile anche via web in accordo a quanto disciplinato dalla normativa.

La trasparenza e l'efficacia della comunicazione per le problematiche relative alla sicurezza dei farmaci sono garantite da EudraVigilance (EV), l'unico database per la ricezione delle informazioni sui farmaci autorizzati in UE. Tutte le segnalazioni di reazioni avverse, anche quelle effettuate da parte delle aziende, sono dunque trasferite a EudraVigilance rispettando una tempistica differenziata a seconda della loro gravità. A EV si affianca poi un portale web per la comunicazione sui rischi dei farmaci, disponibile e accessibile a tutto il pubblico europeo.

7.4 IL SISTEMA NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA: ORGANIZZAZIONE E RUOLO DI AIFA

Secondo quanto previsto dal titolo IX del Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006, e ribadito dall'art. 14 del Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015, il Sistema Nazionale di Farmacovigilanza è gestito dall'AIFA per lo svolgimento delle funzioni a livello nazionale e per la partecipazione alle attività di farmacovigilanza dell'UE. Il Sistema Nazionale è utilizzato allo scopo di raccogliere informazioni sui rischi dei medicinali in relazione alla salute dei pazienti o alla salute pubblica. AIFA sottopone il sistema a regolari controlli e riporta alla Commissione europea ogni due anni i risultati delle analisi condotte.

La normativa, inoltre, prevede la partecipazione di vari soggetti, individuandone ruoli e attività: gli operatori sanitari, le Aziende Sanitarie Locali, le aziende farmaceutiche, i cittadini/pazienti, le Regioni tramite i Centri Regionali di Farmacovigilanza e l'AIFA collaborano affinché il sistema sia efficiente nell'osservare le disposizioni delle normative vigenti. Nello specifico, le principali responsabilità di AIFA in questo settore sono:

- gestire la Rete Nazionale di Farmacovigilanza;
- raccogliere informazioni sui rischi dei medicinali in relazione alla salute dei pazienti o alla salute pubblica, in particolare per quanto riguarda le reazioni avverse;
- incoraggiare, coadiuvata dalle Regioni, la registrazione delle sospette ADR che si verificano sul territorio nazionale da parte di operatori sanitari, pazienti e medici, facilitando la segnalazione anche offrendo formati alternativi per segnalare;
- promuovere l'informatizzazione dei flussi, gestendo la Rete Nazionale di Farmacovigilanza che collega strutture sanitarie e Regioni;
- promuovere e coordinare, anche in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, studi e ricerche di farmacoutilizzazione, farmacovigilanza attiva e farmacoepidemiologia;
- raccogliere, monitorare, valutare e analizzare le segnalazioni di sospette reazioni avverse con metodo scientifico, al fine di ridurre e prevenire i rischi per la salute pubblica e, se necessario, svolgere un'attività normativa concernente l'autorizzazione all'immissione in commercio;

³⁵ Cfr., Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015 (< <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2015/06/23/143/sg/pdf> >).

- garantire la comunicazione tempestiva al pubblico di problematiche relative alla farmacovigilanza dei medicinali tramite il web e mezzi adeguati;
- trasmettere annualmente al Ministero della Salute la relazione annuale sulla farmacovigilanza, con il supporto della Commissione tecnico-scientifica e la collaborazione del Consiglio Superiore di Sanità;
- trasmettere le segnalazioni di sospette ADR alla banca dati EudraVigilance;
- partecipare alle attività di farmacovigilanza dell'UE, collaborando e scambiando le informazioni con gli altri stati membri, l'EMA e la Commissione europea;
- valutare gli PSUR per evidenziare nuovi rischi o il cambiamento degli stessi o del rapporto rischio/beneficio dei medicinali³⁶;
- partecipare alla formulazione di processi decisionali, di procedure regolatorie (PSUR, RMP, *Referral*) e all'analisi dei segnali inviati³⁷;
- partecipare alle attività del PRAC;
- effettuare ispezioni di farmacovigilanza.

7.5 RUOLO DELLE REGIONI E DEI CENTRI REGIONALI DI FARMACOVIGILANZA

Le Regioni, singolarmente o di intesa fra loro, collaborano con l'AIFA per la realizzazione del programma di farmacovigilanza attiva, oggetto di convenzione tra l'Agenzia e le stesse Regioni, con lo scopo di fornire elementi di conoscenza e valutazione a integrazione dei dati che pervengono all'AIFA³⁸.

Le Regioni provvedono, nell'ambito delle proprie competenze, alla diffusione delle informazioni al personale sanitario e alla formazione degli operatori nel campo della farmacovigilanza, sviluppando azioni mirate al monitoraggio della sicurezza dei medicinali. Inoltre, collaborano al fine di fornire i dati sui consumi dei medicinali mediante programmi di monitoraggio sulle prescrizioni dei farmaci a livello regionale. Per le loro attività possono avvalersi anche di appositi Centri Regionali di Farmacovigilanza adeguatamente organizzati e strutturati: questi Centri, ove presenti, operano in stretta collaborazione con AIFA sulla base di specifiche procedure operative che definiscono le attività a livello regionale, garantendo il controllo di qualità e la corretta codifica delle segnalazioni del sistema di qualità nazionale.

Nel giugno 2018 l'AIFA ha pubblicato l'aggiornamento della *Procedura operativa per i Centri Regionali di Farmacovigilanza*³⁹, nella quale vengono definiti i principali compiti dei Centri Regionali, che possono così suddividersi:

1) Coordinamento regionale delle attività di Farmacovigilanza

- Rapporti con i responsabili locali di farmacovigilanza (RLFV) e altri operatori sanitari;
- Valutazione periodica delle segnalazioni regionali;
- Formazione e sensibilizzazione dei RLFV e altri operatori sanitari;
- Informazione e divulgazione di argomenti di farmacovigilanza;
- Gestione delle segnalazioni in Rete Nazionale di Farmacovigilanza;
- Supporto ai RLFV nella raccolta e inserimento delle segnalazioni di sospetta ADR nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza;
- Controllo di codifica e qualità dei dati relativi alle segnalazioni della propria Regione inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza;

³⁶ Cfr. § 7.17 di questo capitolo.

³⁷ Cfr. § 7.18 di questo capitolo.

³⁸ Cfr., art. 1 della Legge 27 n. 296 del dicembre 2006 (< <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2007/01/11/8/so/7/sg/pdf> >).

³⁹ AIFA. 2018. *Procedura operativa per i Centri Regionali di Farmacovigilanza*, in < http://www.farmaci-fc.it/files/2018/07/Procedura_operativa_CRFV-giugno_2018.pdf >.

- Valutazione del *causality assessment*;
- Verifica e coordinamento delle attività di *follow-up*;
- Supporto ai RLFV per l'informazione di ritorno al segnalatore;
- Collaborazione con AIFA;
- Analisi dei Segnali.

2) Attività complementari dei Centri Regionali di Farmacovigilanza

- Predisposizione, partecipazione e coordinamento di progetti di farmacovigilanza attiva;
- Collaborazioni tra Centri Regionali di Farmacovigilanza;
- Supporto ad altre attività di farmacovigilanza dell'AIFA.

7.6 IL DECRETO MINISTERIALE DEL 30 APRILE 2015: UN NUOVO SISTEMA DI FARMACOVIGILANZA

Il Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015 recepisce due importanti direttive europee (la Direttiva n. 84 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010 e la Direttiva n. 26 del Parlamento europeo e del Consiglio del 25 ottobre 2012⁴⁰) e costituisce un passaggio fondamentale nell'evoluzione del sistema di farmacovigilanza italiana. In questa norma sono presenti diversi elementi di novità, dall'ampliamento del concetto di reazione avversa, all'introduzione di una tempistica precisa per le segnalazioni, dalla partecipazione attiva di pazienti e cittadini al processo di segnalazione, alla nomina di un Responsabile Locale di Farmacovigilanza (RLFV).

La nuova definizione di reazione avversa si fonda sull'idea di reazione nociva e non voluta conseguente non solo all'uso autorizzato di un medicinale alle normali condizioni di impiego ma anche agli errori terapeutici e agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio, inclusi l'inappropriatezza d'uso e l'abuso del medicinale.

L'articolo 22 del decreto definisce, inoltre, gli obblighi a carico delle strutture e degli operatori sanitari. A tal proposito, le aziende sanitarie locali, le aziende ospedaliere, gli IRCCS e altre strutture analoghe nominano una figura di riferimento, con adeguata esperienza nel settore, identificata come Responsabile Locale di Farmacovigilanza. I principali compiti svolti dal RLFV sono relativi alla gestione delle segnalazioni di sospette ADR ricevute dagli operatori o dai cittadini o dai pazienti e, ove necessario, alla ricerca attiva di informazioni aggiuntive sulle segnalazioni. Per sottolineare l'importanza di questa figura, l'AIFA ha pubblicato sul proprio sito web un documento dal titolo *Procedura operativa AIFA per i responsabili locali di farmacovigilanza: gestione delle segnalazioni nella rete nazionale di farmacovigilanza*, nel quale si sottolinea come questa figura svolga un ruolo centrale nel sistema nazionale di farmacovigilanza⁴¹.

Il Responsabile Locale di Farmacovigilanza ricopre anche il delicato compito di “contact point” per la farmacovigilanza a livello locale: questo incarico si prefigge di sensibilizzare alla segnalazione spontanea tutti gli operatori sanitari per poi collaborare con l'Agenzia nei modi e nei tempi richiesti.

I medici e gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare tempestivamente, e comunque entro due giorni, le sospette ADR di cui vengono a conoscenza nell'ambito della propria attività, in modo completo e secondo le modalità individuate nel modello di segnalazione di AIFA. Le sospette ADR devono essere segnalate non oltre le trentasei ore per quanto riguarda le sospette reazioni avverse di medicinali di origine biologica; le segnalazioni verranno, in seguito, inviate al RLFV della struttura sanitaria di riferimento. Questo provvederà, previa verifica della completezza e della congruità dei dati, all'inserimento e alla validazione della segnalazione nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), entro e non oltre sette giorni dalla data del ricevimento della stessa.

⁴⁰ Cfr., Direttiva n. 26 del Parlamento europeo e del Consiglio del 25 ottobre 2012 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012L0026&from=EN> >).

⁴¹ AIFA. 2018. *Procedura operativa AIFA per i responsabili locali di farmacovigilanza: gestione delle segnalazioni nella rete nazionale di farmacovigilanza*, in < http://www.farmacifc.it/files/2018/10/PROCEDURA-OPERATIVA-AIFA-PER-I-RESPONSABILI-LOCALI-DI-FARMACOVIGILANZA_GESTIONE-DELLE-SEGNALAZIONI-NELLA-RETE-NAZIONALE-DI-FARMACOVIGILANZA-giugno-2018-.pdf >.

Il Responsabile Locale di Farmacovigilanza può richiedere al segnalatore (nel caso di operatore sanitario) i follow-up delle sospette reazioni avverse in tutti i casi in cui è ritenuto necessario e in presenza di ADR gravi. Per i casi di reazioni avverse a esito fatale, la persona qualificata ha l'obbligo di acquisire dal segnalatore una relazione clinica dettagliata, da trasmettere all'AIFA entro sette giorni solari e da inserire nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza nell'apposita sezione follow-up.

Le schede cartacee di segnalazione in originale saranno conservate presso la struttura sanitaria che le ha ricevute e, se richiesto, inoltrate in copia all'AIFA, alla Regione di appartenenza o al Centro di farmacovigilanza individuato dalla Regione. L'Agenzia, di seguito, provvede alla trasmissione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi verificatesi sul territorio nazionale presso la banca dati EudraVigilance entro quindici giorni solari successivi alla data di ricevimento della segnalazione. Nel caso di segnalazioni di sospette reazioni avverse non gravi da medicinali, saranno trasmesse, invece, per via elettronica alla banca dati EudraVigilance entro novanta giorni solari successivi alla data di ricevimento della segnalazione.

Questa normativa prevede, inoltre, una maggiore partecipazione non solo delle figure professionali ma anche dei pazienti e dei cittadini che, come gli operatori sanitari, sono tenuti a segnalare qualsiasi tipo di sospetta reazione avversa anche relativa a uso *off-label* di un medicinale, a errore terapeutico, ad abuso, a misuso, a sovradosaggio e a esposizione professionale. L'AIFA facilita le segnalazioni dei pazienti e dei cittadini offrendo oltre al formato elettronico, anche formati alternativi di segnalazione.

7.7 LA SEGNALAZIONE DI FARMACOVIGILANZA

La segnalazione di farmacovigilanza è una comunicazione non sollecitata che descrive una o più sospette reazioni avverse in un paziente che ha ricevuto uno o più farmaci al di fuori di uno studio o di un sistema di raccolta di dati organizzato⁴².

Il Decreto del Ministero della Salute del 30 aprile 2015 ha ribadito l'obbligo di segnalare tempestivamente le sospette reazioni avverse da farmaci e da vaccini e ha definito dei limiti di tempo entro cui gli operatori sanitari sono tenuti a effettuare la registrazione della segnalazione nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'AIFA. Come già ricordato al paragrafo precedente, i medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare entro due giorni le sospette reazioni avverse da medicinali; se si tratta di medicinali di origine biologica, inclusi i vaccini, l'obbligo di segnalazione si restringe a trentasei ore⁴³. Il responsabile di farmacovigilanza ha il compito di validare le segnalazioni nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza che è connessa direttamente a EudraVigilance.

Le segnalazioni possono essere effettuate direttamente sul sito web < www.vigifarmaco.it > oppure compilando i moduli presenti sul sito istituzionale dell'AIFA⁴⁴.

Vigifarmaco è un sistema attraverso cui gli operatori sanitari, i cittadini o i pazienti possono inviare in modo volontario segnalazioni di sospette ADR all'autorità regolatoria. Questa piattaforma prevede – dopo una pagina di presentazione nella quale viene ricordata l'importanza della segnalazione spontanea quale strumento principale per l'individuazione delle reazioni avverse – la registrazione del segnalatore in qualità di operatore sanitario o cittadino/paziente (Figura 4).

⁴² Cfr., EMA. 2017. *Good Pharmacovigilance Practices (GVP). Modulo VI - Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products*, in < https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports_en.pdf >.

⁴³ Cfr., art. 22, c. 2 e 3 del Decreto del Ministero della Salute del 30 aprile 2015.

⁴⁴ Cfr., Direttiva n. 20 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001 (< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0020&from=IT> >) e il Decreto Legislativo n. 211 del 24 giugno 2003 (< <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2003/08/09/184/so/130/sg/pdf> >).

Quale modulo desideri?

The screenshot shows two side-by-side panels. The left panel features a blue icon of a person with a stethoscope, the title 'Sono un operatore sanitario', and a text block: 'Sono un operatore sanitario (medico ospedaliero, medico specialista, medico di medicina generale, farmacista, infermiere, etc.) e voglio segnalare i disturbi che io o i miei pazienti abbiamo avuto in seguito all'assunzione di medicinali.' Below the text is a dark blue button labeled 'Prosegui'. The right panel features a blue icon of a person, the title 'Sono un cittadino', and a text block: 'Sono un cittadino e voglio segnalare i disturbi che io, i miei familiari o i miei conoscenti abbiamo avuto in seguito all'assunzione di medicinali.' Below the text is a dark blue button labeled 'Prosegui'.

Figura 4 - Schermata iniziale Vigifarmaco

Alle segnalazioni spontanee si aggiungono altri tipi di segnalazioni che devono essere riportate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, precisandone la provenienza: studi osservazionali, registri, progetti di farmacovigilanza, reazioni avverse osservate in studi compassionevoli e usi speciali, letteratura. Esistono anche segnalazioni sollecitate che provengono da specifici studi. La scheda di segnalazione di ADR da parte di un operatore sanitario è riportata nelle figure 5 e 6⁴⁵.

Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza non devono essere inserite le segnalazioni che provengono da studi clinici di tipo interventistico, in quanto questo tipo di segnalazioni è regolamentato dalla normativa sulle sperimentazioni cliniche. Le segnalazioni, per essere valutate, devono essere valide, ossia devono rispettare dei requisiti minimi, come, per esempio l'identificazione del segnalatore, del paziente, della reazione avversa e del farmaco sospetto.

⁴⁵ Cfr., la scheda di segnalazione di ADR da parte di un operatore sanitario pubblicata sul sito istituzionale dell'AIFA (< http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_filecb84.pdf >).

7.8 IL FLUSSO DELLE SEGNALAZIONI

Il flusso delle segnalazioni a regime prevede che le segnalazioni spontanee degli operatori sanitari e dei cittadini, con le modalità precedentemente descritte, vengano inviate al responsabile della farmacovigilanza della ASL di appartenenza o direttamente nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, dove saranno validate dal responsabile. Le segnalazioni effettuate dai titolari AIC, invece, anche se trasferite direttamente a EudraVigilance, saranno comunque visibili nella RNF. Da EudraVigilance, attraverso il processo definito di “re-routing”, tutte le segnalazioni, anche provenienti dai titolari AIC, vengono condivise con tutti gli Stati membri dell’UE (Figura 7).

Gli inserimenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza devono essere effettuati da parte del responsabile della farmacovigilanza, dopo un accurato controllo delle informazioni inserite, entro sette giorni dalla data di ricevimento della scheda di segnalazione: per questo motivo, è obbligatorio inserire nella scheda la data di ricevimento (riportata in Rete nel campo “Data Ricezione” nella cartella “Segnalatore”). Questo campo deve sempre essere compilato indicando la data nella quale il responsabile è venuto a conoscenza della segnalazione (tramite e-mail o fax). Il rispetto della tempistica è necessario anche per consentire l’invio a EudraVigilance nei tempi previsti. Infine, tutte le segnalazioni vengono inviate da EV al centro di Uppsala dell’OMS⁴⁶ per una condivisione a livello mondiale delle informazioni di sicurezza sull’uso dei medicinali.

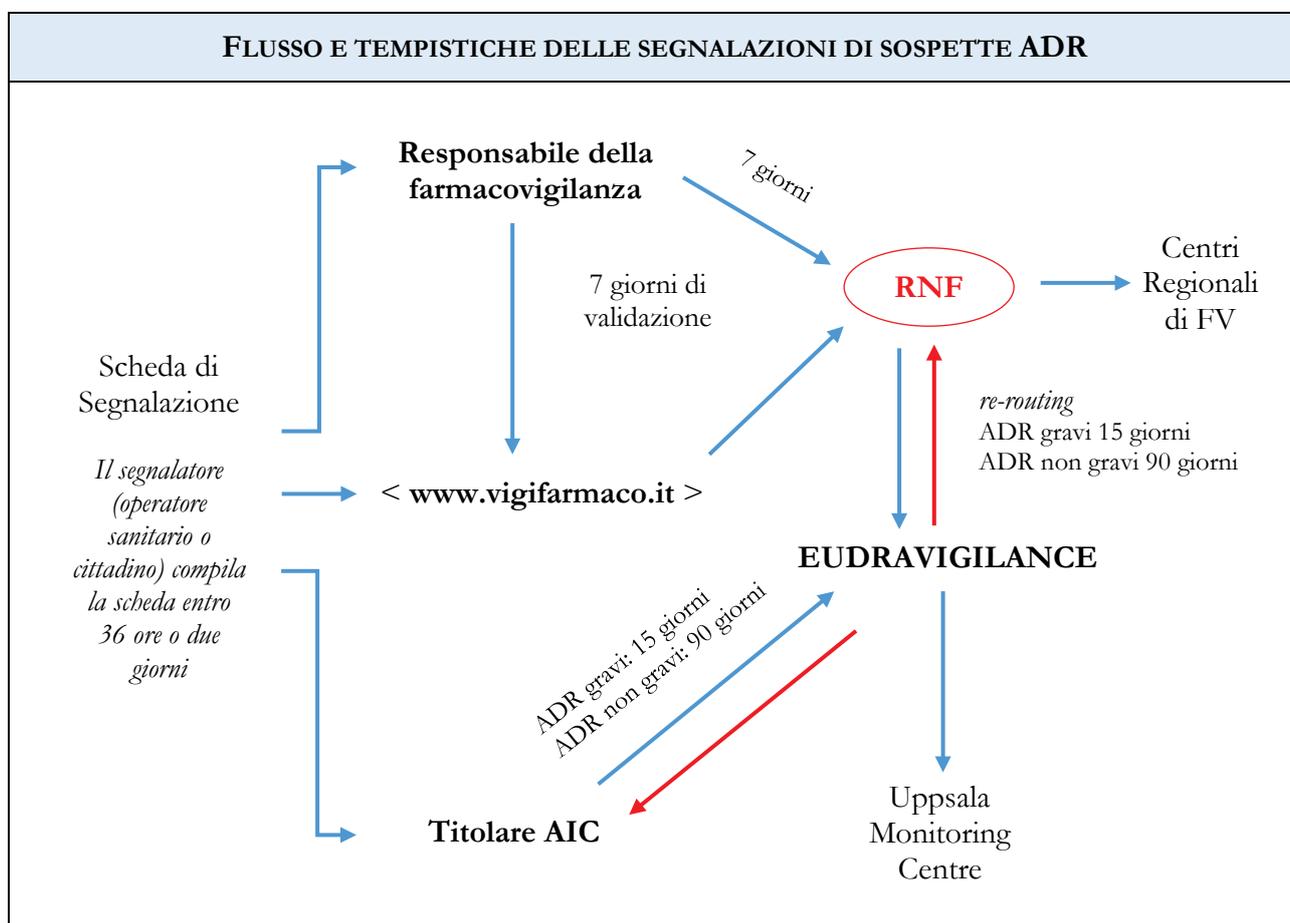


Figura 7 - Flusso e tempistiche delle segnalazioni di sospette ADR

⁴⁶ Cfr., Uppsala Monitoring Centre (< <https://www.who-umc.org/> >).

7.9 LA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA (RNF)

La Rete Nazionale di Farmacovigilanza è un database attivo dal novembre 2001 che garantisce la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci⁴⁷. La RNF, gestita direttamente dall'AIFA⁴⁸, crea di fatto una rete informatizzata che collega in un unico network l'AIFA, le Regioni, le ASL, le Aziende Ospedaliere (AO), gli IRCCS e le industrie farmaceutiche. Il sistema è stato poi potenziato negli anni, soprattutto con il collegamento a EV.

A partire dal 2017, i titolari di AIC devono inviare le segnalazioni di sospette ADR a EudraVigilance, che, a sua volta, informa la Rete Nazionale di Farmacovigilanza per l'avvenuta registrazione dei dati. Nel momento in cui una nuova scheda di segnalazione o follow up viene inserita nella rete, un sistema automatico di messaggistica invia una notifica alla Regione e al Centro regionale di farmacovigilanza di competenza. L'AIFA può accedere a tutte le funzioni del sistema e può procedere all'analisi dei dati, avendo accesso a EudraVigilance e WHO. Le ASL, le AO e gli IRCCS possono inserire, aggiornare e annullare segnalazioni e follow-up, rispondere ai segnalatori e/o alle aziende farmaceutiche e provvedere alla diffusione delle informazioni raccolte dagli operatori sanitari. Le aziende farmaceutiche possono visualizzare le segnalazioni relative ai propri farmaci o ai principi attivi di medicinali di loro proprietà, e inserire osservazioni su segnalazioni specifiche o aggiungere casi di letteratura.

La RNF, secondo quanto previsto dal Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015, è in comunicazione con EudraVigilance per la trasmissione delle segnalazioni di reazioni avverse secondo le tempistiche ricordate nei paragrafi precedenti e riceve da EudraVigilance, tramite re-routing, notifica delle nuove segnalazioni inserite da altri Stati membri dell'UE su prodotti medicinali presenti su territorio nazionale.

L'AIFA ha, inoltre, reso disponibile il sistema RAM (report Reazioni Avverse dei Medicinali) che permette la visualizzazione delle segnalazioni di ADR inserite nella RNF a partire dal 2002. Nel sistema RAM è possibile sviluppare ricerche sia a partire dal nome commerciale di un prodotto medicinale indicato come sospetto nella segnalazione, sia dal nome del principio attivo o delle associazioni di principi attivi indicati come sospetti nella segnalazione.

7.10 EUDRAVIGILANCE

EudraVigilance è il sistema per la gestione e l'analisi delle informazioni sulle sospette reazioni avverse ai medicinali che sono stati autorizzati o studiati nell'ambito di studi clinici nell'UE. L'Agenzia europea per i medicinali gestisce il sistema per conto dell'Unione europea (UE).

Il nuovo sistema EudraVigilance è stato lanciato da EMA il 22 novembre 2017, fornendo funzionalità migliorate alle autorità nazionali competenti, a EMA e ai titolari AIC (MAH) relativamente alle segnalazioni e al monitoraggio delle sospette reazioni avverse e all'individuazione dei rischi connessi alla sicurezza dei medicinali. I benefici attesi dall'implementazione del nuovo sistema sono:

- la segnalazione semplificata dei rapporti individuali di sicurezza (*Individual Case Safety Report* - ICSR) e il reinoltro agli Stati membri con prodotti autorizzati all'immissione in commercio nel loro territorio nazionale (*re-routing*). I titolari di AIC, infatti, non dovranno più fornire i rapporti alle autorità nazionali competenti, ma direttamente a EudraVigilance con una evidente riduzione delle duplicazioni. Attraverso la funzione di trasmissione dei dati chiamata "*re-routing*", Eudravigilance le inoltra alle Agenzie Regolatorie degli Stati membri nel cui territorio si sono verificate le ADR in questione;
- la migliore individuazione di problematiche di sicurezza, con conseguente più rapida azione per tutelare la salute pubblica;

⁴⁷ Cfr., AIFA. 2018. *Rete Nazionale di Farmacovigilanza* in < <http://www.aifa.gov.it/content/rete-nazionale-di-farmacovigilanza> >. Per le segnalazioni derivanti da studi clinici, invece, viene seguita la normativa sulle sperimentazioni cliniche regolamentata Direttiva n. 20 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001.

⁴⁸ Anche l'accesso al sito web della RNF è possibile attraverso quello dell'AIFA ed è consentito solo agli utenti registrati, i quali possono visualizzare le informazioni e i dati relativi alla loro specifica utenza (AIFA, Regioni, ASL, Centri Regionali di Farmacovigilanza, aziende farmaceutiche).

- la maggiore trasparenza sulla base di un più ampio accesso alle segnalazioni di sospette reazioni avverse da parte dei professionisti del settore sanitario attraverso il portale adrreports.eu;
- una più efficiente ricerca avanzata e capacità di analisi dei dati;
- un aumento della capacità del sistema per supportare grandi volumi di utenti e i loro rapporti;
- la collaborazione più efficiente con l'Organizzazione Mondiale della Sanità.

EudraVigilance è composto da diverse componenti che svolgono compiti differenti e specifici nel processo di segnalazione elettronica di sospette reazioni avverse al farmaco (Figura 8)⁴⁹.

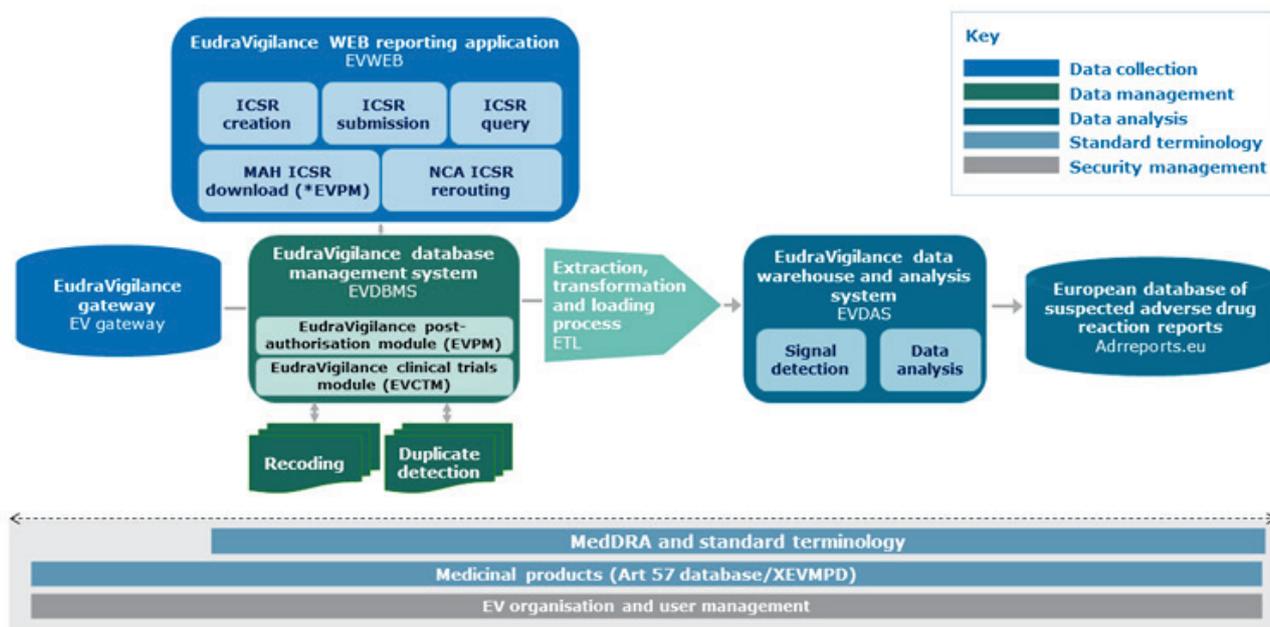


Figura 8 - Componenti del sistema EudraVigilance

Le componenti principali di EudraVigilance sono:

- **EVWEB** (applicazione web EudraVigilance) è l'interfaccia per il sistema di gestione del database EudraVigilance (EDBMS) e consente agli utenti registrati di creare, inviare e visualizzare ICSR, messaggi di sicurezza e di riconoscimento. EVWEB consente, inoltre, agli utenti di eseguire *query*.
- **EV Gateway** supporta il processo di scambio elettronico di dati, come messaggi di sicurezza tra un mittente e un ricevitore. I messaggi di sicurezza contengono ICSR.
- **EDBMS** (*Eudravigilance database management system*) è sistema di gestione del database EudraVigilance, supporta l'elaborazione di messaggi di sicurezza, di riconoscimento e ICSR. Include due parti:
 - a. **EVPM** (*EudraVigilance post authorization module*) dedicato alla raccolta di ICSR relativi a tutti i medicinali autorizzati nello Spazio Economico Europeo.
 - b. **ECCTM** (*EudraVigilance clinical trials module*) è il modulo di sperimentazione clinica dedicato alla raccolta di ICSR di sospette reazioni avverse gravi e inaspettate (SUSAR). I seguenti tipi di ICSR sono raccolti in ECCTM: “segnalazione da studio” con tipo di studio “studi clinici”. Sulla base di un processo che estrae, trasforma e carica regolarmente i dati (processo ETL), l'EDBMS è l'origine dati per il sistema di analisi dei dati EudraVigilance (EVDAS).
- **EVDAS** (*Eudravigilance data analysis system*) è il sistema di analisi dei dati EudraVigilance che supporta le attività di monitoraggio della sicurezza della farmacovigilanza dell'UE con l'obiettivo principale

⁴⁹ Cfr., EMA. 2018. *EudraVigilance system overview* in < <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/eudravigilance-system-overview> >. Anche lo schema riprodotto in Figura 8 è tratto dalla fonte appena citata.

di rilevare i segnali e valutare le ICSR. EVDAS include una misura di disproporzionalità, che è il Reporting Odds Ratio (ROR). I risultati EVDAS in relazione alla farmacovigilanza includono “Rapporti di Monitoraggio Elettronico della Reazione (RMR)”, “elenchi di singoli casi di sospette reazioni avverse” e “moduli di segnalazione caso individuale”.

Per offrire un accesso pubblico alle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci, è stata varata nel 2012 dall’EMA la banca dati europea delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci. Si tratta di un portale che permette di cercare e visualizzare i dati di EudraVigilance sulle sospette reazioni avverse per i medicinali autorizzati in EU. Gli utenti possono trovare rapporti o navigare per nome della sostanza attiva. Per i farmaci autorizzati a livello centrale, è possibile utilizzare anche il nome del prodotto.



Figura 9 - Particolare della homepage della Banca dati europea delle segnalazioni di ADR

7.11 IL COMITATO PER LA VALUTAZIONE DEI RISCHI PER LA FARMACOVIGILANZA (PRAC)

Il Comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) è stato istituito dall’EMA in linea con la legislazione sulla farmacovigilanza entrata in vigore nel 2012.

Il PRAC, responsabile della valutazione e del monitoraggio della sicurezza dei medicinali per uso umano in tutta Europa, è composto da:

- un presidente e un vicepresidente, eletti dai membri del PRAC;
- un membro effettivo e un membro supplente nominati da ciascuno degli Stati membri dell’UE;
- un membro effettivo e un membro supplente nominati da ciascuno degli Stati SEE-EFTA;
- sei membri nominati dalla Commissione europea, tra persone a elevate competenze, individuate sulla base di un invito pubblico a manifestare interesse;
- un membro effettivo e un membro supplente nominati dalla Commissione europea, sulla base di un invito pubblico a manifestare interesse, previa consultazione con il Parlamento europeo, in qualità di rappresentanti degli operatori sanitari;
- un membro effettivo e un membro supplente nominati dalla Commissione europea, sulla base di un invito pubblico a manifestare interesse, previa consultazione del Parlamento europeo, in qualità di rappresentanti dei pazienti.

Tutti i membri del PRAC sono nominati in base alla loro competenza pertinente in materia di farmacovigilanza e valutazione del rischio dei medicinali per uso umano, al fine di garantire i più alti livelli

di qualifiche specialistiche e un ampio spettro di competenze. I membri e i sostituti sono nominati per un periodo di tre anni che può essere prorogato una sola volta.

Il mandato del PRAC riguarda tutti gli aspetti della gestione del rischio dell'uso di medicinali per uso umano compresi l'individuazione, la valutazione, la minimizzazione del rischio e la comunicazione relativa al rischio di reazioni avverse, tenendo conto dell'effetto terapeutico del medicinale per uso umano, la progettazione e la valutazione degli studi sulla sicurezza post-autorizzazione e l'audit di farmacovigilanza. Inoltre, il PRAC fornisce raccomandazioni e consulenza al CHMP, al CMDh, al segretariato dell'EMA, al Consiglio di Amministrazione EMA e alla Commissione europea, su qualsiasi questione connessa alle attività di farmacovigilanza in relazione sia ai medicinali per uso umano, sia ai sistemi di gestione dei rischi.

Il PRAC può essere coinvolto in diverse procedure:

- Valutazione delle segnalazioni riguardo a farmaci commercializzati nell'UE;
- Procedure di *referral*, vale a dire procedure usate per risolvere problemi riguardo alla sicurezza o al rapporto beneficio-rischio di un farmaco o di una classe di farmaci⁵⁰;
- Valutazione dei piani di gestione del rischio (RMP) dei farmaci;
- Valutazione dello PSUR (il report periodico di aggiornamento sulla sicurezza - *Periodic Safety Update Report*), nel quale almeno una delle autorizzazioni alla commercializzazione è stata data con la procedura centralizzata;
- Definizione di una lista di *EU Reference Dates* (EURD) e della frequenza di presentazione degli PSUR;
- Ispezioni.

Le attività del PRAC, a seconda delle procedure, possono essere dunque così suddivise:

- Fornire raccomandazioni per le procedure urgenti dell'UE innescate per motivi di sicurezza, per la valutazione unica dello PSUR e per i segnali di farmacovigilanza;
- Emettere una lettera di approvazione o di obiezione per i protocolli PASS e per i risultati degli studi;
- Essere consultato per l'istituzione e il successivo aggiornamento dell'elenco delle date di riferimento dell'UE (EURD) e la frequenza della presentazione degli PSUR, per l'aggiornamento dell'elenco dei medicinali che richiedono un monitoraggio aggiuntivo;
- Definire un parere per le ispezioni di farmacovigilanza, per i RMP, per i rinnovi, rivalutazioni annuali e, su richiesta del CHMP o su richiesta di uno Stato membro dell'UE, può emettere un parere per le variazioni di sicurezza di tipo II: il PRAC emette, inoltre, un parere per le comunicazioni sulla sicurezza degli Stati membri.

7.12 IL SEGNALE IN FARMACOVIGILANZA

L'OMS definisce il "segnale" in ambito di farmacovigilanza, «un'informazione (...) su una possibile relazione causale fra un evento avverso e un farmaco, essendo la relazione fra questi non nota o precedentemente documentata in modo incompleto»⁵¹. L'FDA lo considera invece come un

⁵⁰ Un *referral* può essere fatto per varie ragioni, dalle preoccupazioni sulla sicurezza di una classe di farmaci, al disaccordo tra gli Stati membri dell'UE sull'uso di un farmaco. Al termine di una procedura di *referral*, il PRAC produce una raccomandazione e la Commissione Europea invia una decisione a tutti gli Stati membri riguardo alle misure da prendere per implementare la raccomandazione del PRAC (cfr., EMA. *Referral procedures* in < <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures> >).

⁵¹ Delamothe T. 1992. "Reporting adverse drug reactions". *British Medical Journal*, 304: p. 465. Questa definizione fu presentata nel 1991 durante una riunione dei vari centri nazionali che partecipano al programma dell'OMS per il monitoraggio internazionale dei farmaci (cfr., Uppsala Monitoring Centre. 2019. *What is a signal?* in < <https://www.who-umc.org/research-scientific-development/signal-detection/what-is-a-signal/> >).

sospetto/preoccupazione (*concern*) riguardante un eccesso di eventi avversi paragonati a quanto ci si aspetterebbe sia associato al prodotto in uso⁵². Tuttavia, l'espressione maggiormente utilizzata in letteratura è quella scelta dal *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS), che considera il segnale «un'informazione proveniente da una o più fonti (inclusi osservazioni e esperimenti), che suggerisce una nuova associazione potenzialmente causale, o un nuovo aspetto di un'associazione conosciuta, fra un intervento e un evento o insieme di eventi correlati, sia avversi che di beneficio, che viene giudicata di probabilità sufficiente per giustificare un'azione di verifica»⁵³.

Un segnale può pertanto considerarsi un'ipotesi di una possibile correlazione tra un farmaco e un evento avverso: esso non stabilisce che tra il farmaco e l'evento ci sia una correlazione causale, e suggerisce la necessità di ulteriori indagini per chiarire l'associazione osservata.

Per poter indicare una nuova associazione potenzialmente causale o un nuovo aspetto di una associazione nota, qualunque segnale dovrebbe essere validato, prendendo in considerazione altre fonti di informazione. Un segnale, del resto, emerge quando viene evidenziato un nuovo rischio relativo a un farmaco che prima non era stato considerato, nel momento in cui aumenta la gravità di un rischio già noto o cambia la frequenza, oppure quando si identifica un nuovo gruppo di prodotti medicinali a rischio. Tutte le attività condotte a determinare questi aspetti (vale a dire se ci sono, appunto, nuovi rischi associati a una sostanza attiva o un prodotto medicinale oppure se dei rischi noti sono intanto cambiati) costituiscono il processo di gestione del segnale.

Tale processo si basa sull'esaminazione di:

- Segnalazioni spontanee (ICSRs - report di sicurezza su casi individuali);
- Dati raccolti su sistemi di sorveglianza attiva o studi;
- Informazioni di letteratura;
- Altre fonti di dati.

Il processo di gestione del segnale si caratterizza quindi per un rilevamento iniziale del segnale, attraverso la validazione e la conferma, a cui segue un'analisi e una prioritizzazione, quindi la valutazione del segnale, fino ad arrivare a una raccomandazione finale. Nell'UE, il processo di gestione del segnale interessa tutte le parti coinvolte nel monitoraggio della sicurezza dei prodotti medicinali inclusi pazienti, operatori sanitari, titolari di AIC, autorità regolatorie, comitati scientifici e organi decisionali⁵⁴.

Dunque, l'identificazione del segnale è il processo in cui i dati clinici e non clinici vengono monitorati proattivamente, e valutati attraverso tutte le fasi del ciclo di vita di un prodotto, al fine di identificare possibili associazioni causali e comprendere il profilo di sicurezza di un farmaco (Figura 10).

Il rilevamento del segnale deve seguire, come principio generale, una metodologia riconosciuta che possa variare a seconda del tipo di medicinale analizzato. Per determinare il valore probatorio (cioè le evidenze a supporto) di un segnale, una metodologia riconosciuta può essere scelta valutando e tenendo in considerazione la rilevanza clinica, la forza quantitativa dell'associazione, la consistenza dei dati, la relazione esposizione-risposta, la plausibilità biologica, le scoperte sperimentali, le possibili analogie e la natura della qualità dei dati. Alcune linee guida sui metodi per il rilevamento del segnale sono indicate in

⁵² Cfr., U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). 2005. *Guidance for Industry. Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment*, p. 4 (< <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071696.pdf> >).

⁵³ CIOMS Working Group IV (WHO). 2010. *Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance. Report of CIOMS Working Group VIII*, p. 123.

⁵⁴ L'EMA ha sviluppato, tra le linee guida della Good Pharmacovigilance Practices (GVP), il modulo IX che fornisce i requisiti sulle strutture e sui processi coinvolti nella gestione del segnale (cfr., EMA. 2017. *Good Pharmacovigilance Practices (GVP). Modulo IX*, in < <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices> >).

*Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance, Report of CIOMS Working Group VIII*⁵⁵ e in *Guideline on the Use of Statistical Signal Detection Methods in the EudraVigilance Data Analysis System*⁵⁶.

Al di là della metodologia scelta, è tuttavia doveroso sottolineare che non possono essere disattesi alcuni passaggi che costituiscono, a prescindere da qualsiasi valutazione, i punti chiave di ogni gestione del segnale (Figura 10). In particolare,

- a) deve essere usato un metodo appropriato al data set (per esempio, l'uso di mezzi statistici complessi non è appropriato per data set piccoli);
- b) devono essere considerati i dati provenienti da tutte le fonti appropriate;
- c) sono necessari sistemi per assicurare la qualità dell'attività di rilevamento del segnale;
- d) qualunque risultato di una valutazione dei dati raccolti dovrebbe essere esaminato, con specifiche scadenze, da una persona qualificata.
- e) il processo dovrebbe essere adeguatamente documentato, incluso il rationale per il metodo e la periodicità dell'attività di rilevamento del segnale.

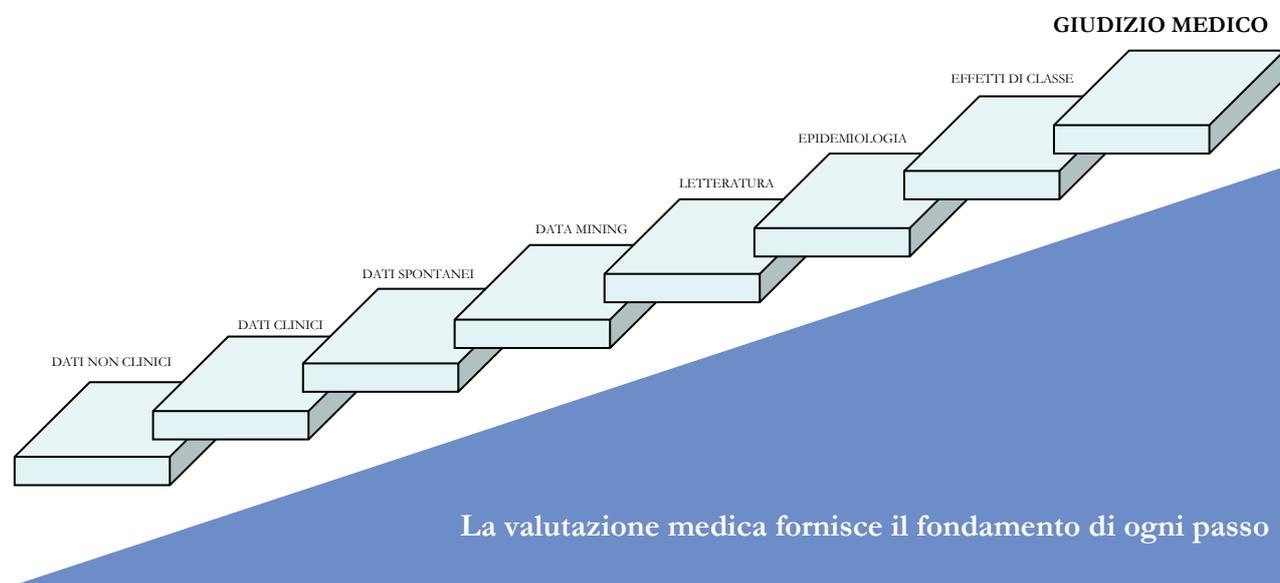


Figura 10 - Processo di identificazione del segnale

7.13 LA VALUTAZIONE DEGLI INDIVIDUAL CASE SAFETY REPORT (ICSR)

Il rilevamento dei segnali può essere realizzato basandosi sulla valutazione degli Individual Case Safety Report (ICSR) o di analisi statistiche che sfruttano grandi database, oppure da una combinazione di entrambi.

In *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products*⁵⁷, una linea guida che si occupa nello specifico della gestione duplicata delle segnalazioni di sospette ADR, è chiarito che gli ICSR possono essere originati da:

⁵⁵ Cfr., CIOMS Working Group IV (WHO). 2010. *Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance. Report of CIOMS Working Group VIII*.

⁵⁶ Cfr., EMA. 2006. *Guideline on the Use of Statistical Signal Detection Methods in the EudraVigilance Data Analysis System*, in < https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/draft-guideline-use-statistical-signal-detection-methods-eudravigilance-data-analysis-system_en.pdf >.

⁵⁷ Cfr., EMA. 2017. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI - Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products*, in < https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports_en.pdf >.

- 1) sistemi di segnalazione spontanei;
- 2) studi post-autorizzativi;
- 3) monitoraggio della letteratura.

Del resto, in casi eccezionali, anche una segnalazione singola di una reazione avversa seria e grave (per esempio, un caso di necrolisi epidermica tossica, anemia aplastica o trapianto di fegato) potrebbe essere sufficiente per far emergere un segnale per intraprendere azioni successive.

Una review di ICSR dovrebbe pertanto ponderare attentamente i seguenti aspetti:

- a) il numero di casi (dopo l'esclusione di duplicati);
- b) i dati demografici del paziente (incluso età e sesso);
- c) il prodotto medicinale sospetto (incluso dose somministrata, formulazione);
- d) la sospetta reazione avversa (incluso segni e sintomi);
- e) l'associazione temporale;
- f) l'*outcome* clinico in relazione alla continuazione del farmaco o all'interruzione (*challenge/rechallenge information*).

Una valutazione di causalità di una sospetta associazione dovrebbe, inoltre, soppesare la presenza di potenziali cause alternative, inclusi i farmaci concomitanti, la malattia di base, il giudizio di causalità del valutatore e la plausibilità della correlazione biologica e farmacologica.

Un possibile segnale di allarme può derivare anche da screening manuale di casi individuali (in caso di numero di segnalazioni limitate) oppure dall'utilizzazione di metodi statistici (nel caso in cui si vogliano analizzare grandi numeri di segnalazioni). Lo screening manuale di casi individuali si basa sull'esperienza clinica del valutatore e su un approccio di *causality assessment*. L'utilizzazione di metodi statistici non tiene invece in considerazione l'esperienza del valutatore, ma si basa sul principio di di-sproporzionalità. A partire dal presupposto che ogni segnale debba essere comunque sempre verificato, il principio di di-sproporzionalità si realizza quando un particolare evento viene riportato in maniera più frequente associato a un farmaco piuttosto che ad altri. In realtà, in questi casi, la terminologia più appropriata è segnale di di-sproporzionalità (SDR), il quale si basa sul calcolo del *Proportional Reporting Ratio* (PRR) oppure sul *Reporting Odds Ratio* (ROR).

7.14 VALIDAZIONE, CONFERMA E PRIORITIZZAZIONE DEL SEGNALE

La validazione del segnale rappresenta il processo di verifica dei dati a supporto del segnale rilevato. In questi casi, anche se un segnale non viene validato, può comunque meritare un'attenzione speciale in analisi future. Questa fase prevede la ricerca di una più ampia documentazione che giustifichi ulteriori approfondimenti relativi al segnale. In particolare, sono fondamentali per il processo di validazione del segnale:

- la rilevanza clinica;
- la conoscenza precedente della potenziale associazione;
- la disponibilità di altre fonti rilevanti di informazioni sulla medesima associazione.

L'EMA predispose – ogni trenta giorni per tutti i principi attivi e ogni quindici giorni per i principi attivi sottoposti a monitoraggio addizionale – un file Microsoft Excel intitolato eRMR (*electronic Reaction Monitoring Reports*), che fornisce dati aggregati relativi all'ICSR e incorpora ROR come misura statistica. Questo file, in cui sono elencate le coppie di principio attivo ed evento avverso per le quali si sono verificati i segnali, è immesso nel sistema Eudravigilance a cui hanno accesso tutti gli Stati membri. La conferma del segnale viene effettuata dallo Stato membro *lead* (*Lead Member State*) per le autorizzazioni di tipo nazionale e dal *rappporteur* del PRAC per i farmaci autorizzati con procedura centralizzata: in entrambi i casi entro trenta giorni dal ricevimento dell'eRMR. In Italia, l'attività relativa alla gestione del segnale

viene organizzata per ATC e realizzata da AIFA in collaborazione con i centri regionali di farmacovigilanza.

Tutti i segnali confermati vengono trasmessi al PRAC per la successiva fase di prioritizzazione; i segnali validati vengono poi tracciati attraverso l'*European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool* (EPITT).

Un elemento chiave nel processo di gestione del segnale è quello di riuscire a identificare in modo efficace e rapido i segnali che potrebbero avere un impatto sulla salute pubblica o che potrebbero modificare in modo sostanziale il profilo beneficio/rischio di un farmaco. Tali segnali richiedono un'attenzione particolare e la loro gestione deve essere prioritaria e senza ritardi. Il processo di prioritizzazione del segnale è effettuato dal PRAC e si basa sull'analisi dei seguenti punti:

- l'impatto sui pazienti in base alla gravità, alla reversibilità e alla potenziale prevenzione dell'evento e esito clinico dell'associazione;
- le conseguenze derivanti da una eventuale interruzione del trattamento sulla patologia e sulla disponibilità di altre opzioni terapeutiche;
- la forza e la consistenza dell'evidenza a supporto dell'associazione (per esempio, il razionale biologico o l'alto numero di casi riportati);
- il contesto clinico (per esempio, se l'associazione suggerisce una sindrome clinica che può includere altre reazioni);
- l'impatto sulla salute pubblica (che considera in generale il numero di pazienti e particolari popolazioni in trattamento);
- un'aumentata frequenza o gravità di un'associazione già nota;
- una reazione avversa sospetta non precedentemente nota;
- una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio ancora in valutazione.

L'esito della prioritizzazione deve essere inserito in EPITT con una relativa giustificazione del livello di priorità attribuito e deve includere un'identificazione della tempistica di gestione del segnale.

7.15 LA VALUTAZIONE DEL SEGNALE

Lo scopo della valutazione del segnale è quello di fornire un razionale affinché un segnale validato venga ulteriormente indagato per ottenere dati aggiuntivi e definire un'eventuale azione regolatoria. Nello specifico, la valutazione del segnale consiste in un'analisi di dati non clinici, clinici, farmacologici e di altre fonti, effettuata dal PRAC.

La valutazione può dare un esito sulla correlazione tra farmaco ed evento e termina con una raccomandazione che può includere:

- a) nessuna necessità di ulteriore valutazione;
- b) una richiesta di acquisizione di dati addizionali (per esempio, PASS, PSUR);
- c) un'azione regolatoria (misure di minimizzazione del rischio, *referral*, RMP, *product information*, variazioni, sospensione, eccetera);
- d) un'ispezione di farmacovigilanza.

7.16 IL MONITORAGGIO ADDIZIONALE

L'attività di monitoraggio addizionale è prevista dal Regolamento n. 1027 del Parlamento europeo e del Consiglio del 25 ottobre 2012, che modifica il Regolamento n. 726 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 per quanto concerne gli aspetti di farmacovigilanza. L'art. 23 del Regolamento n. 1027 introduce la forma di monitoraggio addizionale, operato nella *real life* dei medicinali da parte delle Agenzie Regolatorie e dedicato a particolari prodotti autorizzati a livello nazionale o centralizzato.

L'EMA, in collaborazione con gli Stati membri dell'UE, stila un elenco pubblico di medicinali che viene aggiornato periodicamente.

Tra i farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale si annoverano i nuovi medicinali e i medicinali sui quali le autorità competenti richiedono l'esecuzione di ulteriori studi. In particolare, i farmaci sono sottoposti a monitoraggio addizionale se:

- contengono un nuovo principio attivo autorizzato nell'UE dopo il primo gennaio 2011;
- sono medicinali biologici autorizzati dopo il primo gennaio 2011;
- sono farmaci per i quali il titolare AIC (*Marketing Authorization Holder*, MAH) è tenuto a svolgere uno studio sulla sicurezza post-autorizzazione (PASS);
- sono medicinali con approvazione condizionata o autorizzati in circostanze eccezionali e medicinali autorizzati con obblighi specifici sulla registrazione o il monitoraggio delle reazioni avverse sospette al farmaco.

Ciononostante, qualsiasi altro prodotto può essere sottoposto a monitoraggio addizionale qualora le Agenzie lo ritengano necessario. In genere, si tratta di medicinali con una AIC recente o che necessitano di essere studiati a lungo termine (benché ciò non significa che non siano medicinali sicuri).

I medicinali restano soggetti a monitoraggio addizionale per un periodo di cinque anni o fino a quando non sono state osservate le condizioni che hanno portato a richiedere il monitoraggio addizionale, per esempio il completamento del PASS o delle condizioni legate al rilascio dell'AIC.

Con l'obiettivo di identificare in forma univoca tali farmaci in tutti i paesi dell'UE, il Regolamento di esecuzione n. 198 della Commissione del 7 marzo 2013 ha individuato un simbolo comune, ovvero un triangolo equilatero nero capovolto ▼, che è presente sul foglio illustrativo e sugli RCP, seguito dalla dicitura standard "Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale", per informare pazienti e operatori sanitari che il farmaco è soggetto a monitoraggio.

Nella *real life*, il medicinale sarà utilizzato da un gruppo di pazienti più ampio e diversificato rispetto a quanto si fa nei trial clinici pre-autorizzativi. Inoltre, alcuni effetti indesiderati meno frequenti possono essere rilevati soltanto se un medicinale è usato a lungo da un numero elevato di persone: è, quindi, fondamentale che la sicurezza di tutti i farmaci sia continuamente monitorata per tutto il tempo in cui sono presenti sul mercato.

È particolarmente importante che i cittadini e i pazienti conoscano il significato del simbolo relativo al monitoraggio addizionale in modo da essere più attenti e informare immediatamente il proprio medico circa l'insorgenza di effetti indesiderati correlati all'uso del farmaco. La segnalazione di un effetto indesiderato aiuta, infatti, le autorità competenti a garantire che i benefici di tali medicinali siano sempre superiori ai loro rischi e, in caso contrario, a poter intraprendere adeguate azioni regolatorie, quando necessario.

7.17 RAPPORTO PERIODICO DI AGGIORNAMENTO SULLA SICUREZZA (PSUR)

Il rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report* – PSUR) è un documento che i titolari AIC sono tenuti a presentare alle Agenzie Regolatorie a determinati intervalli di tempo, in seguito all'autorizzazione in commercio di un medicinale.

Lo PSUR, come riportato dal Regolamento di esecuzione n. 520 della Commissione del 19 giugno 2012, è un importante strumento per monitorare l'evoluzione del profilo di sicurezza di un medicinale dopo la sua immissione in commercio nell'UE. Nello PSUR sono riassunti i dati sui rischi e benefici e i risultati di tutti gli studi effettuati con il medicinale, relativamente agli usi autorizzati e non autorizzati.

Lo scopo di uno PSUR è presentare un'analisi completa, concisa e critica del rapporto rischio/beneficio del medicinale, tenendo conto delle informazioni nuove o emergenti nel contesto delle specifiche evidenze aggiuntive. Il format del documento è modulare e deve comprendere tutti i dati disponibili sulle nuove informazioni emerse dopo la chiusura dati dell'ultimo rapporto presentato (*data lock point*). Il documento *stand alone* deve essere costantemente aggiornato poiché, se necessario, le Agenzie regolatorie ne possono richiedere la presentazione in qualsiasi momento. Il documento *Guideline on good*

*pharmacovigilance practices (GVP). Module VII - Periodic safety update report*⁵⁸ si occupa in maniera specifica di fornire indicazioni sulla stesura di tali report e deve essere integrato con la nota esplicativa pubblicata il 31 ottobre 2017 da EMA⁵⁹.

Nello PSUR, oltre alle informazioni relative allo status mondiale di autorizzazione del medicinale, alle eventuali misure di sicurezza poste in atto, alla stima della popolazione che utilizza il prodotto, devono essere riportati anche i dati di sintesi degli studi interventistici e non interventistici eseguiti, i dati tratti dalla letteratura, i dati non clinici, la valutazione dei segnali, la valutazione dei benefici e l'analisi integrata del beneficio/rischio. Sulla base della valutazione dei dati cumulativi di sicurezza, il titolare AIC deve trarre conclusioni e proporre azioni come, per esempio, la necessità di modificare le informazioni sul prodotto.

Il titolare AIC – salvo diversa richiesta delle autorità competenti – prepara un singolo PSUR per tutti i medicinali contenenti lo stesso principio attivo con le annesse informazioni riguardo tutte le indicazioni autorizzate, la via di somministrazione, le forme e i regimi di dosaggio, indipendentemente dal fatto che siano autorizzati in base a nomi e attraverso procedure separate. L'EMA utilizza le informazioni per determinare se vi sono nuovi rischi identificati per un medicinale o se il bilancio di benefici e rischi è cambiato. Può quindi decidere se effettuare ulteriori indagini o intraprendere azioni per proteggere il pubblico dai rischi identificati, come per esempio l'aggiornamento delle informazioni fornite agli operatori sanitari e ai pazienti o l'attuazione di altre misure di minimizzazione del rischio.

Gli PSUR devono essere presentati ogni sei mesi nei primi due anni dopo il rilascio AIC, ogni anno nei successivi due anni e poi ogni tre anni, o in base alla frequenza di presentazione prevista dall'elenco delle date di riferimento dell'Unione europea, l'EURD *list*.

L'EURD *list*, aggiornata su base mensile e preparata dal CHMP e dal CMDh previa consultazione con il PRAC, è un elenco completo di sostanze attive e combinazioni di principi attivi contenuti in medicinali soggetti a diverse AIC che reca la frequenza di presentazione dello PSUR, le date di riferimento per la presentazione e le *Date Lock Point* (DLP) per i successivi report. L'EURD *list* facilita una miglior organizzazione delle DLP e la gestione delle presentazioni degli PSUR dei medicinali contenenti lo stesso principio attivo o della stessa combinazione di principi attivi. L'EURD consente un'unica valutazione degli PSUR per i prodotti contenenti lo stesso principio attivo, anche soggetti a diverse autorizzazioni all'immissione in commercio in più di uno Stato membro dell'UE. La valutazione è effettuata dal PRAC o, in caso di prodotti autorizzati a livello nazionale, solo dallo Stato membro capofila designato (*Lead Member State*). Le tempistiche per la valutazione sono di centotrentaquattro giorni, seguiti da sessantasette giorni di processo decisionale della Commissione Europea (se applicabile).

⁵⁸ Cfr., EMA. 2013. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII – Periodic safety update report* < https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report_en.pdf >.

⁵⁹ Cfr., EMA. 2017. *Explanatory Note to GVP Module VII* in < https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report-explanatory_en.pdf >.

Nello specifico, le tempistiche per la valutazione sono scandite da una serie di step descritti in Figura 11.

TEMPISTICHE E ATTIVITÀ DI VALUTAZIONE DELLO PSUR	
GIORNO	AZIONE
Giorno 0	Inizio della procedura.
Giorno 50	Preparazione di un report di valutazione preliminare da parte del <i>rapporteur</i> del PRAC o del <i>Lead Member State</i> e condivisione con i membri del PRAC e con il titolare AIC.
Giorno 90	Ricezione di commenti da parte del titolare AIC e degli altri membri del PRAC sul report preliminare.
Giorno 105	Aggiornamento del report di valutazione da parte del <i>rapporteur</i> del PRAC o del <i>Lead Member State</i> e presentazione al primo meeting del PRAC.
Giorno 120	Nel caso in cui il PRAC adotti una raccomandazione sul mantenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, tale raccomandazione non viene trasmessa al CHMP o al CMDh e la procedura termina con l'adozione della raccomandazione del PRAC. Nel caso in cui il PRAC raccomandi qualsiasi azione regolatoria, ovvero variazione, sospensione o revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio, la raccomandazione del PRAC sarà trasmessa al CHMP se include almeno un prodotto con AIC centralizzata (CAP) o al CMDh se include solo i prodotti con AIC nazionale ovvero MRP/DP (NAP).
Giorno 134	In seguito all'opinione del CHMP, la Commissione Europea adotterà una decisione entro altri sessantasette giorni. Per prodotti con AIC nazionale (MRP/DP), la raccomandazione viene inviata al CMDh per una successiva posizione che sarà implementata direttamente dagli Stati membri dell'UE se c'è un consenso o inviata alla Commissione se presa a maggioranza. Gli Stati membri della UE devono implementare le decisioni entro trenta giorni dalla ricezione della decisione della Commissione.

Figura 11 - Tempistiche e attività di valutazione dello PSUR

7.18 IL PIANO DI GESTIONE DEL RISCHIO (RMP)

L'autorizzazione di un medicinale si basa sul fatto che i suoi benefici, al momento del rilascio dell'AIC, debbano superare i rischi. Tuttavia, non tutte le reazioni avverse potenziali o reali sono identificate dal momento in cui viene concessa l'autorizzazione iniziale all'immissione in commercio. L'obiettivo della gestione del rischio è quello di affrontare le incertezze nel profilo di sicurezza durante i diversi stadi del

ciclo di vita del prodotto⁶⁰. A questo proposito, il Piano di gestione del rischio (RMP) è un documento strategico che i richiedenti dell'AIC sono tenuti a presentare come parte del dossier autorizzativo e deve includere informazioni sul profilo di sicurezza del medicinale e l'insieme di attività di farmacovigilanza finalizzate ad acquisire una maggiore conoscenza del profilo di sicurezza dello stesso.

Il RMP è un documento dinamico che è aggiornato di continuo non appena nuove informazioni sul prodotto si rendono disponibili. Pertanto, su richiesta di EMA o di un'autorità competente nazionale, le aziende devono presentare un RMP aggiornato ogni qualvolta il sistema di gestione dei rischi viene modificato, soprattutto al ricevimento di nuove informazioni che possono portare a una modifica significativa del profilo di rischio/beneficio.

L'art. 30 del Regolamento di esecuzione n. 520 della Commissione del 19 giugno 2012 sancisce che il RMP debba contenere i seguenti elementi:

- a) un'identificazione o una caratterizzazione del profilo di sicurezza del medicinale in questione;
- b) un'indicazione di come caratterizzare ulteriormente il profilo di sicurezza del medicinale in questione;
- c) eventuali misure di prevenzione o minimizzazione dei rischi associati al medicinale, con una valutazione dell'efficacia di tali interventi;
- d) una documentazione degli obblighi post-autorizzazione imposti come condizione dell'autorizzazione all'immissione in commercio⁶¹.

Il RMP è valutato dalle Agenzie regolatorie e, se si tratta di un medicinale sottoposto a procedura centralizzata, è valutato dal PRAC e approvato dal CHMP prima del rilascio dell'AIC. Inoltre, in rispetto a una logica di trasparenza, tutti gli RMP devono essere accompagnati da un riassunto che sarà reso pubblico da EMA insieme alla relazione di valutazione pubblica europea. Del resto, presso l'AIFA è presente un ufficio dedicato alle misure di Gestione del Rischio nell'ambito dell'Area di Farmacovigilanza che svolge queste funzioni:

- l'adozione di misure di minimizzazione del rischio;
- la predisposizione delle relazioni di valutazione del RMP dei medicinali registrati per via nazionale o mutuo riconoscimento o centralizzata.

La stesura del RMP deve rispettare un format descritto in dettaglio nelle Linee Guida dedicate dall'EMA⁶². In particolare, l'Allegato I del Regolamento di esecuzione n. 520 della Commissione del 19 giugno 2012 definisce il formato del piano di gestione del rischio, costituito da sette moduli, mentre le linee guida esplicano come preparare il documento, spiegando per ogni modulo quali informazioni aggiungere (Figura 12).

⁶⁰ Cfr., EMA. 2017. *Good Pharmacovigilance Practices (GVP). Modulo V - Risk management systems (Rev 2)* in < https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf >.

⁶¹ Cfr., art. 30 del Regolamento di esecuzione n. 520 della Commissione del 19 giugno 2012.

⁶² Cfr., EMA. 2018. *Guidance on the format of the risk management plan (RMP) in the EU – in integrated format* in < https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-format-risk-management-plan-rmp-eu-integrated-format-rev-201_en.pdf >.

I SETTE MODULI PER REDIGERE UN RMP PREVISTI DALL'ALLEGATO I DEL REGOLAMENTO N. 520 DEL 2012	
Piano di gestione dei rischi <i>Formato del piano di gestione dei rischi</i>	
Il piano di gestione dei rischi è costituito dai seguenti moduli:	
Parte I	Presentazione dei prodotti
Parte II	Specifica di sicurezza
	Modulo SI: Epidemiologia delle indicazioni e popolazioni bersaglio
	Modulo SII: Parte non clinica della specifica di sicurezza
	Modulo SIII: Esposizione nelle sperimentazioni cliniche
	Modulo SIV: Popolazioni non studiate nelle sperimentazioni cliniche
	Modulo SV: Esperienza post-autorizzazione
	Modulo SVI: Altri requisiti UE per la specifica di sicurezza
	Modulo SVII: Rischi noti e potenziali
Modulo SVIII: Sommario dei problemi di sicurezza	
Parte III	Piano di farmacovigilanza (compresi gli studi sulla sicurezza post-autorizzazione)
Parte IV	Piani per gli studi di efficacia post-autorizzazione
Parte V	Misure di minimizzazione dei rischi (inclusa la valutazione dell'efficacia nelle attività di minimizzazione dei rischi)
Parte VI	Sommario del piano di gestione dei rischi
Parte VII	Allegati

Figura 12 - I sette moduli per redigere un RMP definiti dall'Allegato I del Regolamento n. 520 del 2012

Il RMP fornisce, quindi, informazioni sul profilo di sicurezza del medicinale e sui rischi che devono essere gestiti da “specifiche di sicurezza” e ulteriori informazioni sulla pianificazione di studi o altre attività di farmacovigilanza per aumentare le conoscenze sulla sicurezza e sull'efficacia del prodotto. Il RMP permette, infine, la pianificazione e l'attuazione delle misure di minimizzazione dei rischi.

7.19 LE MISURE DI MINIMIZZAZIONE DEL RISCHIO

La minimizzazione del rischio prevede sia misure routinarie, sia misure addizionali che mirano a facilitare il processo decisionale informato per sostenere la minimizzazione del rischio quando si prescrivono, dispensano e/o usano medicinali⁶³. Mentre le misure di routine sono applicate a tutti i medicinali, le attività di minimizzazione addizionali del rischio sono specifiche e dovrebbero essere proposte solo quando sono stabilite come condizioni per l'uso sicuro ed efficace del medicinale, sviluppate da persone adeguatamente qualificate. In termini più specifici, nel caso di attività di minimizzazione del rischio

⁶³ EMA. 2017. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 2)* in < https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-xvi-risk-minimisation-measures-selection-tools_en-3.pdf >.

addizionale, le proposte dovranno essere dettagliate e motivate e la necessità di continuare con tali misure dovrà essere rivista periodicamente. Tali misure addizionali – che possono differire tra loro per scopo, target e complessità – possono essere utilizzate per guidare la selezione appropriata del paziente con l'esclusione di quei pazienti in cui l'uso è controindicato oppure per supportare il monitoraggio di trattamenti che presentino rischi importanti o per la gestione di reazioni avverse già note.

La minimizzazione del rischio di routine prevede l'uso dei seguenti strumenti:

- a) *il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), il foglio illustrativo e l'etichettatura.* Il RCP e il foglio illustrativo sono strumenti importanti in quanto costituiscono documenti standardizzati per informare gli operatori sanitari e i pazienti sul medicinale. In particolare, tali strumenti veicolano due categorie di messaggi:
 - gli effetti indesiderati del medicinale, in modo che possa essere presa una decisione informata sul trattamento;
 - gli avvertimenti, le precauzioni e le raccomandazioni, per esempio specifiche misure cliniche su come affrontare il rischio del prodotto.
- b) *la dimensione e il design della confezione.* La confezione contenente un numero preciso di unità posologiche può essere considerata una forma di gestione del rischio di routine. Il controllo del numero di "unità di dosaggio" impone che i pazienti avranno bisogno di un professionista sanitario a intervalli definiti di tempo per la prescrizione e, quindi, si sottoporranno a un controllo prima di continuare la terapia.
- c) *lo stato legale (prescrizione) del prodotto.* Si definisce stato legale di un medicinale il controllo delle condizioni alle quali un medicinale può essere reso disponibile e può ridurre i rischi associati al suo uso e a un eventuale uso improprio. L'autorizzazione all'immissione in commercio deve includere i dettagli di eventuali condizioni o restrizioni imposte sulla fornitura o sull'uso del medicinale, comprese le condizioni alle quali un medicinale può essere prescritto e dispensato ai pazienti. Lo stato legale include anche informazioni sull'opportunità o meno che il medicinale sia soggetto a prescrizione medica, l'ambito presso cui può essere somministrato (per esempio, in un ospedale) o la specifica del prescrittore (per esempio, lo specialista). Per i medicinali disponibili solo su prescrizione medica possono essere imposte condizioni aggiuntive classificandoli, per esempio, in quelli disponibili solo su prescrizione medica limitativa, non ripetibile o su prescrizione medica speciale.

Le misure di minimizzazione addizionale prevedono, invece, l'uso dei seguenti strumenti:

- a) *I programmi educazionali.* I programmi educazionali si basano su diverse tipologie di strumenti di minimizzazione del rischio che possono essere utilizzati per implementare una forma di comunicazione mirata a integrare le informazioni del RCP e del foglio illustrativo. Qualsiasi materiale educativo dovrebbe essere focalizzato su obiettivi di minimizzazione del rischio, definiti attraverso messaggi chiari e concisi. Nel contesto di un programma educativo, gli strumenti possono avere destinatari diversi, devono essere in grado di rispondere a più di un problema e possono essere strutturati in forma cartacea, audio, video, web o trattarsi di attività di formazione. Gli strumenti tipicamente utilizzati sono specifici per il target; per esempio, quelli utilizzati per gli operatori sanitari (brochure, checklist, libretti, eccetera) mirano a fornire una guida alla prescrizione, definire indicazioni sulla gestione del trattamento (come test e monitoraggi), suggerire modalità di somministrazione o di dispensazione, fornire informazioni al paziente e supportare la gestione delle reazioni avverse. Gli strumenti per pazienti/*caregiver* (per esempio, *Patient alert card* o Diario) mirano, invece, a migliorare la consapevolezza dei pazienti su segni e sintomi rilevanti per il riconoscimento precoce di reazioni avverse specifiche e a fornire informazioni per ricordare al paziente attività importanti, per esempio un diario per uso del farmaco o per procedure diagnostiche che devono essere registrate o condotte dal paziente e, eventualmente, discusse con gli operatori sanitari.

- b) *Programmi di accesso controllato*. L'accesso controllato deve essere considerato uno strumento per ridurre al minimo un rischio serio di salute pubblica. Può essere richiesto che vengano soddisfatti alcuni requisiti prima che il prodotto sia prescritto e/o dispensato, tra cui:
- L'esecuzione di test specifici e/o esami sul paziente per assicurare il rispetto di un quadro clinico rigorosamente definito (per esempio, esecuzione di un ECG prima e/o durante il trattamento, esecuzione di test di funzionalità epatica, esami del sangue, test di gravidanza);
 - L'individuazione di prescrittori, dispensatori e/o pazienti che documentino la ricezione e la comprensione delle informazioni sul serio rischio del prodotto;
 - Procedure esplicite per il *follow-up* sistematico del paziente attraverso l'iscrizione in un sistema di raccolta dati, per esempio, il registro pazienti;
 - Individuazione di specifiche aree di dispensazione (per esempio, solo specifiche farmacie).
- c) *Altre misure di minimizzazione del rischio*. Altre misure di minimizzazione del rischio sono, per esempio, i programmi di prevenzione delle gravidanze (PPP) che sfruttano strumenti educativi per controllare l'accesso appropriato al farmaco. Tali misure comprendono:
- Gli strumenti educativi rivolti agli operatori sanitari e ai pazienti per informare sul rischio teratogeno e le azioni richieste per minimizzare questo rischio (per esempio una guida sulla necessità di utilizzare più di un metodo di contraccezione o una guida sui diversi tipi di contraccettivo);
 - Le informazioni per il paziente (per esempio per quanto tempo evitare una gravidanza dopo l'interruzione del trattamento);
 - L'accesso controllato a livello di prescrizione o di erogazione per garantire che venga eseguito un test di gravidanza e i risultati negativi siano verificati dall'operatore sanitario prima della prescrizione o della dispensazione;
 - Prescrizioni limitate a un massimo di trenta giorni di fornitura;
 - Il monitoraggio delle prestazioni del programma;
 - Consulenze in caso di gravidanza involontaria e valutazione dell'esito di eventuali eventi accidentali.
- d) *Comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC)*. Una comunicazione diretta (DHPC) è un intervento attraverso cui informazioni importanti vengono fornite ai singoli operatori sanitari dal titolare AIC o da un'autorità competente. L'obiettivo è di informarli della necessità di intraprendere o adottare determinate azioni per ridurre al minimo i rischi correlati all'uso del medicinale.

Un aspetto significativo relativo alle misure di minimizzazione del rischio è la valutazione finale al termine dell'intervento. La valutazione dell'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio permette infatti di stabilire se un intervento effettuato sia risultato efficace oppure, in caso contrario, di conoscere le ragioni del mancato successo e se sono necessarie azioni correttive. La valutazione deve essere eseguita sia sugli strumenti applicati singolarmente, sia sul programma di minimizzazione del rischio nel suo complesso, prendendo in considerazione gli indicatori di processo e gli indicatori di risultato.

La valutazione dell'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio può avere esiti differenti: può produrre una valutazione per cui il piano di minimizzazione del rischio deve rimanere invariato oppure una valutazione che richieda un'implementazione alle modifiche delle attività esistenti. Infine, la valutazione può anche avere un risultato negativo per cui la minimizzazione del rischio è insufficiente e richiede un intervento più consistente.

L'EMA, in collaborazione con gli Stati membri dell'UE e tramite il PRAC, monitora l'esito delle misure di minimizzazione del rischio contenute negli RMP. Nello specifico, il PRAC formula raccomandazioni al CHMP o al CMDh per ogni azione normativa necessaria, mentre le autorità nazionali competenti sono responsabili della supervisione a livello nazionale dell'implementazione di ulteriori misure di minimizzazione del rischio imposte come condizione per la commercializzazione di un medicinale nell'UE.

7.20 STUDIO SULLA SICUREZZA POST-AUTORIZZAZIONE (PASS)

Uno studio sulla sicurezza post-autorizzazione (PASS) è uno studio (clinico o non interventistico) condotto dopo che un medicinale è stato autorizzato, al fine di ottenere ulteriori informazioni sulla sicurezza del medicinale o per misurare l'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio. A questo proposito, l'art. 1 della Direttiva n. 83 del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 definisce un PASS «qualsiasi studio relativo a un medicinale autorizzato condotto allo scopo di identificare, caratterizzare o quantificare un rischio per la sicurezza, a conferma della profilo di sicurezza del medicinale o di misurazione dell'efficacia delle misure di gestione dei rischi»⁶⁴. Le informazioni contenute nei PASS si pongono tre obiettivi:

- identificare, caratterizzare o quantificare un pericolo per la sicurezza;
- confermare il profilo di sicurezza di un medicinale;
- misurare l'efficacia delle misure di gestione dei rischi.

Il PRAC è responsabile della valutazione dei protocolli dei PASS imposti al titolare di un AIC e della valutazione dei loro risultati. Tali studi possono essere avviati volontariamente dal MAH oppure richiesti dalle Agenzie regolatorie e, in tal caso, i titolari AIC sono obbligati a eseguirli. Sono disponibili linee guida sul formato e il contenuto dei protocolli di studio e sulle relazioni finali dello studio per gli studi non interventistici⁶⁵. Una volta che il MAH invia il protocollo di studio, la procedura viene assegnata a un responsabile delle procedure (PM) mentre l'Agenzia informerà il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dell'esito della fase di convalida e del numero della procedura. Un relatore del PRAC sarà poi nominato al ricevimento di un protocollo PASS per i *National Authorized Product* (NAP)⁶⁶. Il nome del relatore PRAC designato sarà comunicato al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio da parte di EMA all'inizio della procedura. Per le CAP, invece, il relatore del PRAC sarà quello nominato per il prodotto. La valutazione, indipendentemente dal fatto che si riferisca a uno o più medicinali autorizzati a livello centrale, a un insieme di medicinali autorizzati a livello centrale e prodotti autorizzati a livello nazionale oppure solo a prodotti autorizzati a livello nazionale, ha una tempistica di sessanta giorni (Figura 13).

TEMPISTICHE E ATTIVITÀ DI VALUTAZIONE DEI PASS	
Giorno	Azione
Giorno 0	Inizio della procedura
Giorno 30	Presentazione del report preliminare di valutazione (<i>Rapporteur</i> del PRAC)
Giorno 45	Commenti dei membri del PRAC
Giorno 53	Presentazione del report di valutazione aggiornato (<i>Rapporteur</i> del PRAC)
Giorno 60	Raccomandazioni del PRAC

Figura 13 - Tempistiche e attività di valutazione dei PASS

⁶⁴ Art. 1, Direttiva n. 83 del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001.

⁶⁵ Cfr., Regolamento di esecuzione n. 520 della Commissione del 19 giugno 2012; EMA. 2016. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII – Post-authorisation safety studies (Rev 2)* in < https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-viii-post-authorisation-safety-studies-tracked_en-0.pdf >.

⁶⁶ Un medicinale, ottenuta la sua AIC, è classificato come “National Authorised Product” (NAP) quando riceve l'autorizzazione nazionale “pura” (cfr., Vitiello A., Casini M. L. 2016. “Analisi del rapporto beneficio-rischio di un medicinale: valutazione del periodic safety update report ai sensi della nuova legislazione di farmacovigilanza”. *Giornale Italiano di Farmacoconomia e Farmacoutilizzazione*, 8 (3): pp. 69-79 (< http://www.sefap.it/web/upload/GIFF2016-3_69_79.pdf >).

CAPITOLO SETTIMO – LA FARMACOVIGILANZA DEI MEDICINALI PER USO UMANO.
IL RUOLO DELLE AGENZIE REGOLATORIE

Il risultato del processo di valutazione è costituito da una comunicazione del PRAC al MAH che può essere composta dai seguenti documenti:

- una notifica al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio da cui si evinca che lo studio è una sperimentazione clinica che rientra nell'ambito di applicazione della Direttiva n. 20 del Parlamento europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001;
- una lettera di obiezione che specifichi i motivi dell'obiezione e le scadenze per la nuova presentazione e rivalutazione del protocollo;
- una lettera di approvazione del progetto di protocollo.

Nei casi in cui il PRAC adotti una lettera di obiezione, sarà richiesta, solitamente entro sessanta giorni (che potrebbero essere abbreviati o estesi a seconda delle revisioni), la presentazione di un protocollo revisionato. Il protocollo revisionato è così sottoposto alle successive procedure di valutazione fino a quando non è approvato in modo definitivo dal PRAC.

I risultati del PASS imposto non interventistico devono essere valutati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, che deve definire se i risultati comportano un impatto incisivo sull'AIC. Se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio conclude che i risultati abbiano un impatto sull'AIC, deve presentare i dati sotto forma di richiesta di variazione all'autorità competente. Indipendentemente dalla valutazione del MAH sulla necessità di una variazione, il PRAC può emettere una raccomandazione al CHMP per qualsiasi azione normativa ritenuta appropriata. La valutazione del report finale seguirà un l'iter descritto nella Figura 14.

TEMPISTICHE E ATTIVITÀ DI VALUTAZIONE DEL REPORT FINALE DEI PASS	
Giorno	Azione
Giorno 0	Inizio della procedura
Giorno 30	Presentazione del report preliminare di valutazione (<i>Rapporteur</i> del PRAC)
Giorno 45	Commenti dei membri del PRAC
Giorno 53	Presentazione del report di valutazione aggiornato (<i>Rapporteur</i> del PRAC)
Giorno 60	Raccomandazioni del PRAC
Giorno 74	Opinione del CHMP/posizione del CMDh (nel caso di proposte regolatorie del PRAC)

Figura 14 - Tempistiche e attività di valutazione del report finale dei PASS

Nel caso in cui il PRAC raccomandi una qualsiasi variazione, sospensione o revoca dell'AIC, suddetta raccomandazione, se include almeno un CAP, sarà trasmessa al CHMP; se include solo i NAP sarà trasmessa al CMDh. Il CHMP e il CMDh, a seconda del caso, adotteranno rispettivamente un parere o una posizione. Successivamente, qualora la procedura comprenda almeno una PAC, la CE adotterà una decisione sui titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i prodotti autorizzati a livello centrale e, ove applicabile, alle autorità competenti degli Stati membri dell'UE per i prodotti autorizzati a livello nazionale.

Laddove la procedura includa solo i NAP, la procedura termina con la posizione del CMDh; in caso di consenso e in caso di votazione a maggioranza, la posizione del CMDh sarà seguita da una decisione della CE per gli Stati membri dell'UE, che dovrà essere attuata entro trenta giorni dalla ricezione del CD.

7.21 ISPEZIONI DI FARMACOVIGILANZA

Il Regolamento n. 726 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 e il Regolamento n. 1235 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010 rinnovano la necessità di effettuare ispezioni di farmacovigilanza, eventualmente anche prima di un'AIC, al fine di accertare la corretta attuazione del sistema di farmacovigilanza come descritto dal richiedente AIC a supporto della domanda. L'AIFA ha pertanto istituito l'ufficio ispezioni GVP per ottemperare a quanto previsto dall'art. 134 del Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006, il quale dispone che la sicurezza d'uso dei medicinali in commercio sia garantita anche mediante attività di verifica dell'osservanza da parte delle aziende farmaceutiche delle disposizioni normative e delle linee guida relative alle attività di Farmacovigilanza⁶⁷.

Con le ispezioni di farmacovigilanza è possibile verificare che le procedure, il personale e gli strumenti impiegati da un'azienda siano idonei a garantire un controllo costante del profilo di sicurezza dei medicinali. L'attività svolta dall'ufficio ispezioni GVP si coordina con quella degli altri Stati membri dell'UE mediante la partecipazione al *Pharmacovigilance Inspectors Working Group*⁶⁸ e nel rispetto delle indicazioni previste dalla *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module III - Pharmacovigilance inspections*⁶⁹. Questo documento contiene, infatti, le indicazioni sulla pianificazione, conduzione, report e follow-up delle ispezioni di farmacovigilanza, specificando che gli obiettivi di tali ispezioni debbano essere:

- determinare che il titolare dell'autorizzazione abbia il personale, i sistemi e le strutture adeguati agli obblighi di farmacovigilanza;
- identificare, registrare e notificare le non conformità del sistema che possono mettere a rischio la salute pubblica;
- usare i risultati delle ispezioni come una base per il rafforzamento delle attività, dove considerato necessario.

Le ispezioni di farmacovigilanza ai titolari di autorizzazioni centralizzate vengono condotte dall'autorità competente dello Stato membro dell'UE attraverso una figura qualificata, assunta dal titolare dell'AIC, responsabile del mantenimento e della gestione del sistema di farmacovigilanza (*Qualified Person for Pharmacovigilance*, QPPV).

Le ispezioni di farmacovigilanza ai titolari di autorizzazioni non centralizzate vengono, invece, condotte sotto la responsabilità dell'autorità competente dello Stato membro dell'UE interessato, in cooperazione con l'EMA. Le informazioni sulla conduzione e sull'esito delle ispezioni di farmacovigilanza e sui follow-up e la valutazione delle conseguenze, vengono resi disponibili pubblicamente come parte del processo di trasparenza sulle attività di farmacovigilanza.

Le ispezioni, condotte secondo la metodologia coordinata in ambito comunitario, prevedono visite *in loco* durante le quali sono eseguiti colloqui, esaminati documenti e verificate le modalità di gestione e archiviazione, anche informatica, di tutte le informazioni riguardanti la sicurezza dei prodotti medicinali delle aziende farmaceutiche.

Le ispezioni alle aziende farmaceutiche sono di tre tipi:

- 1) *Ispezioni di routine nazionali*. Sono ispezioni eseguite presso i titolari AIC in Italia, incluse nel

⁶⁷ Cfr., art. 134 del Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

⁶⁸ Il Pharmacovigilance Inspectors Working Group istituito dall'EMA nel 2009, si concentra sul coordinamento delle attività connesse al GCP a livello comunitario. È coinvolto nella preparazione di linee guida nuove e riviste sulla GCP. I membri forniscono le competenze per l'adempimento delle attività di gruppo e svolgono un ruolo chiave nello sviluppo di progetti collaborativi sia all'interno della comunità che all'esterno. L'Inspectors Working Group del GCP si riunisce regolarmente quattro volte all'anno presso l'EMA con i rappresentanti degli ispettori del GCP degli Stati membri dello spazio economico europeo, gli osservatori dei paesi candidati e la Svizzera (cfr., EMA. 2018. *GCP Inspectors Working Group* in < <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice/gcp-inspectors-working-group> >).

⁶⁹ Cfr., EMA. 2014. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module III – Pharmacovigilance inspections* in < https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-iii-pharmacovigilance-inspections_en.pdf >.

programma annuale dell'ufficio. Viene inviata anticipatamente la notifica dell'ispezione al titolare AIC e, nel caso si tratti dell'affiliata di un'azienda farmaceutica le cui principali attività di farmacovigilanza vengono svolte in un altro Paese della UE, l'ispezione viene rivolta esclusivamente alla valutazione delle attività svolte in Italia. Qualora il QPPV risieda e operi in Italia, le ispezioni verificano tutte le attività di farmacovigilanza svolte a livello globale. In quest'ultimo caso le ispezioni sono quelle incluse in un programma edito dall'EMA per la verifica quadriennale dei siti delle EU QPPV dei titolari AIC che hanno prodotti registrati con procedura centralizzata (CAP). Per le ispezioni di routine nazionali viene elaborato uno specifico programma annuale che, sulla base di un approccio *risk-based*, individua le aziende che devono essere ispezionate;

- 2) *Ispezioni straordinarie nazionali "for cause"*. Sono ispezioni, che vengono eseguite dopo segnalazioni di specifici problemi di sicurezza oppure per sospette violazioni della normativa in materia di monitoraggio della sicurezza dei medicinali oppure su richiesta da parte di altri uffici dell'AIFA. In alcuni casi, la notifica di tali ispezioni ai titolari AIC potrebbe non essere inviata in anticipo;
- 3) *Ispezioni richieste dal CHMP*. Sono ispezioni che il Comitato può richiedere all'ufficio ispezioni GCP e alla conduzione di titolari AIC relativamente a medicinali autorizzati con procedura centralizzata.

Il processo ispettivo prevede una fase di preparazione in cui sono richiesti ai titolari di AIC la compilazione e l'invio in AIFA di un documento chiamato "Riassunto del Sistema di Farmacovigilanza" (RSF). Il titolare dell'AIC, inoltre, mette a disposizione un documento di riferimento del sistema di farmacovigilanza, il *Pharmacovigilance System Master File* (PSMF). Dopo l'ispezione vera e propria presso gli uffici dell'azienda, il procedimento prevede la stesura di un verbale che viene inviato al titolare di AIC, affinché questi possa rispondere alle deviazioni riscontrate, proponendo le opportune azioni correttive e preventive (CAPA).

È possibile che vengano riscontrate delle "deviazioni", ossia delle non conformità alle norme e alla legislazione corrente, che verranno comunicate al titolare di AIC con apposito verbale. Esse vengono classificate in critiche, maggiori e minori, secondo quanto concordato nell'ambito dell'UE⁷⁰. In particolare,

- CRITICHE, sono le deficienze nei sistemi, le pratiche o i processi di farmacovigilanza che influiscono negativamente sui diritti, la sicurezza, la salute e il benessere dei pazienti o che comportano un rischio potenziale per la salute pubblica. Grave inottemperanza a rilevanti requisiti normativi e alle linee guida;
- MAGGIORI, sono le deficienze nei sistemi, le pratiche o i processi di farmacovigilanza che potrebbero influire negativamente sui diritti, la sicurezza, la salute e il benessere dei pazienti o che potrebbero comportare un rischio potenziale per la salute pubblica. In ottemperanza a rilevanti requisiti normativi e alle linee guida;
- MINORI, sono le deficienze nei sistemi, le pratiche o i processi di farmacovigilanza che non dovrebbero influire negativamente sui diritti, la sicurezza, la salute e il benessere dei pazienti o che non dovrebbero comportare un rischio potenziale per la salute pubblica.

Alcune delle aree più frequentemente sottoposte a ispezione regolatoria sono le seguenti:

- formazione del personale;
- appropriatezza del sistema di farmacovigilanza;
- *quality assurance* e conduzione audit;
- QPPV, gestione dei casi di segnalazione spontanea; gestione dei casi di letteratura;
- gestione dei casi da sperimentazione e registri (SUSAR);
- database, sistemi informatici e notifica dei casi;

⁷⁰ Cfr., EMA. 2012. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IV – Pharmacovigilance audits* < https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-iv-pharmacovigilance-audits-superseded_en.pdf >.

- rilevamento del segnale di rischio;
- gestione degli PSUR;
- gestione degli stampati e dei documenti di sicurezza;
- organizzazione degli archivi;
- rispetto delle normative sulla privacy.

7.22 TRASPARENZA E COMUNICAZIONE NEL SISTEMA DI FARMACOVIGILANZA EUROPEO

Il sistema di farmacovigilanza dell'UE si propone di proteggere la salute pubblica permettendo, al contempo, un accesso tempestivo a terapie innovative. Oltre a essere un valido strumento di monitoraggio, il sistema promuove l'uso sicuro ed efficace dei medicinali, soprattutto fornendo informazioni tempestive sulla sicurezza agli operatori sanitari, ai pazienti e al pubblico.

Il sistema di farmacovigilanza svolge, dunque, un ruolo cruciale sia per la revisione delle procedure, sia nel coinvolgimento, anche indiretto, degli istituti di ricerche di mercato con gli operatori sanitari e con gli utenti. Del resto, le ricerche sociali e di marketing rappresentano sempre più uno strumento fondamentale per l'evoluzione di un Paese, essendo diventate, di fatto, un asset strategico per la conoscenza dei fenomeni che lo interessano.

La trasparenza, la comunicazione, ma anche l'efficienza e il potenziamento della regolamentazione post-autorizzativa sono gli obiettivi principali della nuova legislazione in materia di farmacovigilanza⁷¹, la quale, per garantirne una piena ed effettiva attuazione, è stata realizzata mediante una stretta collaborazione tra tutte le parti chiamate in causa.

Il Regolamento n. 1235 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010, che, come si è visto nei paragrafi precedenti, si applica ai medicinali autorizzati tramite procedura centralizzata, e la Direttiva n. 84 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010, che fa riferimento ai medicinali autorizzati tramite procedura nazionale o di mutuo riconoscimento o decentrata, definiscono i compiti e le responsabilità di tutti gli *stakeholder* del sistema di farmacovigilanza europeo. In tale disegno, anche le aziende del settore devono, da un punto di vista legale, assumersi la responsabilità di svolgere studi PASS e PAES e impegnarsi nel perfezionare il sistema di qualità e di gestione del rischio.

Non secondario è stato, poi, lo sforzo da parte del sistema di farmacovigilanza europeo nell'implementare il processo decisionale in materia di sicurezza dei medicinali, che ha permesso di assicurare misure cautelative uguali per tutti i prodotti distribuiti nell'UE, rafforzando così la comunicazione in materia di sicurezza dei medicinali al fine di garantire una maggiore fiducia da parte dei pazienti e degli operatori sanitari.

Si può affermare che la Rete Europea di Farmacovigilanza rappresenti dunque un valido esempio di proficua cooperazione a livello europeo a beneficio dei cittadini dell'UE. Il sistema a rete consente infatti ai partecipanti di condividere le migliori competenze e i migliori risultati disponibili e di coordinare le attività di regolamentazione, producendo risultati più efficienti e più coerenti.

Permangono, tuttavia, significative aree di miglioramento per elevare la qualità delle cure e poter dispensare a ciascun paziente il trattamento più sicuro e efficace. Per esempio, l'attività di monitoraggio sulla sicurezza dei farmaci, attraverso la conoscenza e il corretto utilizzo degli strumenti della farmacovigilanza e, in particolare, la segnalazione spontanea delle ADR, deve diventare parte integrante della pratica clinica. Non a caso proprio in questa direzione si è mosso il Decreto del 7 settembre 2017, sancendo nella nuova definizione di reazione avversa a un farmaco, la necessità di segnalare tutte le reazioni che si manifestano durante un trattamento, indipendentemente dalla gravità. Così, per assicurare una buona attività di monitoraggio, il nuovo sistema EudraVigilance, l'archivio dei rapporti periodici e il pieno utilizzo della banca dati, permetteranno di aumentarne l'efficienza con maggiori semplificazioni.

⁷¹ Cfr., AIFA. 2018 *FAQ per la gestione delle segnalazioni nell'ambito della Rete Nazionale di Farmacovigilanza*, in < http://www.asl.vt.it/Staff/farmacovigilanza/pdf/FAQ_per_gestione_delle_segnalazioni.pdf >. I titolari dell'AIC devono segnalare e valutare le reazioni avverse al farmaco sospette sia durante lo sviluppo sia in seguito all'AIC dei medicinali nello Spazio economico europeo.

Acronimi presenti nel testo

AC - Anatomical Classification (Classificazione Anatomica)

ACOVE - Assessing Care Of the Vulnerable Elderly

ADME - Assorbimento Distribuzione Metabolismo Eliminazione

ADR - Adverse Drug Reaction (Reazione Avversa a un Farmaco)

AE - Adverse Event (Evento Avverso)

AEFI - Adverse Event Following Immunization (Evento Avverso in seguito a immunizzazione)

AIC - Autorizzazione all'Immissione in Commercio

AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco

ANSM - Agence Nationale de Sécurité du Medicament, (Agenzia regolatoria francese)

AO - Azienda Ospedaliera

AP - Autorizzazione alla Produzione

AR - Assessment Report

ASL - Azienda Sanitaria Locale

ATC classification - Anatomical Therapeutic Chemical classification (Classificazione Anatomica, Terapeutica, Chimica)

ATMP - Advanced Therapy Medicinal Product (Prodotti Medicinali per Terapie Avanzate)

BEE - Barriera Ematoencefalica

BPCO - Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva

BPL - Norme di Buona Pratica di Laboratorio (current Good Laboratory Practices – cGLP)

ACRONIMI

- BSA - Body Surface Area (Area di superficie corporea)
- CAP - Centrally Authorised Product (Prodotto autorizzato per la Procedura Centralizzata)
- CAR - Chimeric Antigen Receptor (Recettore dell'antigene chimerico)
- CAT - Committee for Advanced Therapies (Comitato per Terapie Avanzate)
- c.c. - Codice Civile
- CE - Comunità Europea
- CEE - Comunità Economica Europea
- cGLP - current Good Laboratory Practices (Norme di Buona Pratica di Laboratorio - BPL)
- CHMP - Committee for Human Medicinal Products (Comitato per i Medicinali per Uso Umano)
- CIOMS - Council for International Organizations of Medical Sciences
- CMD - Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures
- CMDh - Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures human
- CMS - Concerned Member States (Stati Membri Interessati)
- CNMR - Centro Nazionale Malattie Rare
- COMP - Committee for Orphan Medicinal Products (Comitato per i Medicinali Orfani)
- c.p. - Codice Penale
- CP - Procedure Centralizzate
- CPMP - Committee for Proprietary Medicinal Products (Comitato per le specialità medicinali)
- CRF - Case Report Form (Scheda Raccolta Dati)
- CRO - Contract Research Organisation
- CTD - Common Technical Document (dossier di registrazione)
- CTFG - Clinical Trials Facilitation Group
- CTS - Commissione Tecnica Scientifica
- CTU - Consulente Tecnico d'Ufficio
- CUF - Commissione Unica del Farmaco
- CVMP - Committee for Veterinary Medicinal Products (Comitato per i prodotti medicinali per uso veterinario)

ACRONIMI

DGP - Procedura decentrata

DDD - Defined Daily Dose (Dose Definita Giornaliera)

DDI - Drug-Drug Interaction (Interazione farmaco-farmaco)

DHPC - Dear Healthcare Professional Communication

DLP - Date Lock Point

DNA - DeoxyriboNucleic Acid (Acido Deossiribonucleico)

DRG - Diagnosis Related Group

DSUR - Development Safety Update Report

DUR - Drug Utilization Research

DURG - Drug Utilization Research Group

ECG - Elettrocardiogramma

eCTD - electronic Common Technical Document (Documento Tecnico Comune elettronico)

EDBMS - Eudravigilance DataBase Management System

EMA - European Medicines Agency (Agenzia Europea per i Medicinali)

EPAR - European Public Assessment Report

EPHMA - European Pharmaceutical Market Research Association (correggere nel testo)

EPITT - European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool

eRMR - electronic Reaction Monitoring Reports

ESE - Early Safety Evaluation (Valutazione delle caratteristiche di sicurezza)

ESMO - European Society for Medical Oncology (Società europea di oncologia medica)

EudraCT - European union drug regulating authorities Clinical Trials (Studi clinici sulle autorità di regolamentazione dei farmaci dell'Unione Europea)

EURD - European Union Reference Dates

EV - EudraVigilance

EVCTM - EudraVigilance Clinical Trial Module

EVDAS - EudraVigilance Data Analysis System

EVPM - EudraVigilance Post-Authorization Module

ACRONIMI

EVWEB - EudraVigilance WEB

FDA - Food and Drug Administration

FI - Foglio Illustrativo

FSN - Fondo Sanitario Nazionale

FU - Farmacopea Ufficiale

GCP - Good Clinical Practice (Buona Pratica Clinica)

GLP - Good Laboratory Practice (Buona pratica di laboratorio)

GMP - Good Manufacturing Practices (Norme di Buona Fabbricazione)

GRADE - Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation

GVP - Good Pharmacovigilance Practice (Pratica di buona Farmacovigilanza)

HCS - High Content Screening (Screening ad alto contenuto)

HMA - Heads of Medicines Agencies (Direzioni delle Agenzie dei Medicinali)

HMPC - Committee on Herbal Medicinal Products (Comitato dei prodotti medicinali di origine vegetale)

HTS - High Throughput Screening (Screening ad alta resa, elevato flusso e automazione)

IB - Investigator's Brochure (Dossier dello sperimentatore)

ICD 9 - International Classification of Disease (Classificazione internazionale delle malattie)

ICH - International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (Conferenza Internazionale per l'Armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei farmaci a uso umano)

ICSR - Individual Case Safety Reports (Relazioni sulla sicurezza di casi specifici)

ICU - Intensive Care Unit (Unità di terapia intensiva)

IEC - Independent Ethics Committee (Comitato Etico Indipendente)

IME - Important Medical Event

IMP - Investigational Medicinal Product (Medicinale in fase di sperimentazione)

IMS - Intercontinental Medical Statistics

IPZS - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato

IRB - Institutional Review Board (Commissione di Revisione dell'Istituzione)

IRCCS - Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

ACRONIMI

ISF - Informatore Scientifico del Farmaco

ISPOR - International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research

ISS - Istituto Superiore Sanità

ITF - Innovation Task Force (Task Force dell'innovazione)

KPIs - Key Performance Indicators (Indicatori chiave di performance)

LASA - Look Alike, Sound Alike

LO(A)EL - Lowest Observed Adverse Effect Level

MAA - Marketing Authorisation Application (Autorizzazione all'Immissione in Commercio – AIC)

MAH - Marketing Authorization Holder (Titolare di AIC)

MAI - Medication Appropriateness Index

MedDRA - Medical Dictionary of Regulatory Activities (Dizionario medico delle attività regolatorie)

MLM - Medical Literature Monitoring (Monitoraggio della letteratura medica)

MMG - Medico di Medicina Generale

MRP - Mutual Recognition Procedure (Procedura di mutuo riconoscimento)

MTD - Maximum Tolerated Dose (Massima dose tollerata)

MTDB - Multitrattamento Di Bella

M&S - Modeling & Simulating

NAP - National Authorized Product (Prodotto nazionale autorizzato)

NBP - Norme di Buona Preparazione

NCA - National Competent Authority (Autorità Nazionali Competenti)

NCE - New Chemical Entities (Nuove entità chimiche)

NMD - Norwegian Medicinal Depot

NMR - Nuclear Magnetic Resonance (Risonanza Magnetica Nucleare)

NO(A)EL - No Observed Adverse Effect Level

NtA - Notice to Applicants (Avviso ai Richiedenti)

OCSE - Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico (Organization for Economic Co-operation and Development - OECD)

ACRONIMI

OECD - Organization for Economic Co-operation and Development (Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico – OCSE)

OMS - Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organisation - WHO)

ONLUS - Organizzazione Non Lucrativa di Utilità Sociale

OS - Overall Survival

OsMed - Osservatorio sull'impiego dei Medicinali

OsSC - Osservatorio della Sperimentazione Clinica

OSP - Ospedaliero (regime di fornitura)

OTC - Over The Counter (da banco)

PAES - Post-Authlorisation Efficacy Studies (Studi Post Autorizzativi di Efficacia)

PASS - Post-Authorization Safety Studies (Studi Post Autorizzativi di Sicurezza)

PBIRG - Pharmaceutical Business Intelligence and Research Group

PBRER - Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (Relazione periodica sulla valutazione beneficio-rischio)

PDCO - Paediatric Committee (Comitato pediatrico)

PDD - Prescribed Daily Dose

PI - Principal Investigator (Sperimentatore principale)

PIP - Paediatric Investigational Plan

PMDA - Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Agenzia Regolatoria giapponese)

PP - Proteine Plasmatiche

PPP - Pregnancy Prevention Program (Programma di prevenzione delle gravidanze)

PRAC - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Comitato della valutazione dei rischi della Farmacovigilanza)

PRIME - PRIority MEdicines

PRR - Proportional Reporting Ratio

PSMF - Pharmacovigilance System Master File

PSUR - Periodic Safety Update Reports (Rapporti di aggiornamento periodico sulla sicurezza)

PTL - Product Team Leader

ACRONIMI

PUMA - Paediatric Use Marketing Authorisation (Autorizzazione all'immissione in commercio per farmaci a uso pediatrico)

QA - Quality Assurance

QPPV - Qualified Person for PharmacoVigilance (Responsabile qualificato per la farmacovigilanza)

QSAR - Quantitative Structure Activity Relationships (Relazioni quantitative struttura-attività)

RCP - Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

RCT - Randomized Clinical Trial (Trial clinici randomizzati)

RL - Ricetta Limitativa

RLFV - Responsabile Locale di FarmacoVigilanza

RMP - Risk Management Plan (Piano di gestione del rischio)

RMR - Reaction Monitoring Report

RMS - Reference Member State (Stato Membro referente)

RMS - Ricetta Medica Speciale

RNF - Rete Nazionale di Farmacovigilanza

RNR - Ricetta Non Ripetibile

RNRL - Ricetta Non Ripetibile Limitativa

ROR - Reporting Odds Ratio

RR - Ricetta Ripetibile

RRL - Ricetta Ripetibile Limitativa

RSI - Reference Safety Information

RWD - Real World Data

RWE - Real World Evidence

R&D o RND - Research and Development (Ricerca e Sviluppo, R&S)

R&S - Ricerca e Sviluppo (Research and Development - R&D o RND)

SAE - Serious Adverse Event (Evento Avverso Serio)

SAG - Scientific Advisory Group (Gruppo scientifico consultivo)

SAR - Structure Activity Relationship (Relazione struttura-attività)

ACRONIMI

SASN - Servizio Assistenza Sanitaria Naviganti

SDO - Scheda di Dimissione Ospedaliera

SDR - Signals of Disproportionate Reporting (Segnalazione sproporzionata dei segnali)

SEE - Spazio Economico Europeo

SNC - Sistema Nervoso Centrale

SOP - Standard Operating Procedures (Procedure Operative Standard)

SSN - Servizio Sanitario Nazionale

START - Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment

STOPP - Screening Tool of Older Person's Prescriptions

SUSAR - Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (Sospetta reazione avversa seria inaspettata)

SV - Screening Virtuale

TINN - Treat INfections in Neonates

UE - Unione Europea

UGT - gene Urodina-Glucoronosil-Transferasi

uHTS - ultra High Throughput Screening

USA - United States of America (Stati Uniti d'America)

VHP - Voluntary Harmonization Procedure

WHO - World Health Organisation (Organizzazione Mondiale della Sanità - OMS)

WHO-DD - World Health Organisation-Drug Dictionary (Dizionario dei farmaci dell'Organizzazione Mondiale della Sanità)

WIs - Working Instructions

Bibliografia

Abbrì F. 1994. *Storia delle scienze*, Torino: Einaudi.

Aldersey-Williams H. 2010. *Periodic tales*. Trad. it. di Didero D. 2012. *Favole periodiche. Le vite avventurose degli elementi chimici*, Milano: Bur saggi.

Aldridge S. 1999. *Il filo della vita. Storia dei geni e dell'ingegneria genetica*, Bari: Dedalo.

Alfano D., Aurino P., Basile F., Caracciolo E., D'Andrea M., Pellegrino C., Rossi A., Viscione M. 2006. *Pontecagnano tra Etruschi, Sanniti e Romani. Gli scavi dell'Università di Salerno e dell'Università di Napoli "L'Orientale" lungo l'autostrada SA-RC*, in Osanna M. (a cura di), *Verso la città*, Venosa: Osanna edizioni.

Al-Khalili J. 2010. *Pathfinders: The Golden Age of Arabic Science*. Trad. it. di Migliori A., *La casa della saggezza: l'epoca d'oro della scienza araba*, 2013, Torino: Bollati Boringhieri.

Allegaert K., van den Anker J.N. 2014. "Neonatology". *Clinical pharmacology in neonates: small size, huge variability*, maggio: pp. 344-349.

Allegaert K., Mian P., van den Anker J. N. 2017. "Current Pharmaceutical Design". *Developmental pharmacokinetics in neonates: maturational changes and beyond*, 23 (38): pp. 5769-5778.

American Geriatrics Society. 2012. "Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults". *Journal of the American Geriatrics Society*, 60: pp. 616-631.

Andriole G.L., Bostwick D.G., Brawley O.W., Gomella L.G., Marberger M., Montorsi F., Pettaway C.A., Tammela T.L., Teloken C., Tindall D.J., Somerville M.C., Wilson T.H., Fowler I.L., Rittmaster R.S. 2010. "Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer". *The New England journal of medicine*, aprile, 1, 362 (13): pp. 1192-1202.

Armocida G. 1993. *Storia della Medicina dal XVII al XX Secolo*, Milano: Jaca Book.

Assael M.B. 1996. *Il favoloso innesto. Storia sociale della vaccinazione*, Roma-Bari, Laterza.

Atella V., Francisci S., Vecchi G. 2011. "La salute degli italiani, 1861-2011". *Politiche sanitarie*, 12, 4: pp. 165-189.

Augé M. 2009. *Che fine ha fatto il futuro? dai nonluoghi al nontempo*, Milano: Elèuthera.

BIBLIOGRAFIA

- Avery G.B., Randolph J.G., Weaver T. 1966. "Journal of Pediatric surgery". *Gastric acidity in the first days of life*, giugno, 37: pp. 1005-1007.
- Ballard C., Waite J. 2006. "The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease". *The Cochrane database of systematic reviews*, gennaio, 25 (1).
- Ballerini A. (a cura di). 2016. "Efficacia degli avvisi di sicurezza sulla prescrizione di antipsicotici in pazienti anziani con demenza nel Regno Unito e in Italia". *Società Italiana Farmacologia (SIF)* (<<http://files.claudiomarcassoli.it/200000106-863d4873ae/Antipsicotici%20anziani.pdf>>).
- Bassetti S. 2011. *L'Orviétan: Medicina Universale 1504-1828*, Cologno Monzese (MI): Lampi di stampa.
- Batchelor H.K., Marriott J.F. 2015. "British Journal of Clinical Pharmacology". *Paediatric pharmacokinetics: key considerations*, marzo, 79 (3): pp. 395-404.
- Becker M.J., MacIntosh Turfa J. 2017. *The Etruscans and the History of Dentistry: The Golden Smile through the Ages*, Londra, New York: Routledge.
- Bellis J.R., Kirkham J.J., Thiesen S., Conroy E.J., Bracken L.E., Mannix H.L., Bird K.A., Duncan J.C., Peak M., Turner M.A., Smyth R.L., Nunn A.J., Pirmohamed M. 2013. "Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital". *BMC Medicine*, novembre 7, 11: p. 238.
- Bergman U., Elmes P., Halse M., Halvorsen T., Hood H., Lunde P.K., Sjöqvist F., Wade O.L., Westerholm B. 1975. "The measurement of drug consumption. Drugs for diabetes in Northern Ireland, Norway and Sweden". *European journal of clinical pharmacology*, febbraio 28, 8 (2): pp. 83-89.
- Bergman, U. 1978. "Utilization of antidiabetic drugs in the Island of Gotland, Sweden: agreement between wholesale figures and prescription data". *European journal of clinical pharmacology*, novembre 27, 14 (3): pp. 213-220.
- Bernard C. 1994. *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale* (1865). Trad. it. di Ghiretti F., *Introduzione allo studio della medicina sperimentale*, Padova: Piccin.
- Bianchi M. 1995. *Introduzione a Paracelso*, Bari: Laterza.
- Blass B. 2015. *Basic Principles of Drug Discovery and Development*, Elsevier, Philadelphia.
- Bo. G. 1999. "Un ricordo del Prof. Giuseppe Brotzu". *Annali di igiene: medicina preventiva e di comunità*. Gennaio-febbraio; 11 (1): pp. 3-9.
- Bonati M., Reale L., Clavenna A., Putignano D., Piovani D., Miglio D. 2019. "Off label e diritto alle cure disponibili più appropriate". 2017. *Ricerca & Pratica* 33 (6): pp. 247-261 (<http://www.ricercaepratica.it/r.php?v=2821&a=28517&l=332731&f=allegati/02821_2017_06/fulltext/247-261_Argomento.pdf>).
- Caccia S., Clavenna A., Bonati M. 2011. "Antipsychotic drug toxicology in children". *Expert opinion on drug metabolism and toxicology*, maggio, 7 (5): pp. 591-608.
- Cagliano S. 1994. *Dieci farmaci che sconvolsero il mondo*. Bari: Laterza.

BIBLIOGRAFIA

- Califano S. 2016. *Storia dell'alchimia. Misticismo ed esoterismo all'origine della chimica moderna*, Firenze: Firenze University Press.
- Campbell N.A., Reece J.B., Simon E.J. 2008. *L'essenziale di biologia*. Torino: Paravia.
- Camporeale G. 2003. *Atene e Roma*. "La scoperta degli etruschi", anno XLVIII, fascicolo 4, ottobre-dicembre: pp. 145-165.
- Camporeale G. 2015. *Gli Etruschi. Storia e Civiltà*, Torino: UTET.
- Capasso F. 2011. *Farmacognosia. Botanica, chimica e farmacologia delle piante medicinali*, Milano: Springer.
- Caputi A. P., Luppino M. R. 2012. *Prescrizioni off-label: normative e applicazioni*. Torino: Edizione SEEd.
- Caprino L. 2011. *Il farmaco, 7000 anni di storia dal rimedio empirico alle biotecnologie*, Roma: Armando Editore.
- Carton L., Cottencin O., Lapeyre-Mestre M., Geoffroy P.A., Favre J., Simon N., Bordet R., Rolland B. 2015. "Off-label prescribing of antipsychotics in adults, children and elderly individuals: a systematic review of recent prescription trends". *Current Pharmaceutical Design*, luglio, 21 (23).
- Cartwright A. C. 2010. *The Common Technical Document - A Global Format for Registration file*, in Cartwright A. C., Matthews B.R., *International Pharmaceutical Product Registration*, New York, Londra: Informa.
- Castellani P., Console R. 2004. *L'Orvietano*, Pisa: Ets.
- Ceci A., Rusticali B., Becherucci P., Ciofi degli Atti M., De Simone G., Langiano T., Lo Giudice M., Nati G., Rizzoni G., Rondini G., Rossi F., Tomino C., Ugazio A. 2005. *Linee guida per la sperimentazione clinica dei farmaci in età pediatrica*, Roma (< http://www.malattierare.cittadinanzattiva.it/files/lg_pediatria.pdf >).
- Céline L.F. 1975. *Il dottor Semmelweis*. Trad. it. Fatica O., Czerkl E., Torino: Adelphi.
- Cherici A. 2006. *Science and technology for cultural heritage*. "Per scienza degli Etruschi", 15 (1-2): pp. 9-28.
- Cipriani G. 1980. *Il mito etrusco nel Rinascimento fiorentino*, Firenze, Olschki.
- Cipriani G. 2015. *La via della salute. Studi e ricerca di storia della Farmacia*. Firenze: Nicomp.
- Coico R. 2005. "Gram staining". *Current protocols in microbiology*, ottobre (1): pp. 1-2.
- Conforti M. 2010. *Dal testo alla pratica: la farmacologia, la clinica, la chirurgia nel mondo islamico*. In Eco U., *Il medioevo: barbari, cristiani, mussulmani*, Milano: Encyclomedia.
- Conroy S., McIntyre J., Choonara I. 1999. "Unlicensed and off label use in neonates". *Archives of disease in childhood*, Fetal and neonatal edition, 80 (2): pp. 142-145.
- Corsini A. 1923. *Medici ciarlatani e ciarlatani medici*, Bologna: Zanichelli (< <https://archive.org/details/mediciciarlatani00cors/page/n5> >).
- Cosmacini G. 1998. *Ciarlataneria e medicina. Cure, maschere, ciarle*, Milano: Raffaello Cortina Editore.
- Cosmacini G., Menghi M. 2012. *Galeno e il galenismo: scienza e idee della salute*, Milano: Franco Angeli.
- Cosmacini G. 2016. *Storia della medicina e della sanità in Italia. Dalla peste nera ai giorni nostri*, Bari: Laterza.

BIBLIOGRAFIA

- Costa F., Jommi C., Cavazza M. 2016. *Organizzazione e gestione delle sperimentazioni cliniche*, Milano: Egea.
- Couliano I.P., Eliade M. (a cura di). 1992. *Religioni*, Milano: Jaca Book.
- Craig Brater D. Daly W.J. 2000. "Clinical pharmacology in the Middle Ages: Principles that presage the 21st century". *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 67, (5): pp. 447-450.
- Cusk, R. 2019. *Transiti*. Torino: Einaudi.
- Cuzzolin L. 2014. "Off-label drug in the newborn". *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*, 3 (2): pp. 1-8 (< <http://www.jpnm.com/index.php/jpnm/article/view/183> >).
- Cuzzolin L., Agostino R. 2016. "Off-label and unlicensed drug treatments in Neonatal Intensive Care Units: an Italian multicentre study". *European journal of clinical pharmacology*, Jan., 72 (1): pp. 117-123.
- D'Agostino B. 2003. *Gli etruschi*, Milano: Jaca Book.
- Dahm R. 2005. "Friedrich Miescher and the discovery of DNA". *Developmental Biology*, febbraio 15, 278 (2): pp. 274-88.
- Delamothe T. 1992. "Reporting adverse drug reactions". *British Medical Journal*, 304: p. 465.
- Dell'Aera M. Gasbarro A.R., Padovano M., Laforgia N., Capodiferro D., Solarino B., Quaranta R., Dell'Erba A.S. 2007. "Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy". *Pharmacy world & science*, agosto, 29 (4): pp. 361-367.
- Dellapiccola B., Novelli G. 1998. *Genetica medica essenziale*, Phoenix Editrice: Roma; Elias S., Annas G.J. 1990. "Generic consent for gene-tic screening". *New England Journal of Medicine*, 330: pp. 1611-1613.
- De Luna G. 2004. *La passione e la ragione: il mestiere dello storico contemporaneo*, Milano: Mondadori.
- De Nicola S. 2015. *Paracelso: Il medico alchimista*, Bologna: Area 51 Publishing.
- Dessi A., Salemi C., Fanos V., Cuzzolin L. 2010. "Drug treatments in a neonatal setting: focus on the off-label use in the first month of life". *Pharmacy world & science*, aprile, 32 (2): pp. 120-124.
- Dioscoride P. 2013. *De materia medica. Il Dioscoride di Napoli*, Sansepolcro: Aboca.
- Dukes M.N.G. 1992. *Development from Crooks to the nineties". Auditing Drug Therapy. Approaches towards rationality at reasonable costs*. Stoccolma: Swedish Pharmaceutical.
- Dukes M.N.G. 1992. *Drug Utilization Studies: Methods and Uses*. World Health Organisation (WHO), Copenhagen: Regional Office for Europe, n. 45, pp. 1-4 (< http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/156782/euro_series_45.pdf >).
- Eandi M. 2008. "Hospital management of patients with complicated intra-abdominal infections: pharmaco-economic evaluations". *Le infezioni in medicina: rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive*, febbraio, 16, Suppl. 1: pp. 63-79.

BIBLIOGRAFIA

- Eaton A.A., Sima C.S., Panageas K.S. 2016. "Prevalence and Safety of Off-Label Use of Chemotherapeutic Agents in Older Patients With Breast Cancer: Estimates From SEER-Medicare Data". *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, gennaio, 14 (1): pp. 57-65 (< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4827612/> >).
- Eco U., *Il medioevo: barbari, cristiani, mussulmani*, Milano: Encyclomedia.
- Eichler H.G., Oye K., Baird LG, Abadie E., Brown J., Drum C.L., Ferguson J., Garner S., Honig P., Hukkelhoven M., Lim J.C., Lim R., Lumpkin M.M., Neil G., O'Rourke B., Pezalla E., Shoda D., Seyfert-Margolis V., Sigal E.V., Sobotka J., Tan D., Unger T.F., Hirsch G. 2012. "Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval". *Clinical pharmacology and therapeutics*, 91 (3): pp. 426-437.
- Engel A., Siderius P. 1968. *The consumption of drugs. Report on a study 1966-1967*. World Health Organisation (WHO), Copenhagen: Regional Office for Europe.
- Erhardt P. 2009. *Drug Discovery* in Hacker M. P., Messer W. S., Bachmann K. A., *Pharmacology: Principles and Practice*, Amsterdam: Academic Press/Elsevier.
- Fainzang S. 2001. *Médicaments et société*. Trad. it. di Talamonti A. 2009. *Farmaci e società. Il paziente il medico e la ricetta*, Milano: Franco Angeli.
- Fatelli D. 2015. *La filiera dei prodotti ottici*, Milano: Franco Angeli.
- Finkel S., Kozma C., Long S., Greenspan A., Mahmoud R., Baser O., Engelhart L. 2005. "Risperidone treatment in elderly patients with dementia: relative risk of cerebrovascular events versus other antipsychotics". *International psychogeriatrics*, dicembre, 17 (4): pp. 617-629.
- Fitzharris L. 2017. *L'arte del macello. Come Joseph Lister cambiò il mondo raccapricciante della medicina vittoriana*. Trad. it. di Serrai R. 2017, Milano: Bompiani.
- Fleming A. 1946. *Penicillin: its practical application*. Trad. it. di Aloisi M., Buffa P. *La penicillina e le sue applicazioni pratiche*, 1948. Roma: Sansoni ediz. scientifiche.
- Formenti C. 1998. *Incantati dalla Rete*. Milano: Raffaello Cortina.
- Formenti E., Peru M., Magro L. 2014. "Il Monitor Facilitatore: ruolo attivo nella clinical governance e nella creazione di una cultura di farmacovigilanza, intesa come strumento per la tutela della salute pubblica e strategia di razionalizzazione della spesa ospedaliera". *Giornale Italiano di Farmacoconomia e Farmacoutilizzazione*, 6 (1): pp. 23-56 (< http://www.sefap.it/web/upload/GIFF1_2014_23_56.pdf >).
- Fornasier G., Francescon S., Leone R., Baldo P. 2018. "An historical overview over Pharmacovigilance". *International Journal of Clinical Pharmacy*, 40: pp. 744-747.
- Fрати F., Giulierini P. 2002. *Medicina Etrusca: alle origini dell'arte del curare*, Cortona: Calosci.
- Fumagalli G., Clementi F. 2018. *Farmacologia generale e molecolare*. Milano: Edra.
- Galilei G. 2008. *Lettera a Cristina di Lorena*. In *Lettere copernicane*, Roma: Armando Editore.
- Gambino G. 2004. "Criteri metodi per una valutazione etica degli screening genetici". *Tendenze nuove*, 4, pp. 432-433.

BIBLIOGRAFIA

- Geoffroy P.A., Goddefroy G., Rolland B., Cottencin O. 2012. “Efficacy of aripiprazole in comorbid addiction in bipolar disorder”. *CNS neuroscience and therapeutics*, aprile, 18 (4): pp. 359-360.
- Gerbi A. 1928. *La politica del Settecento: storia di un'idea*, Bari: Laterza.
- Giannantoni G. 1993. *I presocratici: testimonianze e frammenti*, Bari: Laterza.
- Giunchi G. (a cura di). 1986. *Enciclopedia medica italiana*. Firenze: Usus Edizioni Scientifiche Firenze.
- Glass H, Kolassa EM, Muniz E. 2016. “Drug development through modeling and simulation- The business case”. *Applied Clinical Trials* (< <http://www.appliedclinicaltrials.com/drug-development-through-modeling-and-simulation-business-case> >).
- Gnjidic D., Hilmer S.N., Blyth F.M., Naganathan V., Waite L., Seibel M.J., McLachlan A.J., Cumming R.G., Handelsman D.J., Le Couteur D.G. 2012. “Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes”. *Journal of clinical epidemiology*, settembre 65 (9): pp. 989-995.
- Goessens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. 2005. “Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study”. *Lancet*, 365: pp. 579-587.
- Goodman L.E. 2003. *Islamic Humanism*, Oxford: Oxford University Press.
- Gramsci A. 1977. *Quaderno 8 (XXVIII)* in *Quaderni del carcere*, Torino, Einaudi.
- Greene J.A., Podolsky S.H. 2012. “Reform, Regulation, and Pharmaceuticals - The Kefauver–Harris Amendments at 50”. *The New England journal of medicine*, ottobre, 367 (16): pp. 1481-1483.
- Gruppo di coordinamento centrale per la sperimentazione del Multitrattamento Di Bella (a cura di). 1998. *Risultati della sperimentazione del Multitrattamento Di Bella (MDB), Protocolli 4, 6, 8, 10*, Istituto Superiore di Sanità (< <http://old.iss.it/binary/publ/publi/9817.1113301620.pdf> >).
- Hayton W.L. 2000. “The American Association of Pharmaceutical Scientists”. *Maturation and growth of renal function: dosing renally cleared drugs in children*, 2 (1): E3.
- Heinrich H., Barnes J., Gibbons S., Williamson E.M. 2004. *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy*. Trad. it. a cura di Di Sotto A., Galeotti N., Toniolo C., Vitalone A. 2015. *Fondamenti di farmacognosia e fitoterapia*, Milano, Edra.
- Hussein I.H., Chams N., Chams S., El Sayegh S., Badran R., Raad M., Gerges-Geagea A., Leone A., Jurjus A. 2015. “Vaccines Through Centuries: Major Cornerstones of Global Health”. *Frontiers in public health*, 3: p. 269.
- Hobsbawm E. J. 1994. *The age of extremes. The short twentieth century: 1914-1991*. Trad. it. di Lotti. B. 1997. *Il secolo breve. 1914-1991*, Milano: BUR.
- Howland R.H. 2012. “Off-label medication use”. *Journal of psychosocial nursing and mental health services*, 50 (9): pp. 11-13.
- Hus A. 1980. *Les Etrusques et leur destin*, Parigi: Picard.

BIBLIOGRAFIA

- Indemini L. 2012. “Il volto umano dei Big Dati”. *La Stampa*, 3 ottobre, < <https://www.lastampa.it/tecnologia/2012/10/03/news/il-volto-umano-dei-big-data-1.37475630> >).
- Ippocrate. *Aria, acque e luoghi*. In Capsoni G. (a cura di). 1839. *Sulle arie, sulle acque e sui luoghi: trattato politico-medico-statistico d'Ippocrate*, Milano: Tipi di P.A. Molina (< <https://archive.org/details/sulleariesulleac00hipp/page/n3> >).
- Istituto nazionale di statistica (ISTAT). 2017. *Annuario Statistico Italiano 2017*, Roma (< <https://www.istat.it/it/files//2017/12/Asi-2017.pdf> >).
- Jadhav Priyanka M., Kshirsagar Nilima A. 2015. “Innovative Approach for Classification of Traditional System of Medicine”. *Natural Products Chemistry & Research*, 3, 5: pp. 1-5 (< <https://www.omicsonline.org/open-access/innovative-approach-for-classification-of-traditional-system-of-medicine-2329-6836-1000191.pdf> >).
- Jenner E. 1801. “On the Origin of the Vaccine Inoculation”. *The Medical and physical journal*, giugno, 5 (28): pp. 505-508.
- Johnson S. 1755. *Dictionary of the English Language*, Londra.
- Keine D., Zelek M., Walker J.Q., Sabbagh M.N. 2019. “Polypharmacy in an elderly population: enhancing medication management through the use of clinical decision support software platforms”. *Neurology and therapy*, giugno 8 (1): pp. 79-94.
- Kessing L.V., Thomsen A.F., Mogensen U.B., Andersen P.K. 2010. “Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice”. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, ottobre, 197 (4): pp. 266-271.
- Kimland E., Odland V. 2012. “Off-label drug use in pediatric patients”. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 91 (5): pp. 796-801.
- Klug W.S., Spencer C.A. 2007. *Concetti di genetica*. Torino: Paravia.
- Kocs D., Fendrick A.M. 2003. “Effect of off-label use of oncology drugs on pharmaceutical costs: the rituximab experience”. *The American journal of managed care*, maggio, 9 (5): pp. 393-400.
- Kramer B.S., Hagerty K.L., Justman S., Somerfield M.R., Albertsen P.C., Blot W.J., Ballentine Carter H., Costantino J.P., Epstein J.I., Godley P.A., Harris R.P., Wilt T.J., Wittes J., Zon R., Schellhammer P. 2009. “Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline”. *Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology*, marzo, 20, 27 (9): pp. 1502-1516.
- Krishna D.R., Klotz U. 1994. “Extrahepatic metabolism of drugs in humans”. *Clinical pharmacokinetics*, febbraio, 26 (2): pp. 144-160.
- Laforgia N., Nuccio M.M., Schettini F., Dell’Aera M., Gasbarro A.R., Dell’Erba A., Solarino B. 2014. “Off-label and unlicensed drug use among neonatal intensive care units in Southern Italy”. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society*, febbraio, 56 (1): pp. 57-59.
- Landau R., Achilladelis B., Scriabine A. 1999. *Pharmaceutical Innovation: Revolutionizing Human Health*, Philadelphia: Chemical Heritage Press.

BIBLIOGRAFIA

- Le Goff J., Sournia J.C. (a cura di). 1986. *Per una storia delle malattie*. Trad. it. di Coviello N., Licinio R., Petrocelli C., Bari: Dedalo.
- Levêque D., Michallat A.C., Schaller C., Ranc M. 2005. "Off label drug use in adult patients treated by anticancer chemotherapy". *Bull Cancer*, maggio 1; 92 (5): pp. 498-500.
- Lo Jacono C. 2003. *Storia del mondo islamico (VII-XVI secolo)*, Torino: Einaudi.
- Lu H., Rosenbaum S. 2014. "The journal of pediatric pharmacology and therapeutics". *Developmental Pharmacokinetics in Pediatric Populations*, ottobre-dicembre, 19 (4): pp. 262-276.
- Luzzi S. 2004. *Salute e Sanità nell'Italia repubblicana*, Roma, Donzelli.
- Macorini E. 1974. *Scienziati e tecnologi contemporanei*, Milano: Mondadori.
- Maehle A.H. 2002. "L'Età dei Lumi: le scienze della vita. Sistemi e metodi terapeutici". *Storia della Scienza*, vol. 2, Roma: Enciclopedia Italiana Treccani.
- Maggini M., Raschetti R., Traversa G., Bianchi C., Caffari B., Da Cas R., Pani P. 2004. "The cerivastatin withdrawal crisis: a "post-mortem" analysis". *Health Policy*, agosto, 69 (2): pp. 151-157.
- Mayor A. 2010. *The Poison King: The Life and Legend of Mithradates, Rome's Deadliest Enemy*. Trad. it. di Giacone L., *Il re Veleno. Vita e leggenda di Mitriade, acerrimo nemico dei romani*, Torino: Einaudi, 2010.
- McIntyre J., Conroy S., Avery A., Corns H., Choonara I. 2000. "Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice". *Archives of disease in childhood*, 83 (6): pp. 498-501.
- McNeill, W.H. 1976. *Plagues and peoples*. Trad. it. di Comoglio L. 1981. *La peste nella storia: epidemie, morbi e contagio dall'antichità all'età contemporanea*, Torino: Einaudi.
- Miller D.R. 2005. Trad. it. a cura di Agrò F.E. 2006. *Miller Anestesia*. Milano, Elsevier Italia.
- Minelli G. 1987. *All'origine della biologia moderna*, Milano: Jaca Book.
- Mindy J.A.S. 2010. *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act: The United States Federal FD&C Act Concise Reference*, USA: PharmaLogika.
- Neubert A., Lukas K., Leis T., Dormann H., Rascher W. 2010. "Drug utilization on a preterm and neonatal intensive care unit in Germany: a prospective, cohort-based analysis". *European journal of clinical pharmacology*, 66 (1): pp. 87-95.
- Newick K., O'Brien S., Moon E., Albelda S.M. 2017. "CAR T Cell Therapy for Solid Tumors". *Annual review of medicine*, 14; 68: pp. 139-152.
- Notari R. E. 1981. *Biofarmaceutica e farmacocinetica*, Padova, Piccin-Nuova Libreria, 1981.
- Novellino E. 2004. *L'invenzione della salute: la storia del farmaco*. In *Come alla corte di Federico II*, Napoli.
- Novellino E., Iadevaia V. 2012. *La gestione tecnico-professionale della farmacia*, Milano: Puntoeffe.
- Nuland S.B. 2005. *Storia della medicina. Dagli antichi greci ai trapianti d'organo*, Milano: Mondadori.

BIBLIOGRAFIA

- “Off-label”. 2006. *Bollettino d'informazione dei farmaci*, n. 3 (maggio-giugno) (<http://www.sefap.it/servizi_letteraturacardio_200608/BIF%203-2006.pdf>).
- Onguti S., Mathew S., Todd C. 2018. “Communication and Ethics in the Clinical Examination”. *The Medical clinics of North America*, 102 (3): pp. 485-493.
- Palazzani L. 2017. *Dalla Biotica alla tecnoetica. Nuove sfide al diritto*. Torino: Giappichelli editore.
- Patel K.T., Chotai N.P. 2011. “Documentation and Records: Harmonized GMP Requirements”. *Journal of young pharmacists*, aprile-giugno, 3 (2): pp. 138-150.
- Pellegrino C., 2008. “Pontecagnano: la scrittura e l'onomastica in un centro etrusco di frontiera”. *Annali della Fondazione «Claudio Faina»*, XV: pp. 423-463.
- Penso G. 2002. *La medicina romana. L'arte di Esculapio nell'antica Roma*, Noceto (PR): Edizioni Essebiemme.
- Pratico A.D., Longo L., Mansueto S., Gozzo L., Barberi I., Tiralongo V., Salvo V., Falsaperla R., Vitaliti G., La Rosa M., Leonardi S., Rotondo A., Avola N., Sgarlata D., Damiano A., Tirantello M., Anzelmo G., Cipolla D., Rizzo A., Russo A., Ruggieri M., Salomone S., Drago F. 2018. “Off-Label Use of Drugs and Adverse Drug Reactions in Pediatric Units: A Prospective, Multicenter Study”. *Current drug safety*, 13 (3): pp. 200-207.
- Pickar D., Vinik J., Bartko JJ. 2008. “Pharmacotherapy of schizophrenic patients: preponderance of off-label drug use”. *Public Library of Science one*, settembre 10; 3 (9): e3150.
- Platone. *Φαίδων*. Trad. it. di Prieri B. 1843. *Fedone*. In *L'Apologia di Socrate, il Critone ed il Fedone*, Torino: Pomba.
- Poole S.G., Dooley M.J. 2004. “Off-label prescribing in oncology”. *Support Care Cancer*, maggio; 12 (5): pp. 302-305.
- Porta A., Esposito S., Menson E., Spyridis N., Tsofia M., Sharland M., Principi N. 2010. “Off-label antibiotic use in children in three European countries”. *European journal of clinical pharmacology*, settembre, 66 (9): pp. 919-927.
- Radley D.C., Finkelstein S.N., Stafford RS. 2006. “Off-label prescribing among office-based physicians”. *Archives of internal medicine*, 166 (9): pp. 1021-1026.
- Radrezza S., Mosconi P. 2017. “Accesso allargato ai Farmaci” e “Uso Compassionevole”: situazione attuale e nuove proposte”, giugno, <https://www.partecipasalute.it/cms_2/node/6629>.
- Roberts J. A., Pea F., Lipman J. 2013. “The clinical relevance of plasma protein binding changes”. *Clinical pharmacokinetics*, gennaio, 52 (1): pp. 1-8.
- Roila F., Ballatori E., Labianca R., De Braud F., Borgonovo K., Martelli O., Gallo C., Tinazzi A., Perrone F. 2009. “Off-label prescription of antineoplastic drugs: an Italian prospective, observational, multicenter survey”. *Tumori*, novembre-dicembre, 95 (6): pp. 647-651.
- Saiyed M.M., Ong P.S., Chew L. 2017. “Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature”. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, giugno, 42 (3): pp. 251-258.

BIBLIOGRAFIA

- Santoro A., Genov G., Spooner A., Raine J., Arlett P. 2017. "Promoting and Protecting Public Health: How the European Union Pharmacovigilance System Works". *Drug Safety*, ottobre, 40 (10): pp. 855-869.
- Seneci P. 2001. "Moderne tecniche di Screening in Drug Discovery". *Chimica & Industria*, aprile: pp. 32-33.
- Semmola G. 1853. *Trattato di farmacologia e terapeutica generale*, Napoli: Tipografia di Federico Vitale.
- Sensi P. 1978. *Storia della rifampicina* in Blasi A., Donatelli L., Zanussi C., *Rifampicina*. Milano: Edizioni Minerva Medica.
- Sensi P. 1983. "History of the development of rifampin". *Clinical infectious diseases*, luglio-agosto, 5 (3): pp. 402-406.
- Serra C. 2000. *Il progetto Genoma Umano. Conoscere i nostri geni potrà cambiarci la vita*, Napoli: Cuen.
- Setti R. 2003. *La Crusca per Voi*, ottobre, n. 27.
- Signore G. 2013. *Storia della Farmacia. Dalle origini al XXI secolo*, Milano: Edizioni Edra.
- Sironi V.A. 1992. *Le officine della salute. Storia del farmaco e della sua industria in Italia*, Roma-Bari: Laterza.
- Sizar O., Unakal C.G. 2019. "Gram Positive Bacteria". *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Sjöström, H. Nilsson R. 1973. *Thalidomide and the power of the drug companies*. Trad. it. di Maccacaro G. A. *Il talidomide e il potere dell'industria farmaceutica*, Milano: Feltrinelli.
- Sneader W. 2005. *Drug Discovery: A History*, Hoboken: John Wiley & Sons.
- Sournia J.C. 1994. *Storia della medicina*, trad. it. di Licinio G., Bari: Dedalo.
- Sosa N.R., Rodriguez G.M., Schier J.G., Sejvar J.J. 2014. "Clinical, laboratory, diagnostic, and histopathologic features of diethylene glycol poisoning-Panama, 2006". *Annals of emergency medicine*. Jul; 64 (1): pp. 38-47.
- Sterpellone L. 2004. *I grandi della medicina*, Roma: Donzelli.
- Sterpellone L. 2002. *La medicina etrusca*, Noceto (PR): Edizioni Essebiemme.
- Sterpellone L. 2002. *La medicina greca*, Noceto (PR): Edizioni Essebiemme.
- Sterpellone L., Salem Elsheikh M. 2002. *La medicina araba*, Noceto (PR): Edizioni Essebiemme.
- Sultana J., Fontana A., Giorgianni F., Pasqua A., Cricelli C., Spina E., Gambassi G., Ivanovic J., Ferrajolo C., Molokhia M., Ballard C., Sharp S., Sturkenboom M., Trifirò G. 2016. "The Effect of Safety Warnings on Antipsychotic Drug Prescribing in Elderly Persons with Dementia in the United Kingdom and Italy: A Population-Based Study". *CNS Drugs*, novembre 30 (11): pp. 1097-1109.
- Sumner W.G. 1906. *Folkways: a study of the sociological importance of usages, manners, customs, mores, and morals*. Trad. it. di Gilardoni V. 1962. *Costumi di gruppo*, Milano: Edizioni di Comunità.

BIBLIOGRAFIA

- Suozzi R.M. 1994. *Le piante medicinali*, Roma: Newton & Compton.
- Testa I. 2011. *Le grandi figure della medicina molisana*. Campobasso: Palladino editore.
- Thornton A. M. 2016. “Il genere di Brexit”. *Accademia della crusca*, 6 maggio, in < <http://www.accademiadellacrusca.it/it/lingua-italiana/consulenza-linguistica/domande-risposte/genere-brexit> >.
- Tiberio V. 1895. “Sugli estratti di alcune mufte”. *Annali di Igiene sperimentale*, 5 (1): pp. 91-103.
- Torelli M. 2005. *Storia degli etruschi*, Roma: Laterza.
- Trifiró G., Sultana J., Spina E. 2014. “Are the safety profiles of antipsychotic drugs used in dementia the same? An updated review of observational studies”. *Medical toxicology and adverse drug experience*, luglio 37 (7): pp. 501-520.
- Truter I. 2008. “A review of Drug Utilization Studies and Methodologies”. *Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 1, n. 2, pp. 91-104 (< <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.1006.1271&rep=rep1&type=pdf> >).
- Uppsala Monitoring Centre. 2019. *What is a signal?* in < <https://www.who-umc.org/research-scientific-development/signal-detection/what-is-a-signal/> >.
- van den Anker J. N., Reed M. D., Allegaert K., Kearns G. L. 2018. “The Journal of Clinical Pharmacology”. *Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, settembre, 58 (10): pp. 10-25.
- van de Sande-Bruinsma N., Grundmann H., Verloo D. Tiemersma E., Monen J., Goossens H., Ferech M. 2008. “Antimicrobial drug use and resistance in Europe”. *Emerging infectious diseases*, novembre, 14 (11): pp. 1722-1730.
- von Kopp H. 1886. *Die Alchemie in älterer und neuerer Zeit: ein Beitrag zur Culturgeschichte*, vol. 1, Heidelberg: Carl Winter's Universitätsbuchhandlung.
- Vegetti M. 1965. *Il pensiero di Ippocrate*. In *Opere di Ippocrate*, Torino: UTET.
- Vegetti M. 2018. *Scritti sulla medicina galenica*, Pistoia: Petite Plaisance Editrice.
- Vella L. 1999. *Enciclopedia medica italiana. Aggiornamento*, vol. 2, Firenze: USES Edizioni Scientifica.
- Versporten A., Bielicki J., Drapier N., Sharland M., Goossens H. 2016. “The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children”. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, aprile, 71 (4): pp. 1106-1117.
- Vitiello A., Casini M.L. 2016. “Analisi del rapporto beneficio-rischio di un medicinale: valutazione del periodic safety update report ai sensi della nuova legislazione di farmacovigilanza”. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione*, 8 (3): pp. 69-79 (< http://www.sefap.it/web/upload/GIFF2016-3_69_79.pdf >).

BIBLIOGRAFIA

- Wade O. 1984. "Drug utilization studies - the first attempts. Plenary lecture". In Sjöqvist F., Agenäs I., "Drug utilization studies: implications for medical care". *Acta Medica Scandinavica*, 683: pp. 7-9.
- Wallach J.D., Ross J.S. 2018 "Gabapentin Approvals, Off-Label Use, and Lessons for Postmarketing Evaluation Efforts". *Journal of the American Medical Association*, febbraio 27; 319 (8): pp. 776-778.
- Wax P.M. 1995. "Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act". *Annals of Internal Medicine*, 122 (6): pp. 456-61.
- Weber M. 2001. *La scienza come professione. La politica come professione*. Torino: Edizioni di comunità.
- Weda M., Hoebert J., Vervloet M., Moltó Puigmarti C., Damen N., Marchange S., Langedijk J., Lisman J., van Dijk L. 2017. *Study on off-label use of medicinal products in the European Union*, Unione Europea, Nivel: pp. 1-193.
- Wessling A., Boethius G. 1990. "Measurement of drug use in a defined population. Evaluation of the Defined daily Dose (DDD) Methodology". *European journal of clinical pharmacology*, 39 (3): pp. 207-210.
- Wilbaux M., Fuchs A., Samardzic J. 2016. "The Journal of Clinical Pharmacology". *Pharmacometric approaches to personalize use of primarily renally eliminated antibiotics in preterm and term neonates*, agosto, 56 (8): pp. 909-935.
- Wong J., Motulsky A., Abrahamowicz M., McGill J., Egualé T., Buckeridge D.L., Tamblyn R. 2017. "Off-label indications for antidepressants in primary care: descriptive study of prescriptions from an indication based electronic prescribing system". *British medical journal*, febbraio, 21, 356: j603.
- Zanca A. 1992. *Esseri senza nucleo*. In Pianca U., *Il Farmaco nei tempi*, Parma: Farmitalia Carlo Erba.
- Zhang Y., Coello P. A., Guyatt G. H., Yepes-Nuñez J. J., Akl E. A., Hazlewood G., Pardo-Hernandez H., Etxeandia-Ikobaltzeta I., Qaseem A., Williams Jr. J. W., Tugwell P., Flottorp S., Chang Y., Zhang Y., Mustafa R. A., Ximena Rojas M., Xie F., Schünemann H. J. 2018. "GRADE Series". *Journal of Clinical Epidemiology* in < <http://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series> >.

Il farmaco: ricerca, sviluppo e applicazione in terapia si propone l'obiettivo di offrire una panoramica sul processo di Ricerca e Sviluppo che un farmaco compie a partire dal momento in cui viene progettato fino alla sua pratica utilizzazione. Quando una molecola è ritenuta potenzialmente adatta per creare un medicinale, si attiva un lungo percorso che ha come traguardo la realizzazione di un nuovo mezzo terapeutico e la sua approvazione per l'immissione in commercio. Un percorso scandito dalla rigorosa osservanza di regolamenti e leggi che si sono evoluti nel tempo di pari passo con il progresso scientifico e tecnologico, ma spesso anche a seguito di reazioni avverse o eventi dannosi irreversibili che hanno innescato processi di revisione delle norme e dei protocolli sperimentali.

Questo libro parte con una densa ricognizione sulla storia della farmacologia occidentale, al fine di agevolare la comprensione del coacervo di vicende e circostanze che nel tempo hanno fatto da sfondo a tutte quelle dinamiche attraverso cui il processo di Ricerca e Sviluppo si è gradualmente affermato e consolidato. Notevole attenzione è stata poi dedicata ad alcuni risvolti divenuti oramai cruciali all'interno dell'articolato universo normativo in cui il farmaco è collocato, quali le terapie avanzate e i nuovi approcci per la ricerca clinica. Inoltre, gli autori si sono concentrati sulla prescrizione dei cosiddetti *off-label* e sulle tematiche di farmacoutilizzazione e farmacovigilanza che, nel giro di pochi decenni, sono assunte a sfere di conoscenza sempre più significative e influenti nelle prospettive presenti e future, non solo delle scienze farmaceutiche ma dell'intera società. Lo sforzo compiuto per redigere questo volume trova la sua ragion d'essere proprio nel voler mettere a disposizione dei lettori uno sguardo d'insieme sul farmaco e sulle complesse sfide che ancora lo attendono.

L'immagine di copertina, tratta da una miniatura presente nel celebre *Aurora consurgens* (che l'erudizione Sei e Settecentesca ha attribuito a Tommaso d'Aquino ma che è tradita in forma anonima), è una rappresentazione, per molti aspetti classica, di un uroboro. Questo simbolo, antichissimo – e centrale nelle proiezioni offerte dall'alchimia europea tardo-medioevale, progenitrice indiscussa dell'attuale farmacologia –, incarna la visione di un moto infinitamente circolare tra vita e non vita, tra materia e non materia, che l'energia compierebbe nell'universo al di fuori di ogni tempo al punto da poter apparire in forma di unità. La sua connotazione spiralata vuol racchiudere d'altronde il procelloso, perspicuo e incessante percorso tra i supposti di inizio e di fine, propri dei linguaggi atti a spiegare i fenomeni che le menti umane sono in grado di percepire. Tale percorso, comune tanto alle filosofie che alle scienze, tanto alle culture che alle religioni, è stato declinato a più riprese nella storia del pensiero da numerosi interpreti con intenzioni e prospettive anche molto differenti (da Lavoisier a Borges, da Vico a Joule, da Nietzsche a Einstein, da Aristotele a Feynman, tanto per voler stabilire qualche riferimento tra i più noti). La farmacologia, che come si potrà leggere in questo libro, ha appunto origini magico-alchemiche, può trovare nell'uroboro uno dei suoi significati più intimi e calzanti, volta com'è a contemplare se stessa con lo sguardo orientato nel medesimo istante verso passati remoti e futuri distanti.