



I provvedimenti disposti dall'AIFA a tutela della salute pubblica

Allo scopo di tutelare la salute pubblica e in adempimento alle norme nazionali e comunitarie è compito dell'AIFA la valutazione continua delle problematiche relative alla sicurezza d'uso dei farmaci dopo la loro commercializzazione.

Lotta alla contraffazione

L'AIFA da alcuni anni dedica particolare attenzione al tema della contraffazione farmaceutica. Nel 2011, in seguito ad una segnalazione riguardante la contraffazione del farmaco Ozopulmin G destinato all'uso nei bambini, AIFA, di concerto con i NAS, ha iniziato una serie di accertamenti necessari a tutela della salute pubblica. Tra il 2011 e il 2013 sono state effettuate ripetute ispezioni di AIFA presso la ditta che hanno portato all'arresto di tre persone. Dal 4 al 6 settembre 2013 è stata effettuata un'ulteriore ispezione di AIFA e Carabinieri NAS che ha portato, essendo state rilevate gravi deviazioni rispetto alle GMP (Good Manufacturing Practices), l'assenza di un sistema per il controllo della qualità nonché ulteriori circostanze di fatto molto gravi attualmente oggetto di procedimento penale sulle quali è preferibile mantenere il dovuto riserbo, alla disposizione del divieto di utilizzo e al campionamento di tutti i lotti prodotti dall'azienda negli ultimi 3 anni. Pertanto, in data 4 ottobre 2013 è stato emesso il provvedimento di sospensione dell'autorizzazione alla produzione.

La lotta alle e-pharmacies illegali è un ulteriore obiettivo dell'AIFA. Ne è un esempio il caso 121doc, clinica inglese online con pagine in italiano, che offriva alla vendita farmaci con prescrizione, ivi inclusi quelli privi di autorizzazione in Italia. Il problema, derivante dal disallineamento normativo tra gli Stati membri dell'Unione Europea, è stato valutato nell'ambito del tavolo di lavoro sulle farmacie web illegali, coordinato da AIFA e trasformato, nel settembre 2013, in Conferenza dei Servizi, cui partecipano Ministero della Salute, Comando Carabinieri T.S.- NAS, Ministero dello

Sviluppo Economico e, in veste di osservatore, l'Autorità Garante per la Concorrenza ed il Mercato (AGCM). Il 18 settembre l'AGCM, con il supporto dell'AIFA, ha disposto la sospensione in Italia delle attività di vendita on line di farmaci, tramite i siti Internet individuati.

Tra le operazioni internazionali di contrasto alla contraffazione farmaceutica si ricorda Pangea VI, coordinata da Interpol e Organizzazione Mondiale delle Dogane (WCO), alla quale hanno preso parte oltre 100 paesi, e che ha portato complessivamente al sequestro di circa 10 milioni di unità di farmaci. In Italia le attività di controllo sono state coordinate da AIFA in collaborazione con le altre istituzioni coinvolte nella lotta al fenomeno. Le verifiche effettuate sulle merci in ingresso da AIFA, Dogane e NAS nelle principali sedi portuali e aeroportuali, hanno portato al sequestro di 25.500 unità di farmaci, tra compresse, fiale e capsule illegali e/o contraffatte.

Non meno importanti sono le operazioni di controllo sulle sostanze presenti sul mercato effettuate da AIFA, in collaborazione con altre istituzioni, che hanno portato al ritrovamento di farmaci e prodotti illegali, contenenti principi attivi (es. alcaloidi), in punti vendita non autorizzati (es. sexy shop).

Operazioni e Controlli Generali (Qualità dei Prodotti, Gestioni delle Carenze, Provvedimenti urgenti di farmacovigilanza)

Quando si verificano difetti di qualità su medicinali in commercio (651 segnalazioni solo nei primi 9 mesi del 2013) vengono applicati provvedimenti cautelativi nazionali e/o internazionali. In tutti i casi in cui il difetto di qualità riscontrato può comportare un serio rischio per la salute anche riguardo a medicinali commercializzati all'estero, l'AIFA è responsabile dell'attivazione di un'Alerta Internazionale sulla rete di scambio di informazioni nel settore della produzione e della qualità (Rapid Alert System, RAS).

Da non trascurare è poi la gestione delle carenze dei farmaci (535 le segnalazioni di carenze pervenute sino al 14/10/2013) che ha portato l'AIFA al rilascio di 1.794 autorizzazioni per medicinali regolarmente registrati e temporaneamente carenti, 423 autorizzazioni per medicinali immunologici e vaccini non autorizzati in Italia, 44 autorizzazioni e determinazioni rilasciate alle ditte titolari di AIC. Inoltre, AIFA risponde a tutti coloro che lamentano difficoltà nel reperimento dei medicinali (232 risposte formali riguardanti l'indisponibilità e/o chiarimenti sui medicinali solo nei primi 9 mesi del 2013) oltre che pubblicare sul sito istituzionale un elenco dei medicinali attualmente carenti che viene mantenuto regolarmente aggiornato.

La valutazione continua delle informazioni relative alla sicurezza dei farmaci e tutte le attività finalizzate ad assicurare un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione relativamente ai farmaci in commercio rientrano nell'ambito della farmacovigilanza. In caso di rischio per la salute pubblica l'AIFA ha pertanto il dovere di emanare provvedimenti urgenti in grado di tutelare tutti i cittadini. Recentemente due sono stati i casi più rilevanti. il caso Numeta G13% e quello delle soluzioni per infusione contenenti amido idrossietilico.

A giugno 2013 erano stati comunicati all'AIFA 13 segnalazioni di ipermagnesiemia su neonati prematuri a cui era stato somministrato Numeta G13% nel periodo marzo-maggio 2013. Dopo accurati approfondimenti, giudicato il rapporto beneficio/rischio sfavorevole (decisione confermata anche dal Comitato di valutazione dei rischi per la Farmacovigilanza (PRAC)) è stato disposto il ritiro del medicinale consentendone l'uso solo in casi specifici in mancanza di alternativa terapeutica. A seguito della posizione finale del Gruppo di coordinamento per il mutuo riconoscimento e le procedure decentrate per i medicinali di uso umano (CMDh), è stata emanata la sospensione dell'AIC. Diverso è il caso della revisione delle soluzioni per infusione contenenti amido idrossietilico. Tale revisione è stata avviata a livello comunitario a seguito di tre recenti studi clinici che ne hanno dimostrato, in pazienti in condizioni critiche, maggiori rischi senza evidenti vantaggi terapeutici rispetto alle soluzioni saline. Nel giugno 2013 l'AIFA ha considerato il rapporto beneficio/rischio sfavorevole nelle condizioni d'uso autorizzate e ne ha disposto a scopo cautelativo il divieto di utilizzo. Nella seduta di ottobre 2013 il PRAC ha confermato che nelle soluzioni per infusione contenenti amido idrossietilico utilizzate nelle attuali indicazioni i rischi superano i benefici. Tuttavia, al momento, le Autorità comunitarie stanno valutando se esistano delle sottopopolazioni di pazienti ancora in grado di trarre beneficio da tali medicinali.

Caso Stamina

Nel giugno 2011 l'Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia si è rivolta all'AIFA chiedendo chiarimenti sulla possibilità di utilizzo di cellule staminali prodotte secondo la "metodica Stamina" presso il proprio Laboratorio cellule staminali. L'AIFA ha prontamente risposto che in base ai dati disponibili non risultava che le cellule prodotte con "metodo Stamina" fossero ottenute nel rispetto delle Norme di Buona Fabbricazione (GMP) e che il loro utilizzo non poteva essere pertanto autorizzato. Nel maggio 2012 in seguito ad una ispezione di AIFA, a supporto dei NAS su delega della Procura della Repubblica presso il Tribunale di Torino, presso gli Spedali Civili di Brescia nell'ambito dell'indagine a carico della Stamina Foundation, sono state riscontrate gravi

irregolarità per inottemperanza alla normativa vigente, alle GMP e alle Norme di Buona Pratica Clinica (GCP). Pertanto, il 15 maggio 2012 l'AIFA ha disposto, con propria ordinanza, il divieto di effettuare prelievi, trasporti, manipolazione, coltura, stoccaggio e somministrazione di cellule umane. Gli esiti di detta ispezione sono stati peraltro confermati dai risultati dell'ispezione secondaria effettuata nello stesso mese su disposizione del Ministero della Salute.

Le analisi dei campioni prelevati dal laboratorio di Brescia, eseguite presso l'ISS e successivamente replicate dal prof. Dominici, Direttore del Laboratorio di Biologia Cellulare e Terapie Oncologiche Avanzate dell'Università di Modena e Reggio Emilia, hanno dimostrato contaminazioni delle preparazioni, notevole eterogeneità cellulare escludendo ogni possibilità di differenziamento in senso neuronale.

Il Decreto Legge 25.03.2013, n. 24 convertito, con modificazioni, in Legge 23 maggio 2013, n. 57 (G.U. n. 121 del 25/05/2013), ha dettato, all'articolo 2, specifiche "norme per l'impiego di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva e impiego terapeutico dei medicinali sottoposti a sperimentazione clinica".

Il comma 2-bis ha disciplinato la promozione da parte del Ministero della Salute, che si è avvalso al riguardo dell'AIFA e del Centro nazionale trapianti (CNT), di una sperimentazione clinica, coordinata dall'ISS. Tale sperimentazione ha previsto l'impiego di medicinali per terapie avanzate a base di cellule staminali mesenchimali, a condizione che i predetti medicinali, per quanto attiene alla sicurezza del paziente, fossero preparati in conformità alle linee guida di cui all'articolo 5 del regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007.

A tale riguardo è stato immediatamente avviato un confronto inter-istituzionale, al quale l'AIFA ha fornito il proprio contributo tecnico finalizzato all'avvio della sperimentazione e che ha avuto come primo obiettivo la predisposizione di un provvedimento ministeriale volto a dare attuazione al sopra richiamato articolo 2 del decreto. Tale provvedimento è stato firmato dal Ministro della Salute in data 18 giugno 2013.

In particolare, il D.M. 18 giugno 2013 ha previsto (art. 1, comma 4) che l'AIFA provvedesse al rilascio dell'autorizzazione alla sperimentazione clinica dopo l'espletamento, da parte di un Comitato scientifico istituito ad hoc, dei relativi adempimenti istruttori (art. 2). Sono stati poi nominati, con successivo decreto ministeriale del 1 luglio, i componenti di tale Comitato.

Il D.M. ha previsto altresì l'istituzione di un "Comitato indipendente per la valutazione della sicurezza" (art. 3), con il compito di monitorare la sicurezza dei soggetti inclusi nella sperimentazione attraverso l'esame dei dati inviati periodicamente all'ISS e all'AIFA da parte di

ciascuno sperimentatore coinvolto, in attuazione del comma 2-bis. Dopo approfondita analisi, l'11 settembre 2013 il Comitato ha espresso parere negativo sul cosiddetto metodo Stamina per mancanza di originalità del metodo, assenza dei requisiti scientifici e di sicurezza e il 10 ottobre 2013 il Ministro della salute Lorenzin ne ha annullato la sperimentazione clinica.