

Norme legislative che regolamentano e differenziano l'utilizzo di farmaci, dispositivi medici, integratori alimentari e fitoterapici: dalla fase registrativa alla sorveglianza post-marketing

Carla Carnovale, Emilio Clementi, Sonia Radice

UO di Farmacologia Clinica, Servizio di Farmacovigilanza, Ospedale Sacco-Polo Universitario, ASST-Fatebenefratelli-Sacco, Milano

Seppur sia assodata la sostanziale differenza tra dispositivo medico (DM), integratore alimentare e farmaco, la linea di demarcazione che sancisce i loro diversi percorsi regolamentari appare talvolta pericolosamente sottile da annullare le differenze macroscopiche dei processi, più o meno complessi, che ne regolamentano l'utilizzo. Allo scopo di far chiarezza sull'intricato sistema legislativo, nell'articolo verranno descritti e analizzati i caratteristici iter regolamentari, con un focus specifico sugli aspetti controversi e sulle molteplici differenze, con lo scopo di indicare le linee guida da attuare per una corretta sorveglianza post-marketing.

The great difference between medical device (DM), dietary supplement and drug is well known among the Italian healthcare professionals. However, the different regulatory pathways (more or less complex) of these different products are still object of confusion, sometimes leading to dangerous implication in the daily clinical practice.

In order to clarify these controversial aspects, we described and analysed all different regulatory pathways, with a specific focus on the post-marketing surveillance activities.

Il percorso del farmaco: dagli studi regolamentari alla sorveglianza post-marketing

Il settore farmaceutico è indubbiamente uno dei più regolamentati nell'ambito del sistema salute, a causa sia di una forte interdipendenza fra i diversi interessi economici e sociali, sia dei numerosi agenti coinvolti quali imprese farmaceutiche, Sistema Sanitario Nazionale, Ordini dei Medici e dei Farmacisti, pazienti. Attualmente la duplice definizione di medicinale è disciplinata dal DLvo n. 219/2006:

- ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane;
- 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 scoperta di un nuovo farmaco è il risultato di una complessa attività di ricerca e sviluppo, molto onerosa sotto il profilo

economico e finanziario, e con risultati estremamente incerti. Il percorso iniziale di ogni nuova molecola si articola su due fondamentali criteri di valutazione del rapporto sicurezza/qualità che sono:

- 1 test di valutazione della tossicità sperimentale (sperimentazione preclinica), nell'ambito del quale vengono testate la tossicità a breve e a lungo termine, la cancerogenicità/genotossicità e la tossicologia della riproduzione;
- 2 test di sicurezza e di efficacia clinica che si svolgono somministrando il farmaco al volontario sano e paziente.

L'iter basato su quattro fasi è divenuto standard per ogni Paese, e spazia dalla valutazione degli effetti del farmaco su un numero ristretto di volontari sani (Fase I) al monitoraggio del profilo di sicurezza del medicinale commercializzato (Fase IV).

Qualora il principio attivo registri un rapporto beneficio/rischio favorevole, tutti i dati delle sperimentazioni precliniche e cliniche diventano parte di un dossier che viene sottoposto ad AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) per le relative richieste di registrazione e di autorizzazione al commercio.

La registrazione dei farmaci in Italia

Il processo di registrazione dei farmaci è garantito dall'AIFA secondo le procedure previste dalla normativa europea. Con il supporto di un "pool" di esperti interni ed esterni dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e della Commissione Tecnico-scientifica (CTS), su ciascun farmaco destinato a essere immesso sul mercato italiano vengono effettuate valutazioni chimico-farmaceutiche, biologiche, farmaco-tossicologiche e cliniche al fine di assicurarne i requisiti di sicurezza ed efficacia.

Tali valutazioni, che iniziano all'atto della prima autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), si protraggono per l'intero ciclo di vita del farmaco e in particolare per ogni successiva modifica dell'autorizzazione stessa.

Attualmente, in Italia, per l'AIC dei medicinali è prevista, oltre alla modalità di registrazione nazionale, quella comunitaria attuata secondo procedure che coinvolgono tutti i Paesi membri dell'Unione europea (procedura centralizzata) o parte di essi (procedura di mutuo riconoscimento e decentrata).

La procedura centralizzata prevede che l'EMA (European Medicines Agency) attraverso il suo Comitato per i Medicinali per uso umano (Committee for Human Medicinal Products o CHMP) effettui una valutazione scientifica della documentazione presentata dal richiedente ed emani una valutazione che viene trasmessa alla Commissione Europea. Quest'ultima a sua volta emana una Decisione che assume carattere vincolante per tutti gli Stati membri.

Questo tipo di registrazione risulta obbligatorio per tutti i medicinali derivati da procedimenti biotecnologici, per i farmaci orfani, i farmaci antitumorali, i farmaci per il trattamento delle malattie neuro-de-

generative, i farmaci antidiabetici e i farmaci per il trattamento della sindrome da HIV. È invece facoltativa per altre categorie di medicinali (in particolare quelli contenenti un'indicazione completamente nuova e che costituiscono un'importante innovazione, i nuovi medicinali derivati dal sangue o dal plasma umano, o quelli che contengono una nuova sostanza attiva la cui utilizzazione in una specialità medicinale non era autorizzata da nessuno Stato membro al primo gennaio 1995).

La procedura europea di mutuo riconoscimento si basa sul principio del mutuo riconoscimento dell'AIC nazionale da parte di altri Stati membri della CE. In questo caso, l'AIC di un medicinale è rilasciata in un Paese dell'Unione Europea da un organismo nazionale competente (l'AIFA nel caso dell'Italia), su richiesta di un'azienda farmaceutica interessata. L'azienda può, altresì, richiedere l'estensione di tale autorizzazione alle Agenzie regolatorie di uno o più stati della CE, sulla base della stessa documentazione presentata nello Stato che per primo ha autorizzato il farmaco.

Farmacovigilanza

Il Sistema Nazionale di Farmacovigilanza fa capo all'AIFA e gestisce la "Rete Nazionale di Farmacovigilanza", una banca dati contenente tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse al farmaco (ADR), utili per rilevare potenziali segnali di allarme relativi all'uso di tutti i farmaci disponibili sul territorio nazionale e quindi per un aggiornamento costante della scheda tecnica del farmaco.

La Farmacovigilanza coinvolge a diversi livelli tutta la comunità: pazienti, prescrittori, operatori sanitari, aziende farmaceutiche e cittadini. È possibile effettuare la segnalazione compilando la "scheda cartacea" di segnalazione di sospetta ADR, che può essere scaricata e stampata dal portale dell'AIFA (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/modalita-di-segnalazione-delle-sospette-reazioni-avverse-ai-medicinali>). La scheda, una volta compilata, va inviata al Responsabile di Farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza.

La lista completa e aggiornata dei Responsabili è disponibile al seguente link: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/responsabili>.

Il percorso dei fitoterapici: dagli studi registrativi alla sorveglianza post-marketing

Il DLvo n. 219/2006 ha introdotto una nuova tipologia medicinale, i medicinali tradizionali di origine vegetale, definito come "ogni medicinale che contiene esclu-

sivamente 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", con l'intento di facilitare il passaggio nella categoria di medicinale di prodotti commercializzati come integratori alimentari.

Per poter essere sottoposti a tale disciplina e godere di una procedura di registrazione semplificata, ai fini dell'immissione in commercio, i medicinali di origine vegetale devono soddisfare tutti i seguenti requisiti:

- 1 avere esclusivamente indicazioni approvate per i medicinali di origine vegetale tradizionali, i quali, per la loro composizione e il loro obiettivo terapeutico, sono concepiti e realizzati senza intervento del medico per la diagnosi o per la prescrizione o per la sorveglianza in corso di trattamento;
- 2 prevedere la somministrazione esclusiva per un determinato dosaggio e schema posologico;
- 3 essere preparazioni per uso orale, esterno o inalatorio;
- 4 essere stati oggetto di impiego tradizionale per un periodo di trent'anni, di cui almeno 15 nella UE;
- 5 disporre di sufficienti dati di impiego tradizionale; in particolare, dimostrare di non essere nocivi nelle condizioni d'uso indicate e che i loro effetti farmacologici o la loro efficacia risultino verosimili in base all'esperienza e all'impiego di lunga data.

I medicinali di origine vegetale che rientrano in tale elencazione possono essere sottoposti a una *procedura di registrazione semplificata* denominata "registrazione basata sull'impiego tradizionale", ovvero sostenuta da un'efficacia plausibile poiché riferita a un prodotto utilizzato per almeno 30 anni, di cui 15 nella Comunità Europea.

A tale procedura possono essere altresì sottoposti anche i medicinali di origine vegetale contenenti vitamine o minerali; in questo caso è indispensabile che presentino un'azione terapeutica secondaria rispetto a quella delle sostanze attive vegetali presenti nel farmaco. La semplificazione non richiede l'esecuzione degli studi preclinici e clinici. La sicurezza e l'efficacia vengono infatti sostituite rispettivamente dalla relazione bibliografica da parte di un esperto e da studi bibliografici. I medicinali a uso ben consolidato invece sono autorizzati secondo la procedura di *well established use* solo se viene dimostrato un utilizzo ben noto del medicinale nella Comunità Europea per un tempo di almeno dieci anni. In questo caso si parla

di un'efficacia dimostrata, poiché riferita a un medicinale già autorizzato.

In entrambi i casi deve essere assicurata la conformità alle Good Agricultural and Collection Practices (GACP) e alle Good Manufacturing Practices (GMP) e devono essere presentati tutti i dati chimico-farmaceutici.

L'etichettatura e il foglietto illustrativo dei medicinali di origine vegetale, in aggiunta a quanto previsto dal DLvo n. 219/2006, devono recare una specifica dicitura che precisi che:

- a il prodotto è un medicinale di origine vegetale di uso tradizionale da utilizzare per indicazioni specifiche basate esclusivamente sull'impiego di lunga data;
- b 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 effetti collaterali negativi non riportati sul foglietto illustrativo.

Fitovigilanza

La Fitovigilanza si occupa principalmente della valutazione del rischio e del monitoraggio dell'incidenza di effetti avversi, potenzialmente associati all'uso terapeutico di erbe medicinali.

Il facile ricorso a queste preparazioni, fondato spesso sull'ambigua ma consolidata convinzione che tutto ciò che è naturale deve essere necessariamente anche innocuo, comporta un numero sempre crescente di segnalazioni di effetti avversi dati dall'utilizzo di fitoterapici.

Nel caso in cui si dovessero riscontrare delle reazioni avverse, è necessario compilare delle schede di segnalazione, accedendo al seguente link: http://www.epicentro.iss.it/focus/erbe/pdf/scheda_fitopdf.pdf.

Queste schede possono essere compilate dal consumatore, dal farmacista, dagli erboristi, dai medici di famiglia, dal Pronto Soccorso e infine dai Centri Antiveleni. Una volta stampata e compilata, può essere inviata via fax al numero 06-49904248 direttamente all'Istituto Superiore di Sanità.

Il percorso degli integratori alimentari: dagli studi registrativi alla sorveglianza post-marketing

Gli integratori alimentari sono definiti dalla Direttiva 2002/46/CE, attuata con il DLvo. n. 169/2004 come: "prodotti alimentari destinati a integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare, ma non in via esclusiva, aminoacidi-

di, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme predosate”.

Sono solitamente presentati in piccole unità di consumo come capsule, compresse, bustine, flaconcini e simili, e possono contribuire al benessere ottimizzando lo stato o favorendo la normalità delle funzioni dell'organismo con l'apporto di nutrienti o altre sostanze a effetto nutritivo o fisiologico.

L'immissione in commercio è subordinata alla procedura di notifica dell'etichetta al Ministero della Salute. Una volta superata tale procedura, i prodotti sono inclusi in un apposito elenco con uno specifico codice, i cui estremi possono essere riportati nella stessa etichetta. Non esiste dunque un'autorizzazione formale da parte dell'autorità regolatoria, ma solo la notifica dell'etichetta che dovrà obbligatoriamente riportare i seguenti elementi:

- a il nome delle categorie di sostanze nutritive o delle altre sostanze che caratterizzano il prodotto o una indicazione relativa alla natura di tali sostanze;
- b la dose raccomandata per l'assunzione giornaliera;
- c un'avvertenza a non eccedere le dosi raccomandate per l'assunzione giornaliera;
- d l'indicazione che gli integratori non vanno intesi come sostituti di una dieta variata;
- e l'indicazione che i prodotti devono essere tenuti fuori dalla portata dei bambini al di sotto dei tre anni di età;
- f l'effetto nutritivo o fisiologico attribuito al prodotto sulla base dei suoi costituenti in modo idoneo a orientare correttamente le scelte dei consumatori.

Il Ministero, in qualsiasi momento, può richiedere specifica documentazione su: il razionale alla base della composizione del prodotto stesso, i diversi costituenti (valutati non solo singolarmente ma anche per la possibilità di effetti tra loro interferenti) e l'adeguatezza delle quantità di assunzione consigliate sui metodi di analisi e la sicurezza d'uso (compresi gli aspetti relativi alla purezza e alla presenza di specifici contaminanti). Conclusa tale procedura, l'integratore alimentare verrà inserito nel Registro Integratori.

Ci troviamo così di fronte, a tutti gli effetti, a veri e propri alimenti, soggetti necessariamente a tutte le regole e norme a essi applicabili e commercializzati in forme predosate, cioè pianificate per essere assunte in piccole quantità misurabili e misurate. Di conseguenza anche la pubblicità sugli integratori è regolamentata e soggetta, secondo le vigenti norme, a divieti fondamentali.

Sia nell'etichettatura, ma anche nella presentazione e nella pubblicità degli integratori alimentari, non devono infatti figurare diciture che affermino (o sottintendano) che: i) una dieta equilibrata e variata non è generalmente in grado di apportare le sostanze nutritive in quantità sufficienti; ii) gli integratori alimentari vantano proprietà terapeutiche o capacità di prevenzione o cura delle malattie umane; iii) prodotti contenenti come ingredienti piante o altre sostanze comunque naturali non siano associati al rischio di incorrere in effetti collaterali indesiderati. È importante sottolineare che *diversi* percorsi legislativi attuati per una *stessa* sostanza giustificano una diversa e specifica catalogazione (es. integratore, medicinale). A titolo esemplificativo si riportano i casi di *PediaTregocce* e *Ditrevit Forte*, che sono due integratori alimentari pediatrici indicati rispettivamente in caso di diminuito apporto o aumentato fabbisogno di vitamina D3 per prevenire l'ipovitaminosi e il rachitismo nel bambino da 0 a 24 mesi e per contribuire al normale assorbimento e utilizzo di calcio e fosforo. Il *DiBase®*, indicato per neonati, bambini e adolescenti (< 18 anni) per la prevenzione e il trattamento della carenza di vitamina D, seppur contenga vitamina D3 (come gli integratori sopra citati) è invece commercializzato e catalogato come medicinale, in quanto è stato sottoposto a procedure specifiche volte alla commercializzazione del prodotto come specialità medicinale. L'attività di Sorveglianza connessa all'utilizzo degli integratori alimentari segue le stesse riserve ai medicinali tradizionali di origine vegetale. La scheda di segnalazione, da compilare, è scaricabile dal seguente link: http://www.epicentro.iss.it/focus/erbe/pdf/scheda_fito.pdf. Una volta stampata e compilata, può essere inviata via fax al numero 06-49904248 direttamente all'Istituto Superiore di Sanità.

Il percorso dei dispositivi medici (DM): dagli studi registrativi alla sorveglianza post-marketing

Sono molteplici le ragioni che spingono a fare chiarezza in questa grande famiglia (in Europa circolano più di 500.000 DM) di prodotti di interesse sanitario, la cui classificazione risulta molto complessa e articolata:

- confusione con i farmaci e addirittura con i cosmetici;
- eterogeneità/numerosità e continua evoluzione dei DM;
- scarsa conoscenza della normativa vigente;
- processi regolatori che responsabilizzano il fabbricante a differenza della ne-

cessità di numerose autorizzazioni per l'immissione in commercio di un farmaco;

- ciclo di vita tecnica del prodotto molto ridotto.

I DM comprendono un vasto numero di prodotti (strumenti, apparecchi, impianti, sostanze, software o altro) molto diversi tra loro: alcuni sono di comune utilizzo anche in ambiente domestico (come per esempio i termometri per la misurazione della temperatura corporea) o per uso personale (come i cerotti o i profilattici); altri destinati solo all'uso in ambienti sanitari (come la gran parte delle strumentazioni utilizzate negli ambulatori e nelle strutture ospedaliere), e talora possono essere utilizzati esclusivamente da personale specializzato (come per esempio gli apparecchi radiografici).

Così come previsto dal DLvo. n. 37/2010, per DM si intende “qualsiasi strumento, apparecchio, impianto, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione, compreso il software informatico impiegato per il corretto funzionamento e destinato dal fabbricante a essere impiegato nell'uomo a scopo di diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia; di diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap; di studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico; di intervento sul concepimento, il quale prodotto non eserciti l'azione principale, nel o sul corpo umano, cui è destinato, con mezzi farmacologici o immunologici né mediante processo metabolico ma la cui funzione possa essere coadiuvata da tali mezzi”.

Nonostante la definizione attualmente adottata risulti esaustiva, esistono tuttavia casi borderline di difficile catalogazione. Molto spesso non è chiaro se un prodotto rientri o meno nella definizione di DM, in quanto la collocazione sembra ricadere all'interno di altre categorie regolatorie (prodotti medicinali, cosmetici). Nel caso in cui vi siano interpretazioni differenti della norma comunitaria, oltre a creare una distorsione del mercato interno, questo potrebbe comportare un rischio per la salute pubblica. Spetta comunque al fabbricante decidere se il proprio prodotto rientra nella definizione di DM.

La *destinazione d'uso* del DM che, comunque, deve essere in ogni caso connotabile con una finalità medica, dovrebbe sciogliere ogni dubbio sulla demarcazione con prodotti che non devono possedere tale finalità, come cosmetici, prodotti erboristici, integratori alimentari, apparecchiature estetiche.

Particolarmente dibattuta a livello co-

munitario è invece la demarcazione con i medicinali, i quali sono definiti come sostanze (o associazioni di sostanze) utilizzate o somministrate all'uomo a scopo terapeutico, preventivo, diagnostico e allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica, o metabolica.

Come sopra riportato, anche un DM può essere una sostanza; la discriminante tra la sostanza DM e il medicinale, tenuto conto che il loro scopo è sovrapponibile (terapia, prevenzione, diagnosi, ripristino di funzioni), è che il medicinale agisce con mezzi farmacologici, metabolici e immunologici, mentre per il DM, almeno per quanto riguarda l'azione principale, tali mezzi devono essere esclusi.

Gli esempi qui di seguito riportati sono esplicativi delle differenze sopra discusse. Un esempio di DM è rappresentato dalla pompa volumetrica per l'infusione di liquidi, farmaci, sangue e prodotti ematici e per la nutrizione parenterale. Tali pompe sono usate ubiquitariamente sia nei dipartimenti chirurgici sia in medicina e infondono in maniera controllata liquidi o medicinali con modalità d'infusione diverse (parenterale, sottocutanea, epidurale ecc.) nell'organismo di pazienti adulti e pediatrici.

Un esempio di dispositivo medico, che rientra nella definizione di prodotto medicinale, è invece il *Ventolin*[®], indicato per il trattamento dell'asma bronchiale, broncopatia ostruttiva con componente asmatica. L'inalatore è costituito da un contenitore sotto pressione a dose predefinita contenente una sospensione di salbutamolo solfato.

Anche i DM, al pari dei farmaci, prima di essere immessi in commercio devono dimostrare un profilo di sicurezza e di efficacia favorevole, mediante studi clinici svolti presso strutture idonee e autorizzate a tale scopo.

Non sono necessari nuovi studi clinici quando il dispositivo non introduce nessuna variazione funzionale (parametri operativi) e in termini di prestazioni e sicurezza rispetto a tecnologie già autorizzate di cui è disponibile la letteratura scientifica di riferimento.

I fabbricanti sono responsabili della progettazione, della fabbricazione, dell'imballaggio e dell'etichettatura dei dispositivi immessi in commercio. Essi dovranno seguire specifiche procedure per la valutazione della conformità del prodotto alla direttiva, differenziate in base al rischio che il dispositivo comporta sul corpo umano.

Il DLvo n. 37/2010, che regola le attività connesse alla valutazione clinica dei

DM, punta l'attenzione, oltre che sulla sicurezza, anche sull'efficacia e sul rapporto costo/beneficio.

Nella stesura del fascicolo tecnico di un dispositivo devono infatti essere inseriti anche i dati clinici che, insieme a tutti gli elementi di carattere tecnico e produttivo, servono a valutare la rispondenza del DM ai requisiti essenziali della Direttiva.

L'evidenza delle conformità dal punto di vista clinico può essere fornita attraverso:

- dati bibliografici (revisione della letteratura, dati provenienti da studi clinici su dispositivi simili);
- sperimentazioni cliniche sul dispositivo stesso.

Gli studi clinici devono svolgersi secondo un opportuno piano di prova che deve riflettere le ultime conoscenze tecniche e scientifiche, deve essere definito in modo da confermare o rifiutare le affermazioni del fabbricante e deve comprendere un numero di osservazioni sufficienti per garantire la validità scientifica delle conclusioni. Le procedure utilizzate per gli studi clinici devono essere adeguate al dispositivo, svolte dunque sotto la responsabilità di un medico specialista o persona in possesso delle necessarie qualifiche e in condizioni simili a quelle del normale utilizzo del DM. Sono inoltre esaminate tutte le caratteristiche pertinenti, incluse quelle inerenti alla sicurezza, e le prestazioni del dispositivo e i suoi effetti sul paziente. Infine, viene predisposta una relazione scritta e firmata dall'investigatore principale che presenta una valutazione critica di tutti i dati ottenuti nel corso dello studio.

In Italia l'Autorità competente in materia di studi clinici con DM è il Ministero della Salute. La notifica degli studi clinici all'Autorità Competente deve essere fatta per tutti gli studi pre-marketing e per quegli studi con DM già marcati CE, ma che vengono utilizzati per una diversa indicazione d'uso, o nei casi in cui il dispositivo sia stato modificato nella sua struttura.

Prima di iniziare qualsiasi studio clinico (pre o post-marketing) con qualsiasi tipologia di DM è necessario acquisire il parere positivo del Comitato Etico competente.

Considerata l'elevata commercializzazione e la crescente diffusione, è opportuno che sulla confezione di vendita ci siano alcune importanti informazioni:

- indicazione d'uso se non evidente dalla lettura del solo nome;
- nome e indirizzo del fabbricante (ed eventualmente di altre figure che intervengono nei vari passaggi della sua commercializzazione, soprattutto se il prodotto è fabbricato al di fuori della Comunità Europea);

- data di scadenza, per alcuni tipi di dispositivi medici;
- il marchio CE.

Dispositivovigilanza

Il Sistema della "Dispositivovigilanza", previsto dal Ministero della Salute, mira a garantire e migliorare il livello di protezione della salute e di sicurezza dei pazienti e degli utilizzatori, riducendo la possibilità che il medesimo incidente/mancato incidente da DM si ripeta in luoghi diversi e in tempi successivi.

Gli operatori sanitari devono segnalare tutti gli incidenti e mancati incidenti da DM in uso di cui vengono a conoscenza nell'ambito della propria attività, tramite corretta compilazione dell'apposita scheda da inviare tempestivamente via fax al Responsabile della Dispositivovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza. È prevista, su richiesta, la consulenza professionale degli operatori sanitari farmacisti appartenenti alle strutture aziendali ospedaliere in merito alla dispositivovigilanza. Inoltre, la suddetta scheda è scaricabile anche dal sito del Ministero della Salute - www.ministerosalute.it.

Come previsto dalla normativa, il Responsabile della Dispositivovigilanza deve poi trasmettere la segnalazione agli organi competenti (Ministero della Salute, Fabbricante, Direzione Sanitaria), che decideranno, previa verifica della completezza e congruità dei dati, la conservazione/ritiro del DM stesso.

Conclusioni

Data la complessità dei diversi percorsi regolativi sopra discussi, è evidente come per esempio casi *borderline* di difficile catalogazione siano sempre più frequentemente oggetto di discussione, in particolare nel contesto dei prodotti di origine vegetale che ricadono in diverse categorie merceologiche: farmaci, integratori alimentari, DM.

Il confine tra le categorie non è netto; pertanto troviamo prodotti analoghi contemporaneamente in più categorie. I requisiti per l'immissione in commercio e la vendita dei prodotti delle diverse categorie sono però notevolmente diversi. Per i farmaci è previsto infatti un iter sperimentale molto lungo e complesso, in seguito al quale sono possibili la registrazione del farmaco e la vendita solo ai farmacisti abilitati. I farmaci infatti devono rispondere a requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia. Per le altre categorie merceologiche invece le norme per l'immissione in commercio e per la vendita sono meno restrittive. Moltissimi prodotti di origine vegetale sono inseriti nella categoria degli integratori alimentari, per i quali, analogamente

agli alimenti, non sono previsti requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia poiché non devono vantare fini curativi, ma salutistici. Gli integratori alimentari sono infatti disegnati per completare la normale dieta, sostenere, mantenere e ottimizzare i normali processi fisiologici e quindi l'omeostasi, senza alterare o bloccare queste funzioni. Esistono solo requisiti specifici per le etichette, e norme generiche di controllo dei rischi.

I DM invece comprendono una famiglia molto eterogenea, la cui classificazione risulta molto complessa e articolata; prerogativa imprescindibile di tutti i DM è che non devono esercitare l'azione principale (nel o sul corpo umano), con mezzi farmacologici o immunologici né mediante processo metabolico, ma la loro funzione può solo essere coadiuvata da tali mezzi. Per esempio, esistono DM che, al pari dei farmaci, possono contenere prodotti vegetali, ma solo nel caso in cui abbiano un effetto *solo* di tipo meccanico (es. prodotti per lenti a contatto, lubrificanti vaginali).

Per riuscire a districarsi nell'intricato e complesso mondo legislativo è bene dunque ricordare che la linea di demarazio-

ne esistente tra integratori alimentari, prodotti medicinali e DM è *la loro finalità d'uso*.

In funzione quindi della destinazione d'uso dei prodotti (decisa dal produttore), si definiranno di conseguenza la categoria dei prodotti stessi (DM, medicinali, integratori alimentari, fitoterapici) e la tipologia degli studi clinici da condurre. Le informazioni ottenute da questi studi permetteranno di giustificare in maniera scientifica le indicazioni da riportare in etichetta, per le quali i prodotti sono stati sviluppati: medica per i dispositivi, medicinale per i farmaci, indicazioni salutistiche o sulla riduzione di un fattore di rischio per gli integratori alimentari.

Conflitto d'interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto d'interessi.

✉ carla.carnovale@unimi.it

✉ emilio.clementi@unimi.it

✉ sonia.radice@unimi.it

Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219.
Attuazione della Direttiva 2001/83/CE (e

successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE.

DIRETTIVA 2002/46/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 10 giugno 2002 per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative agli integratori alimentari.

Firenzuoli F. Fitoterapia. Masson: 2002.

MEDDEV 2.1/1, 1994, Guidelines relating the application of: The council directive 90/385/EEC on active implantable medical devices. Ministero della Salute, Rapporto sulla spesa rilevata dalle strutture sanitarie pubbliche del SSN per l'acquisto di dispositivi medici, Anno 2012, Dicembre 2013, Vers. 1.0.

MEDDEV 2. 4/1 Rev. 9, June 2010: Classification of medical devices, Council of Europe, Partial Agreement in the Social and Public Health field, Homeostasis, 07.02.2008.

Ministero della Salute, Elenco sostanze e preparati vegetali ammessi negli integratori alimentari, aggiornato al 16 gennaio 2013.

Miroddi M., Mannucci C, Mancari F, et al. Research and Development for Botanical Products in Medicinals and Food Supplements Market. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2013;1-6.

Pharmakronos Newsletter, numero 11, anno 8, 28 gennaio 2014.

Pedagogisti ed educatori APP avviano collaborazioni professionali con i pediatri ACP

A Milano è stato siglato a luglio 2016 il protocollo di intesa tra l'Associazione Professioni Pedagogiche (AAP) e l'Associazione Culturale Pediatri. La tutela psicofisica e pedagogica del bambino e dell'adolescente, la promozione della salute, i bisogni educativi, la necessità di accompagnare la famiglia e i genitori attraverso un percorso integrato richiedono positivo e proficuo incrocio di competenze.

La collaborazione ACP con pedagogisti ed educatori APP si è già avviata con l'intervento di Patrizia Elli, Sergio Conti Nibali e Maria Giuseppina Gregorio in eventi formativi APP, rispettivamente a Milano, Messina e Cagliari.