

REDAZIONALI**I POTERI DI VIGILANZA E DI CONTROLLO DELL'A.I.F.A. SUI MEDICINALI IMMESSI IN COMMERCIO (FARMACI GENERICI): NOVITÀ DEL D.LGS. N. 17/14***dell'Avv. Gianluca Piccinni**I controlli sul commercio dei medicinali: i compiti dell'AIFA e le novità legislative.*

Controls on trade in medicines: The tasks AIFA and the new legislation.

Sommario: 1. Il commercio dei farmaci nella comunità europea. 2. Il regime autorizzatorio nazionale e i poteri dell'AIFA. 3. Le novità sul sistema antifalsificazione dei medicinali introdotte dal D.lgs 17/14.

1. Il commercio dei farmaci nella Comunità Europea.

L'immissione in commercio di un nuovo medicinale non consente agli operatori di prevedere in modo completo quali saranno i suoi effetti sulla salute umana.

La sperimentazione di nuove sostanze non può essere condotta che su un numero limitato di casi e durante un arco di tempo non eccessivamente lungo e, di conseguenza, i suoi risultati non sono in grado di garantire, con un assoluto grado di certezza, l'assenza di nocività per l'uomo.

Al contempo, in base al principio dell'equo temperamento, se la somministrazione di un farmaco non ancora sufficientemente sperimentato può causare effetti negativi anche gravi sulla salute umana, il ritardo nella sua immissione in commercio può essere però altrettanto rischioso, in quanto significa escludere dal mercato un prodotto in grado di portare benefici alla salute e, in alcuni casi, indispensabile per salvare vite umane (i c.d. "farmaci salva vita").

La direttiva 2001/83/CE del 6/11/01, che ha riordinato in un codice unitario la materia ha stabilito il principio che "lo scopo principale delle norme relative alla produzione, alla

distribuzione e all'uso di medicinali deve essere quello di assicurare la tutela della sanità pubblica", e che tale scopo "deve essere raggiunto avvalendosi di mezzi che non ostacolino lo sviluppo dell'industria farmaceutica e gli scambi di medicinali all'interno della comunità europea".

L'obiettivo di tutela allo stesso tempo della salute e dell'innovazione viene perseguito attraverso l'armonizzazione dei procedimenti di autorizzazione nazionale all'immissione in commercio e della successiva fase della farmacovigilanza, nonché attraverso la previsione di un complesso sistema di riconoscimento dell'autorizzazione nazionale da parte degli altri stati membri.

La Comunità europea non si è però limitata ad armonizzare le regole relative al mercato dei medicinali nel territorio europeo ma ha introdotto nel 1993¹ un'autorizzazione centralizzata per i farmaci innovativi destinati a curare le malattie più gravi, rilasciata dalla Commissione e valida in tutto il territorio dei paesi membri.

Per assolvere siffatto gravoso compito lo stesso regolamento ha istituito l'Agenzia europea di valutazione dei medicinali che ha

¹ Reg. n. 2309/93/CE

l'obbligo di fornire alla Commissione la base tecnico - scientifica delle decisioni relative all'immissione in commercio di nuovi farmaci ed in generale di esprimere pareri del più alto livello scientifico su ogni questione riguardante la qualità l'efficacia e la sicurezza dei medicinali.

L'autorizzazione centralizzata è obbligatoria per i medicinali biotecnologici (parte A, allegato al Reg. 2309/93/CE), mentre è facoltativa per i farmaci (inseriti nella parte B, allegato al Reg. cit.) che contengono una nuova sostanza attiva che costituisca "un'innovazione significativa sul piano terapeutico, scientifico o tecnico" e in tutti i casi in cui il rilascio di un'autorizzazione centralizzata sia comunque nell'interesse dei pazienti o della sanità animale a livello comunitario (art. 3, co. 1 e 2).

Diversa regolamentazione trovano i medicinali generici di un medicinale di riferimento autorizzato dalla Comunità europea: tale medicinale può essere immesso in commercio da parte dei singoli stati membri, a norma della dir. 2001/83/CE e della dir. 2001/82/CE, alle seguenti condizioni:

a) la domanda d'autorizzazione è presentata a norma dell'art. 10, dir. 2001/83/CE o dell'art. 13, dir. 2001/82/CE;

b) il riassunto delle caratteristiche del prodotto è, in tutti gli aspetti pertinenti, coerente con quello del medicinale autorizzato dalla Comunità, salvo per le parti del riassunto delle caratteristiche del prodotto che si riferiscono a indicazioni o a forme di dosaggio ancora coperte dal diritto di brevetto al momento dell'immissione in commercio del medicinale generico;

c) il medicinale generico è autorizzato con la stessa denominazione in tutti gli Stati membri in cui è stata presentata la domanda;

Per medicinale equivalente (o generico) si intende un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità.

Si tratta, in altri termini, di una "copia" del medicinale di riferimento (medicinale "di

marca" o "griffato") presente sul mercato già da molti anni e, cosa fondamentale, il cui brevetto sia scaduto.

2. Il regime autorizzatorio nazionale e i poteri dell'AIFA.

L'autorizzazione nazionale all'immissione in commercio è disciplinata in Italia dal d. lgs. n. 219/06, che ha attuato nel nostro ordinamento la direttiva 2001/83/CE.

L'istanza per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco sul territorio italiano va presentata all'Agenzia italiana del farmaco (AIFA, art. 8), completa di fascicolo tecnico, che deve, tra l'altro, contenere un riassunto dettagliato delle prove farmaceutiche, cliniche e delle sperimentazioni precliniche elaborate e sottoscritte "da esperti in possesso delle necessarie qualifiche tecniche o professionali correlate alla materia trattata, specificate un breve curriculum vitae" (art.15, co1).

Con l'introduzione del D.lgs. n. 17/2014, è stato aggiunto il comma i) bis all'art. 8 D.lgs. 219/06 che impone al produttore del medicinale di presentare, in allegato alla domanda di autorizzazione, anche una dichiarazione che attesti la verifica del rispetto della sostanza attiva, dei principi e degli orientamenti sulle norme di buona fabbricazione e di aver eseguito delle verifiche, conformemente all'articolo 51, co. 1, lett. e).

In base all'art. 38 D.lgs. 219/06, l'autorizzazione ha durata quinquennale e può essere rinnovata dopo cinque anni sulla base di una nuova valutazione del rapporto rischio/beneficio effettuata dall'AIFA.

In tal caso, spetta al titolare dell'autorizzazione interessata al rinnovo presentare, almeno sei mesi prima della data di scadenza della validità della stessa, 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'autorizzazione all'immissione in commercio.

Eventuali variazioni del dossier che si rendessero necessarie per l'aggiornamento dello stesso ai fini del rinnovo, sono presentate separatamente all'ufficio competente dell'AIFA.

Per meglio regolamentare tale fattispecie

del rinnovo, il legislatore ha aggiunto, a seguito dell'emanazione del D.lgs. 17/2014, il co. 2 bis all'art. 8 D.lgs. cit., nel quale ha previsto che in mancanza di tempestiva domanda di rinnovo da parte dell'interessato, l'AIFA ha l'obbligo di darne sollecita comunicazione al titolare dell'AIC e di rendere noto, con un comunicato pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, che il medicinale non può essere più commercializzato.

E' stato altresì previsto che qualora a seguito di presentazione di domanda di rinnovo, la valutazione del rapporto rischio beneficio sia risultata non favorevole, l'interessato possa proporre opposizione all'AIFA contro il provvedimento di diniego nei 30 gg. successivi; l'AIFA decide sull'opposizione entro i successivi novanta giorni, sentito il Consiglio superiore di Sanità'.

Ove la decisione dell'Aifa sia confermativa del diniego, il medicinale non potrà essere più commercializzato.

Viceversa, nel caso in cui la valutazione del rapporto rischio/beneficio sia risultato favorevole, ma i termini dell'autorizzazione debbano essere modificati, l'AIFA adotta uno specifico provvedimento in tal senso.

In tutte le altre ipotesi, l'autorizzazione è automaticamente rinnovata alla data di scadenza di validità dell'autorizzazione originaria.

Dopo il rinnovo, l'AIC ha validità illimitata, salvo che l'AIFA decida, per giustificati motivi connessi con la farmacovigilanza, di procedere a un ulteriore rinnovo di durata quinquennale a norma del comma 2.

Diversamente da quanto previsto a livello comunitario, dunque, l'AIFA, non è responsabile soltanto dell'istruttoria (dell'informazione del pubblico e della sorveglianza), ma anche della decisione finale.

A tal fine l'AIFA redige, avvalendosi della Commissione consultiva tecnico scientifica per la valutazione del farmaco, un rapporto di valutazione sul medicinale, che deve essere "sollecitamente" reso accessibile al pubblico tramite il suo sito internet e aggiornato "ogniquale volta si rendano disponibili nuove informazioni rilevanti ai fini della qualità, sicurezza o efficacia del medicinale" (art. 32).

L'art. 40 dispone che l'autorizzazione è negata quando "dalla verifica dei documenti e delle informazioni" fornite dal richiedente risulta che il rapporto rischio/beneficio non è favorevole, che l'efficacia terapeutica del medicinale non è sufficientemente documentata dal richiedente o che il medicinale non presenta la composizione dichiarata. Diversamente dal legislatore comunitario, che, come si è visto, prevede che il richiedente debba provare la non nocività del farmaco (con una deroga al principio per cui grava sul soggetto pubblico l'onere di provare l'assenza di fatti impeditivi al rilascio del provvedimento favorevole) quello nazionale sembra disporre un diverso (e meno limitativo per il soggetto privato) onere di allegazione da parte dell'impresa istante di tutti i dati tecnici e delle informazioni scientifiche che devono fornire la base della valutazione della qualità, l'efficacia e la sicurezza del medicinale.

Tra i vari poteri dell'AIFA vi è anche quello, ai fini della "valutazione continua del rapporto rischio-beneficio", di chiedere in qualsiasi momento al titolare dell'autorizzazione di presentare dati che dimostrano che tale rapporto rischio/beneficio resti favorevole (art. 34, co 4).

In altri termini, se all'impresa spetta il compito di fornire un dossier informativo aggiornato (ciò viene fornito anche dai medici e degli operatori sanitari tenuti segnalare all'AIFA tempestivamente ogni sospetta reazione avversa del farmaco, art. 132), all'Aifa spetta invece l'onere di dare tempestiva notizia al pubblico, mediante il suo sito internet, delle segnalazioni ricevute di sospette reazioni avverse e deve metterle a disposizione dell'EMA e degli altri Stati membri dell'Unione Europea entro quindici giorni dal ricevimento (art. 132, co. 9).

In presenza di nuovi dati attinenti alla sicurezza del farmaco che incidano sul rapporto rischio-beneficio, l'AIFA può, se lo ritiene necessario, sospendere, in via d'urgenza, revocare l'autorizzazione o modificarne il contenuto, informandone immediatamente l'EMA (art. 133).

La revoca è disposta, previo contraddittorio con il titolare dell'autorizzazione, quando il medicinale è nocivo alle normali condizioni

di impiego, non presenta l'efficacia terapeutica che ne giustifica l'autorizzazione, non ha un rapporto rischio/beneficio favorevole, o non possiede la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata (art. 141).

Quest'ultima circostanza è stato oggetto di attenta analisi dal Consiglio di Stato nelle ultime recentissime sentenze (Cons. St., sez. 3^a, 1632/2014, 1633/14) nelle quali ha dovuto decidere sulla legittimità o meno di un provvedimento di revoca, da parte dell'AIFA, dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale generico.

La revoca è stata disposta dall'AIFA, in applicazione dell'art. 141 del d. lgs. n. 219/06, a seguito di accertamenti ispettivi che hanno dimostrato come gli studi di bioequivalenza effettuati sul medicinale stesso non erano stati condotti in conformità alle Linee guida delle norme di buona pratica clinica e non potevano perciò essere ritenuti attendibili.

I Giudici di Palazzo Spada, dopo aver inquadrato normativamente la vicenda, hanno respinto l'appello della società.

In particolare, il Consiglio di Stato ha ricordato che per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di un farmaco, da parte dell'AIFA, autorità regolatoria, occorre, ai sensi dell'art. 8 del d.lgs. n. 219 del 2006, la presentazione di un dossier contenente tutti gli elementi ritenuti necessari (denominazione del medicinale, la sua composizione qualitativa e quantitativa, la descrizione del metodo di fabbricazione, le sue indicazioni terapeutiche e le controindicazioni e reazioni sperimentali, i risultati delle prove farmaceutiche, chimico-fisiche, biologiche o microbiologiche etc.).

Per i medicinali generici tale disposizione si integra con quella dettata dall'art. 10, comma 1, dello stesso d. lgs. n. 219 del 2006, secondo cui il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche se può dimostrare che il farmaco è un medicinale generico di un medicinale di riferimento che è autorizzato o è stato autorizzato, a norma del precedente articolo 6, da almeno otto anni in Italia o in altro Stato comunitario. Il richiedente è peraltro tenuto a dimostrare, nel suo dossier, la bioequivalenza con il medicinale di riferi-

mento dimostrata da studi appropriati di bio-disponibilità.

Orbene, l'art. 141 del d. lgs. n. 219 del 2006, riconosce poi all'AIFA, nell'esercizio delle sue funzioni di vigilanza, il potere di revocare un'autorizzazione già rilasciata non solo quando il medicinale risulta nocivo o non permette di ottenere l'effetto terapeutico per il quale è stato autorizzato o non ha la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata (comma 2) ma anche quando (comma 3), come nel caso in esame, «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».

Secondo il Consiglio di Stato, la revoca dell'autorizzazione era stata legittimamente adottata dall'AIFA, vista l'inattendibilità degli studi condotti che hanno determinato il venir meno di uno dei presupposti necessari ai fini del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco in questione.

Per i farmaci generici, infatti, lo studio di bioequivalenza costituisce la prova che il farmaco può essere commercializzato avendo pari efficacia e sicurezza del medicinale già commercializzato.

L'AIFA, peraltro, nella fattispecie oggetto della decisione del Consiglio di Stato, prima di vietare la commercializzazione del prodotto, aveva anche proceduto ad un riesame della questione a seguito dell'opposizione dell'interessata, in ossequio al procedimento dettato dai co. 3 e 4 dell'art. 141 del d. lgs. n. 219/06; riesaminata la vicenda, l'Aifa ha confermato in maniera definitiva la disposta revoca, ritenendo che le irregolarità riscontrate non potevano consentire l'ulteriore commercializzazione del farmaco e neppure potevano essere superate dalla presentazione di un nuovo stu-

dio di bioequivalenza, perché quest'ultimo non era presente nel dossier condotto in Irlanda su medicinali analoghi.

Il Consiglio di Stato ha altresì precisato che il potere di revoca dell'autorizzazione esercitato dall'AIFA è avvenuto in base ai co. 3 e 4 dell'art. 141, D.lgs. 219/06 e non in base all'art. 141, co. 2, del d. lgs. 219/06, come affermato dall'appellante: solo in quest'ultimo caso, è consentita (ed anzi richiesta) l'acquisizione, in sede di opposizione alla revoca dell'AIC (o di sospensione dell'autorizzazione), la produzione di documentazione sulla effettiva efficacia e sicurezza del prodotto.

3. Le novità sul sistema antifalsificazione dei medicinali introdotte dal D.lgs 17/14.

Per completare l'argomento sui poteri attribuiti all'Aifa, non potevamo fare a meno di segnalare la recente emanazione del Decreto Legislativo n. 17 del 19/2/2014 che recepisce la direttiva 2011/62/UE contro l'ingresso di medicinali falsificati nella catena di fornitura legale.

Con tale decreto si è voluto risolvere uno dei fenomeni che in Italia è divenuto di stretta attualità, che è quello della carenza dei farmaci derivante dalla distribuzione all'estero di medicinali che sarebbero invece destinati al nostro Paese.

Per evitare il ripetersi di tali situazioni, il decreto legislativo ha previsto che "non possono essere sottratti, alla distribuzione e alla vendita per il territorio nazionale, i medicinali per i quali sono stati adottati specifici provvedimenti al fine di prevenire o limitare stati di carenza o indisponibilità anche temporanee, sul mercato o in assenza di valide alternative terapeutiche".

In particolare, sono stati introdotti gli art. 142-bis, ter e quater del DLgs 219/2006, con i quali viene disciplinato il sistema nazionale anti-falsificazione, inteso 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.

Il sistema è gestito dall'AIFA con il supporto di una task-force nazionale e comprende:

a) 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;

b) i richiami di medicinali ad 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;

c) 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 e non si sia già provveduto al riguardo, 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 abbia già raggiunto i 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. Tali comunicati contengono brevi informazioni sul difetto di qualità o sulla falsificazione, nonché sui rischi connessi per la salute dei pazienti.

Contro la contraffazione dei medicinali è prevista l'introduzione di un nuovo sistema di anticontraffazione che sostituirà il sistema dei bollini attualmente utilizzato e consentirà di verificare l'autenticità del medicinale e di identificare singole confezioni, unitamente ad un dispositivo che permetterà di controllare se l'imballaggio esterno è stato manomesso.

Alla Commissione Europea è affidato il compito di adottare, entro il 2014, un regolamento esecutivo per definire le specifiche tecniche di tale sistema di bollinatura (l'Italia potrà usufruire di un periodo transitorio della durata di 6 anni per il relativo adeguamento nell'ordinamento interno).

Il provvedimento rafforza, inoltre, la tutela dalla contraffazione dei medicinali, attraverso il sistema nazionale antifalsificazione, gestito dall'AIFA con il supporto della task-force nazionale antifalsificazione istituita per la

condivisione delle informazioni sulle attività e i casi di falsificazione: a tale task-force parteciperà il Ministero della salute, l'Istituto Superiore di Sanità, i Nas, l'Agenzia delle Dogane e gli altri Ministeri interessati, con il supporto della Direzione generale per la lotta alla contraffazione – Ufficio italiano brevetti e marchi del Ministero dello sviluppo economico.

Per quanto riguarda la produzione di sostanze attive utilizzate nella composizione di farmaci, dovranno essere seguite le buone pratiche di fabbricazione, sia che tali sostanze provengano da Paesi UE sia che si tratti di prodotti importati da Paesi terzi. Allo scopo di rafforzare la tutela della catena distributiva legale, gli importatori, i fabbricanti e i distributori di sostanze attive dovranno essere registrati presso l'autorità competente. L'Aifa inserirà nella banca dati anticontraffazione UE le informazioni relative ai produttori e agli importatori di sostanze attive e pubblicherà sul proprio sito istituzionale l'elenco dei soggetti che risultano autorizzati alla produzione, all'importazione e al controllo di sostanze attive alla data del 30 giugno di ogni anno.

Si prevede che l'Aifa possa svolgere periodiche ispezioni (anche senza preavviso) nelle sedi di produzione e di stoccaggio di sostanze utilizzate per uso medicinale. È prevista anche la messa in atto di un sistema che consente, in caso di gravi rischi per la salute pubblica, di estendere l'allerta di un Paese alle autorità degli altri Stati membri e di procedere immediatamente al ritiro dei farmaci pericolosi.

Inoltre, è stata introdotta anche la figura

del "broker di medicinali" con annessa attività di "brokeraggio", che consiste in “qualsiasi attività in relazione alla vendita o all'acquisto di medicinali, ad eccezione della distribuzione all'ingrosso, che non include la detenzione e che consiste nella negoziazione da posizione indipendente e per conto di un'altra persona fisica o giuridica”. Quella dei broker di medicinali diventa così una nuova figura della filiera farmaceutica al pari dei produttori, distributori e farmacisti e come tale soggetta a controlli. I broker di medicinali devono perciò disporre di un indirizzo permanente e di recapiti nell'Unione europea, al fine di garantire l'accurata identificazione, localizzazione, comunicazione e supervisione delle loro attività da parte del Ministero della salute e delle autorità competenti degli altri Stati membri. E' previsto inoltre l'obbligo per il broker di garantire che i medicinali oggetto di brokeraggio siano coperti da un'Autorizzazione immissione al commercio rilasciata dalla nostra nazione.

Infine, per fronteggiare il fenomeno della vendita illegale di farmaci tramite internet, pratica che favorisce la circolazione di medicinali falsificati, verrà data vita anche in Italia alle c.d. “Farmacie (o parafarmacie) Online” la cui attività sarà limitata alla vendita dei soli farmaci senza obbligo di prescrizione.

Le farmacie online, inoltre, dovranno richiedere un'autorizzazione e rispondere a severi requisiti; severe sono anche le pene per coloro che metteranno in vendita on line farmaci soggetti a prescrizione medica.

«.....GA.....»