- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.136.97.64 Fri, 19 Apr 2024, 16:48:04

Vol. 17, N. 1, Gennaio-Marzo 2016

La tutela del paziente-consumatore di farmaci dopo il decreto legislativo n. 17/2014

Giorgia Guerra

Dipartimento di Scienze Politiche, Giuridiche e Studi Internazionali, Università di Padova

Riassunto. Il decreto legislativo del 19 febbraio 2014 n. 17 recepisce la direttiva 2011/62/CE che modifica la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, al fine di impedire l'ingresso di medicinali contraffatti in Europa. Tale decreto apporta, quindi, diverse modifiche al decreto legislativo del 24 aprile 2006 n. 219. Le pagine che seguono forniranno un quadro generale descrittivo delle principali misure introdotte.

Parole chiave. Autorizzazione in commercio, medicinali contraffatti, rete informativa, salute pubblica, sistema di ispezioni Aifa.

Abstract. The Italian legislative decree no. 17/2014 transposes the directive 2011/62/EU of the European Parliament and of the Council dated 8 June 2011 and amending the directive 2001/83/EC on the community code relating to medicinal products for human use, as regards the prevention of the entry into the legal supply chain of falsified medicinal products. The decree introduces several new provisions in comparison to the previous decree 219/2006. The paper will present the main provisions.

Key words. Aifa inspection system, authorization, falsified medicines, information network, health public.

1. Introduzione: dall'autorizzazione alla registrazione di farmaci

A livello europeo la direttiva 2011/62/UE, modificando la precedente direttiva 2001/83/CE, ha introdotto un codice avente a oggetto la produzione, distribuzione e vendita dei medicinali, volto ad equilibrare la tutela della salute pubblica con lo sviluppo dell'industria farmaceutica[1]. Il codice fonda le sue previsioni sul concetto di paziente quale 'consumatore'[2], potenzialmente esposto agli eventuali rischi di alterazione e contraffazione dei prodotti farmaceutici lungo la catena di autorizzazione e immissione in commercio e fornitura[3].

Il grado elevato di tali rischi ha condotto peraltro a istituire l'International medical products anticounterfeiting taskforce (Impact)[4], che nel documento "Principi ed elementi di legislazione nazionale contro i prodotti sanitari contraffatti" ha evidenziato come i medicinali falsificati siano introdotti nel mercato non solo attraverso canali illegali ma anche attraverso il canale della fornitura legale.

La direttiva 2011/62/UE è stata recepita in Italia con il d.lgs. del 19 febbraio 2014 n. 17[5] che ha modificato il d.lgs. n. 219 del 2000. Le novità introdotte nel nostro paese sono molte.

In primo luogo, in materia di produzione, viene modificato l'art. 50, c. 8 del d.lgs. n. 219/2006. Pertanto l'Aifa non sarà più tenuta a inviare all'Ema copia delle autorizzazioni rilasciate né a pubblicare nella *Gazzetta Ufficiale* l'elenco degli stabilimenti autorizzati alla data del 30 giugno di ogni anno[6]. Viene infatti previsto un diverso sistema di pubblicità a carico dell'Aifa:

1. inserimento delle informazioni relative alle autorizzazioni rilasciate nella banca dati dell'Unione europea;
2. pubblicazione sul proprio sito istituzionale dell'elenco degli stabilimenti che risultano autorizzati alla produzione e al controllo di medicinali alla data del 30 giugno di ogni anno. Notevoli sono le nuove disposizioni risultanti dalla modifica dell'art. 51 del citato decreto, che pongono diversi oneri anche a carico dei produttori di medicinali. Infatti, ai sensi della lettera e) del c. 1 dell'art. 51, così come modificato dal d.lgs. n. 17/2014, il

[1]Così osserva anche Malagoli, 2014.

[2]Sul concetto di paziente-consumatore si rinvia a Corte di Giustizia, C-316/09, 5 maggio 2011 e causa C-535/11, 11 aprile 2013.

[3]Si veda Giuliani, 2007.

[4]Si rinvia al sito: http://apps.who.int/impact/en/.

[5]Pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, Serie generale n. 55 del 7 marzo 2014. Tale decreto apporta diverse modifiche al decreto legislativo del 24 aprile 2006 n. 219.

[6]Sull'autorizzazione all'immissione in commercio si veda Guerra, 2014.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.136.97.64 Fri, 19 Apr 2024, 16:48:04

titolare dell'autorizzazione alla produzione è tenuto, tra l'altro, ad utilizzare solo sostanze attive prodotte secondo le norme di buona fabbricazione e distribuite secondo le linee guida in materia di buona pratica di distribuzione.

Il decreto n. 17/2014 dedica poi un'attenzione particolare alla disciplina delle 'sostanze attive'[7]. In materia è centrale l'art. 52 che, al c. 3, sancisce che produttori e importatori di sostanze attive stabiliti in Italia devono registrare la loro attività presso l'Aifa, precisando le informazioni minime che il modulo di registrazione deve comprendere:

a. il nome o la ragione sociale, la sede legale e l'indirizzo dell'officina di produzione;
b. le sostanze attive da produrre o importare;
c. la documentazione inerente ai particolari relativi ai locali e alle attrezzature tecniche per la loro attività;
d. il nominativo e il curriculum vitae della persona qualificata. Nel dettaglio, almeno sessanta giorni prima dell'inizio dell'attività, i produttori e gli importatori di sostanze attive stabiliti in Italia devono trasmettere il modulo di registrazione all'Aifa.

La guida Aifa all'implementazione del d.lgs. n. 17 del 19 febbraio 2014 sottolinea che il passaggio da un sistema in precedenza basato esclusivamente su provvedimenti di autorizzazione alla produzione e all'importazione di sostanze attive a uno basato, invece, in prevalenza sulla registrazione pone non pochi problemi attuativi in quanto bisogna gestire le istanze pervenute in questo periodo di transizione ma inoltrate sulla base della normativa anteriore all'entrata in vigore del vigente testo del d.lgs n. 219/2006. Per tali ultime produzioni l'Aifa sta cercando, comunque, di garantire l'emissione di un certificato GMP (*Good Manufacturing Practice*) dopo sopralluogo ispettivo.

[7]Per sostanza attiva sterile e/o di origine biologica si intende una sostanza prodotta, o estratta, da una fonte biologica (incluse quelle di origine vegetale) e che richiede per la sua caratterizzazione e per la determinazione della sua qualità una serie di esami fisico-chimico-biologici, nonché le indicazioni sul processo di produzione e il suo controllo. Tutte le altre sostanze, nonché qualunque altro materiale impiegati per fabbricare o estrarre la/le sostanza/e ma dalle quali non si ricava direttamente la sostanza attiva, come i reagenti, i terreni di coltura, il siero fetale di vitello, gli additivi, i tamponi utilizzati nella cromatografia, etc, sono note come materiali sussidiari (*rawmaterial*). Rientrano tra le sostanze di origine biologica anche quelle ottenute attraverso tecniche di coltura cellulare e tecniche di biotecnologia. Così spiega la guida Aifa all'implementazione del d.lgs. n. 17 del 19 febbraio 2014, per ciò che concerne le sostanze attive e gli eccipienti, a pagina 15.

La guida Aifa è disponibile sul sito: http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato7487165.pdf

2. Nuove disposizioni in materia di ispezioni

I controlli sulla circolazione dei medicinali sono fondamentali per evitare l'ingresso negli Stati di medicinali alterati e per questo il d.lgs. 17/2014 dedica molta attenzione al sistema delle ispezioni (si veda in particolare l'art. 53 dello stesso d.lgs.). Mentre resta invariata, rispetto al d.lgs. 219/2006, la possibilità per Aifa di effettuare ispezioni su richiesta di un produttore di sostanze attive, in base alle nuove disposizioni normative l'Aifa potrà ispezionare produttori e importatori di eccipienti situati nel territorio nazionale e potrà estendere il proprio ambito di azione anche ai distributori di sostanze attive situati in paesi extra-europei, se sono sospettate situazioni di non conformità alle linee guida delle norme di buona fabbricazione. Sulla base della normativa vigente, prima dell'entrata in vigore del d.lgs. n. 17/2014 l'Italia ha implementato un sistema di autorizzazione obbligatoria per produttori e importatori di sostanze attive, rilasciata o rinnovata a seguito di ispezione, e un sistema di ispezioni di produttori extra-EU, che ha avuto come implicazioni:

- ispezioni routinarie triennali (revisione generale), di controllo della conformità alle GMP, delle officine di produzione/importazione di sostanze attive;
- ispezioni di autorizzazione ulteriori, richieste dall'Ufficio autorizzazione officine, nell'ambito dell'estensione dell'autorizzazione alla produzione o per autorizzare nuovi reparti di produzione/laboratori di controllo di qualità, oppure se richieste da altri Uffici Aifa o da altre Agenzie regolatorie;
- ispezioni di officine di produzione extra-EU, effettuate su richiesta del produttore, su decisione dell'Aifa, richiesta dell'European directorate for the quality of medicines (Edqm) o su richiesta dell'European medicines agency (Ema).

Con l'entrata in vigore del d.lgs. n. 17/2014, l'Aifa deve allinearsi al modello adottato nel resto d'Europa e deve disporre di un sistema di supervisione che includa le ispezioni, effettuate con una frequenza appropriata in funzione dei rischi, anche senza preavviso, presso i locali dei produttori, degli importatori o, se del caso, dei distributori di sostanze attive, stabiliti sul territorio nazionale e un follow-up efficace di tali ispezioni. Con le modiche apportate al d.lgs. n. 219/2006 decade, pertanto, il criterio delle ispezioni periodiche effettuate con una tempistica predeterminata, ed è introdotto quello di "*ispezioni effettuate con una frequenza appropriata, in funzione dei rischi, anche senza preavviso*". Questo significa che non cessa per l'Aifa l'onere di effettuare ispezioni periodiche, ma viene introdotta la possibilità di basare la frequenza di ispezione sulla valuta-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.136.97.64 Fri, 19 Apr 2024, 16:48:04

zione del rischio. Inoltre, poiché permane il sistema autorizzativo obbligatorio per la produzione di sostanze attive sterili e biologiche, Aifa manterrà l'attuale sistema basato su una programmazione delle visite ispettive a frequenza almeno triennale per le officine che producono tali sostanze attive. In ogni caso tale frequenza non dovrà superare i cinque anni tra un'ispezione e la successiva. Di conseguenza il potere di ispezione di cui dispone l'Aifa è modellato in funzione dell'oggetto della verifica. Per ciò che concerne le ispezioni di produttori extra-EU, queste saranno principalmente orientate verso siti di produzione di sostanze attive utilizzate per medicinali commercializzati in Italia (AIC, ossia autorizzazione all'immissione in commercio, nazionale, di mutuo riconoscimento o decentrata) e quindi la necessità di ispezione sarà principalmente identificata in sede di valutazione ai fini del rilascio o del rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio o emergerà da eventuale mancanza di *written confirmation* per sostanze attive la cui importazione è rilevante per assicurare la disponibilità di medicinali. A tale scopo saranno implementate procedure specifiche di collaborazione tra i diversi uffici dell'Aifa.

Riassumendo, la novità più significativa in materia di ispezione concerne la non predeterminazione della periodicità delle stesse ispezioni. Una scelta che dovrebbe aumentare la vigilanza sui prodotti medicinali falsificati, poiché solo il superamento delle ispezioni fa ottenere la certificazione europea e quindi l'inserimento della banca dati europea dei produttori europei.

3. Controlli e verifiche: la centralità dello scambio di informazioni

Oltre al sistema delle ispezioni, il decreto 219/2006 prevedeva già un sistema di controlli e verifiche cui subordinare l'autorizzazione all'immissione in commercio. Per esempio, il richiedente deve disporre di locali, installazioni e attrezzature dei medicinali, oltre al personale adeguato, nonché di una persona responsabile con titoli idonei. Tali locali, così come tutta la documentazione necessaria, devono essere a disposizione degli agenti incaricati dei controlli in ogni momento.

Il nuovo decreto 217/2014 rinforza lo scambio di informazioni tra Aifa ed Ema. Una cooperazione costante tra le due agenzie permette di ottemperare tutte le previsioni di legge in materia di controlli su prodotti farmaceutici. L'oggetto delle informazioni riguarda, in particolare, l'esito delle ispezioni compiute e l'oggetto delle ispezioni in programma.

La rete informativa è essenziale anche nella fase di immissione in commercio. In caso di sospetto circa l'autenticità dei farmaci, i fabbricanti sono obbligati ad informare le autorità competenti e cioè il Ministero della salute e l'Aifa. Così la rete informativa impedisce ai medicinali segnalati come sospetti di circolare senza essere monitorati con tutte le maggiori precauzioni del caso. Quando l'Aifa ha notizie riguardo alla falsificazione di un medicinale trasmette immediatamente una notifica di allerta rapida alle autorità competenti degli altri Stati membri e a tutti i soggetti della catena di distribuzione sul terreno nazionale. L'Aifa può disporre anche il ritiro del medicinale.

Lo scambio di informazioni è un profilo ancor più centrale se si considera che internet ha completamente trasformato il mondo della sanità: si parla oggi di *e-health*, riferendosi ai numerosi aspetti dell'ambito sanitario trasformati dalle tecnologie dell'informazione[8]. Il web aumenta, in primo luogo, la possibilità per i pazienti di avere informazioni mediche ma, al contempo, aumenta il rischio di informazioni non veritiere o fuorvianti. Le fonti non sono sempre controllabili e il paziente difficilmente riesce a distinguere con precisione le informazioni che provengono dalle sole fonti autorevoli e confermate. Si consideri, inoltre, che anche i canali ufficiali di acquisto online di farmaci[9], e cioè le farmacie online, pongono in essere le loro strategie di marketing diretto ai consumatori, talvolta molto sofisticate, e i pazienti-consumatori devono saper comprendere e gestire in modo autonomo le informazioni sui farmaci da assumere[10]. Nel web la vendita di farmaci contraffatti potrebbe, quindi, verificarsi con maggior frequenza: per questo le verifiche e i controlli delle informazioni, da parte delle autorità preposte, diventano sempre più indispensabili.

4. Conclusioni

Sebbene, come è già stato evidenziato in dottrina[11], l'apparato sanzionatorio previsto dal d.lgs. 17/2014 in caso di falsificazione di medicinali (l'art. 147, c. 1bis, prevede la reclusione da sei mesi a un anno), non sembri sufficiente a svolgere la funzione deterrente, sono molte le novità introdotte sul piano

[8]Si veda, per esempio, Levaggi et al (2009).

[9]Il d.lgs. 17/2014 prevede che le farmacie autorizzate dalla Regione possano vendere a distanza al pubblico, qualora abbiano comunicato all'autorità competente per territorio i dati necessari (partita Iva, denominazione, indirizzo completo del sito, data inizio attività, etc). Il sito web deve presentare un contenuto minimo, indicando i recapiti dell'autorità competente e il collegamento ipertestuale, nonché un logo che abbia i requisiti previsti per legge.

[10]Per un approfondimento si veda ancora Levaggi et al, 2009.

[11]Si veda Malagoli, 2014.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.136.97.64 Fri, 19 Apr 2024, 16:48:04

sostanziale volte ad allineare l'Italia al sistema di prevenzione della circolazione di medicinali alterati o contraffatti, già da tempo in vigore nella maggior parte degli Stati europei.

Innanzitutto il decreto prevede il passaggio da un sistema basato su provvedimenti di autorizzazione ad uno basato sulle registrazioni.

Va poi sottolineata l'importanza che viene ora assegnata alle linee guida in materia di buona pratica di distribuzione delle sostanze. Esse infatti – come si può dedurre, ad esempio, dall'art. 53, c. 1, c) 1 ter – sono richiamate come indicazioni/orientamenti che devono essere rispettati, dando luogo, in caso contrario, a ispezioni da parte dell'Aifa al pari di quanto avviene in caso di non rispetto delle disposizioni dello stesso decreto e delle norme sulla buona fabbricazione.

Anche la disciplina riguardante la produzione e importazione di sostanze attive è centrale, dal momento che si prevede che i produttori e gli importatori di sostanze attive stabiliti in Italia devono registrare la loro attività presso l'Aifa almeno sessanta giorni prima dell'inizio dell'attività.

Infine, il sistema delle ispezioni appare rafforzato, essendo passati da un sistema di controlli periodici e predeterminati ad uno in cui non si richiedono preavvisi. Una scelta, quest'ultima, senz'altro in linea con l'obiettivo di rafforzare il sistema di controllo, intensificando per questa via la lotta contro medicinali contraffatti o alterati immessi in commercio anche attraverso il canale legale.

Bibliografia

Giuliani G (2007), Farmaci contraffatti: un fenomeno emergente da conoscere e contrastare, *Bollettino SIFO,* 53: 98-101.

Guerra G (2014), La commercializzazione dei farmaci a confronto con gli usi off-label: il difficile bilanciamento tra tutela della salute e concorrenza, *Politiche sanitarie*, 15: 99-108.

Jannitti Piromallo A (1958), Adulterazione, contraffazione e commercio di cose in danno alla pubblica salute, *Enc Dir*, vol 1, p 603.

Levaggi R, Orizio G, Domenighini S et al (2009), Le strategie di mercato delle farmacie on-line: un'analisi empirica, *Politiche sanitarie,* 10: 79-90.

Malagoli E (2014), Tutela del paziente-consumatore: il decreto legislativo n. 17/2014 e le direttive recanti un codice comunitario sui medicinali per uso umano, *Contratto e impresa/Europa (Osservatorio sull'attuazione in Italia del diritto europeo)*, 19 (2): 909-922.