



Ugo Santonastaso

Funzionario dell'Agenzia italiana del farmaco (Aifa)

Intervistiamo Ugo Santonastaso, dell'Agenzia italiana del farmaco, per chiarire il ruolo dei farmaci di importazione parallela

di Alessandro Fornaro
Farmacista e giornalista



Farmaci di importazione parallela

Per essere autorizzato alla procedura di importazione parallela, un farmaco deve risultare registrato e regolarmente in commercio in uno Stato della Unione Europea o SEE. Praticamente è il "parallelo" dello stesso farmaco che troviamo nelle farmacie italiane, con lo stesso nome, identica composizione, fabbricato secondo la stessa formula e con gli stessi effetti terapeutici. Nell'ambito della Comunità Europea, questi medicinali hanno già acquisito una propria connotazione. Ciò ha portato l'Agenzia italiana del farmaco ad operare un costante confronto tra le diverse politiche sanitarie europee e a riconsiderare le procedure di registrazione per l'importazione parallela di medicinali

per uso umano. Abbiamo chiesto a Ugo Santonastaso, componente dell'Aifa, di aiutarci ad approfondire l'argomento.

Dottor Santonastaso, cosa si intende con "farmaco di importazione parallela"?

"Per importazione parallela di farmaci per uso umano si intende la distribuzione in uno Stato membro di farmaci già autorizzati, fabbricati e commercializzati in un altro Stato membro, al di fuori del circuito di distribuzione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci stessi. Il commercio parallelo è quindi uno degli effetti del principio della libera circolazione dei medicinali nel mercato in-

Le richieste di autorizzazione

torico 1997-2009*
* (dal D.M. 29/06/1197 al 31/01/2009)

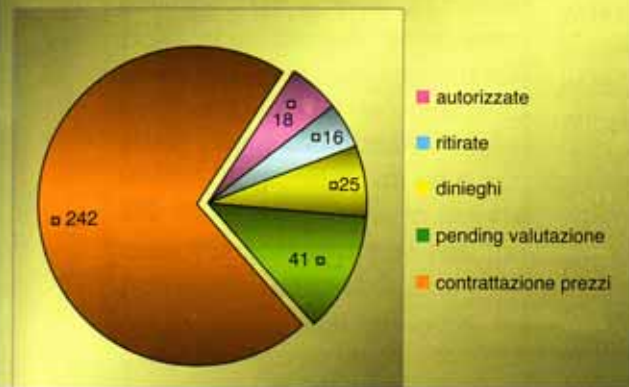


fig. 1

terno dell'Unione Europea e Paesi dello SEE, nel quale i prezzi sono segmentati in relazione ai diversi Stati membri. Il prezzo di un medicinale può variare da un Paese all'altro. In questa situazione si è affermata un'attività commerciale, cosiddetta parallela, consistente nel trasferire farmaci nell'ambito della UE o SEE da uno Stato dove i prezzi sono più bassi in un altro Stato dove i prezzi sono più alti".

Si sfrutta quindi la differenza di prezzo del medicinale nei diversi paesi?

"Esatto, ma l'importazione parallela non va racchiusa nell'alveo del mero aspetto commerciale, ancorché ne sia la genesi. Essa infatti non può prescindere dall'aspetto regolatorio di approvazione. Un medicinale importato parallelamente è soggetto a un'autorizzazione rilasciata sulla base di una procedura proporzionalmente "semplificata" rispetto alla procedura di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), a condizione che al prodotto importato sia stata concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio nello Stato membro di origine e il prodotto importato sia essenzial-

mente analogo a un prodotto che ha già ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio nello Stato membro di destinazione".

Quindi, il prodotto importato deve essere analogo ad uno già registrato in Italia. Quali sono nello specifico le norme che regolano la procedura di importazione parallela di medicinali per uso umano nel nostro Paese?

"La procedura di importazione parallela attualmente è regolamentata dal D.M. 29 agosto 1997. Tuttavia, l'Aifa ha attuato un processo di revisione della procedura sottoponendo alla Commissione Europea un nuovo progetto normativo. La necessità di una revisione del D.M. 29/08/1997 nasce dall'aggiornamento dei principi generali operato dalla Commissione europea, conformati al dettato della giurisprudenza della Corte di Giustizia europea, contenuti nella Comunicazione della Commissione del 30/12/2003 COM (2003) 839 e dall'entrata in vigore del decreto legislativo 24 aprile 2006 n. 219".

Restiamo alla normativa vigente. Quali garanzie offre al consumatore e al farmacista che dispensa il prodotto di importazione?

"La normativa offre ancora piena garanzia agli operatori del settore, ai titolari delle Autorizzazioni all'Immissione in Commercio (AIC) e al paziente utilizzatore che le fasi principali

del procedimento atte a verificare che non vi siano rischi per la salute pubblica sono comunque previste. Sulla base del principio della cooperazione tra gli Stati membri, l'Aifa acquisisce dal Paese di esportazione la c.d. "scheda tecnica" del medicinale importato per la verifica della identità o la sovrapposibilità del prodotto commercializzato all'estero con quello registrato in Italia. Occorre aggiungere che l'Aifa nella valutazione del dossier di richiesta dell'AIP (Autorizzazione all'Importazione Parallela), tiene conto anche di Linee Guida quali la "Guideline on the acceptability of names for human medicinal products" e quella sugli "Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use" nel caso in cui si riscontrino rispettivamente una differente denominazione e/o una diversa composizione in termini di eccipienti tra il medicinale importato e quello registrato in Italia. Si tiene conto altresì della linea Guida sulle "Good Manufacturing Practice (GMP)" per verificare la compliance dell'operato dell'officina di confezionamento secondario alle norme in essa contenute".

Un fenomeno recente

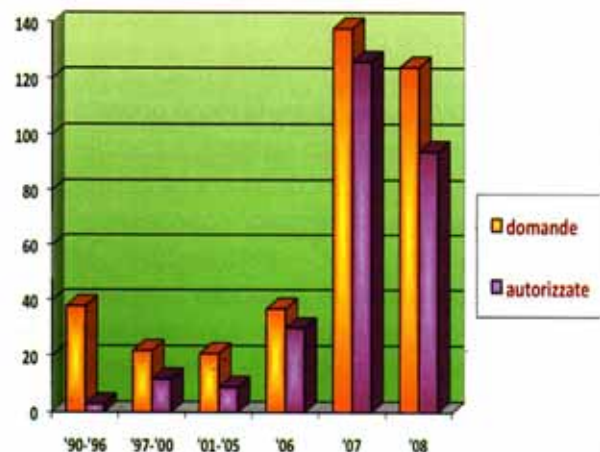


fig. 2

Una volta determinata l'AIC, come viene monitorato il farmaco importato?

"L'Aifa segue attentamente la fase del post-authorisation, in particolare la fase che va dalla pubblicazione della Determinazione di autorizzazione a quella della effettiva messa in commercio del farmaco importato. In questa fase gioca un ruolo non marginale il titolare dell'AIC e/o titolare del marchio del prodotto già commercializzato in Italia, ovvero del prodotto "non di importazione", al quale l'importatore deve necessariamente inviare in visione un campione del prodotto così come riconfezionato o rietichettato per l'immissione in commercio nel nostro Paese".

Quindi, il titolare del prodotto "italiano" esercita un ulteriore controllo sul farmaco di importazione?

"E' nel diritto del titolare dell'AIC, al fine di tutelare la reputazione del marchio, operare un ulteriore controllo sul riconfezionamento o rietichettatura del farmaco importato con particolari osservazioni o precise prescrizioni che in taluni casi possono incidere in modo significativo sull'immissione in commercio del farmaco oggetto di importazione parallela.

Il monitoraggio dei farmaci di importazione parallela viene operato dall'Aifa sia col sistema di tracciatura del farmaco, cui anche tali fattispecie di farmaci sono assoggettati, sia riservandosi la possibilità di chiedere un campione del prodotto commercializzato ai sensi del D.M. 29/08/1997".

Questo per quanto riguarda l'aspetto regolatorio. Ma quali conseguenze ha determinato

l'ingresso di questi medicinali nel mercato farmaceutico italiano?

"Dopo un periodo di rodaggio (1997/2005) dalla fine del 2006 la quantità di domande è aumentata in misura esponenziale. Tra i fattori che hanno inciso sulla crescita delle richieste di importazione parallela possiamo annoverare la Comunicazione della Commissione Europea del 2003 che ha chiarito molti punti critici della materia, integrando nel contempo la normativa italiana; l'allargamento dell'Unione Europea a 27 Paesi che ha aumentato le possibili fonti di approvvigionamento di farmaci a più basso prezzo; l'accreditamento presso l'Aifa di nuovi importatori e, soprattutto negli ultimi anni, la semplificazione delle procedure da parte dell'Agenzia".

La riconoscibilità di questi medicinali non è sempre facile. Come si riconosce un farmaco di importazione parallela?

"L'inserimento del nome ed indirizzo dell'importatore e dell'officina di confezionamento secondario oltre ad alcune frasi di rito per la tutela commerciale ne costituiscono le differenze (fig. 3). In effetti, le difficoltà di accesso al mercato incontrate dagli importatori paralleli riguardano la commercializzazione di farmaci che si differenziano leggermente da quelli già autorizzati in Italia per la composizione, la confezione e la denominazione".

Le differenze di confezionamento saltano all'occhio, ma come vengono affrontate le differenze di composizione o di denominazione?

"Va chiarito che quando si parla di

Esempio di medicinale riconfezionato



fig. 3

differenza di composizione si fa riferimento solo ed esclusivamente alla diversità quantitativa e/o qualitativa degli eccipienti, non ammettendosi alcuna differenza in termini di principio attivo. Il fatto di rilevare una difformità nella composizione o nel processo di fabbricazione di un farmaco importato parallelamente rispetto al farmaco già autorizzato sul mercato nazionale, non può indurre l'Aifa a negare automaticamente l'autorizzazione, ma al contrario dove indurla a verificare se la diversità riscontrata nella composizione del farmaco ovvero nel processo di fabbricazione, oggetto di domanda d'autorizzazione, comporti ugualmente una diversa capacità terapeutica del farmaco. Una volta verificata la sovrapposibilità tra i farmaci e la identità delle capacità terapeutiche, diventerebbe ingiustificato un controllo supplementare da parte dell'Aifa e tanto più un diniego di autorizzazione di immissione in commercio dei prodotti per i quali la composizione, ovvero il processo di fabbricazione, varino leggermente rispetto a quelli dei farmaci già commercializzati".

La medesima efficacia è quindi garantita. Tuttavia, dicevamo che una possibile resistenza nell'acquisto o nella dispensazione di un farmaco di importazione parallela può riscontrarsi nel caso in cui le specialità siano commercializzate in confezioni differenti o con un nome non del tutto uguale. In questo caso, l'importatore può riconfezionare il prodotto?

"Di fronte ad una situazione del genere, l'importatore parallelo che voglia importare tali farmaci, può modificare la confezione esteriore del farmaco senza però pregiudicare lo stato originario del prodotto o riconfezionare il prodotto, limitandosi a sostituire la confezione esterna senza toccare l'imballaggio interno del prodotto purché renda visibile, attraverso la nuova confezione esterna, il marchio apposto dal fabbricante sulla confe-

zione interna, indichi chiaramente il nome del fabbricante e specifichi che il prodotto è stato riconfezionato dall'importatore. In ogni caso, il riconfezionamento è consentito unicamente se necessario.

Se, ad esempio, il prodotto importato può avere effettivamente accesso al mercato di uno Stato membro semplicemente aggiungendo nuove etichette al confezionamento originale o nuovi foglietti illustrativi, il titolare del marchio d'impresa può opporsi al riconfezionamento, in quanto esso non è oggettivamente necessario. È opportuno precisare che potrebbe esistere su un mercato, o su una rilevante parte di esso, una resistenza tanto forte da parte di una percentuale notevole di consumatori contro medicinali rietichettati, da far ritenere ciò un ostacolo all'effettivo accesso al mercato. Di conseguenza, in tali circostanze, il titolare del marchio d'impresa non può opporsi al riconfezionamento".

Quindi, il riconfezionamento è utilizzato per uniformare il più possibile la grafica della confezione e il nome commerciale?

"Occorre premettere che è possibile e legittimo, che il titolare di un dossier di registrazione di un medicinale depositi più domande in diversi Paesi della UE e decida di proporre una denominazione diversa per ciascun Paese,

Nel caso in cui l'importatore parallelo decida di chiedere una AIP per un medicinale che abbia denominazioni diverse, l'Aifa, in accordo con la "Guideline on the acceptability of names for human medicinal products" Rev. 5 del 29/01/2007 deve valutare l'accettabilità della denominazione in quanto obbligatoria a verificare che la denomina-

zione con la quale è stato posto in commercio il medicinale nel Paese di provenienza, possa creare "potenziali rischi di sicurezza" o "creare confusione con altri medicinali nel rispetto delle indicazioni terapeutiche dei prodotti". La "scelta" della denominazione attribuita al medicinale di importazione non è da intendersi assolutamente una attività discrezionale dell'Aifa, infatti la giurisprudenza della Corte di Giustizia della comunità europea statuisce che "il medicinale di importazione deve mantenere lo stesso marchio o denominazione col quale è stato immesso in commercio nel Paese di esportazione dal suo titolare non ammettendosi la sostituzione del marchio d'impresa unicamente a fini di profitto commerciale dell'importatore". La necessità di cambiare o meno il marchio usato nel Paese di origine con quello usato nel Paese di importazione, con conseguente riconfezionamento, va valutata caso per caso, sulla base delle circostanze esistenti al momento della commercializzazione del medicinale nello Stato membro di destinazione; cioè, se la denominazione del medicinale di importazione comporta rischi di sicurezza o possibile confusione con la denominazione di altri medicinali autorizzati in Italia, è legittimo usare la denominazione con la quale il farmaco di riferimento è autorizzato in Italia. È possibile quindi la presenza sul mercato interno di prodotti di importazione parallela identici per composizione, fabbricazione e indicazioni terapeutiche ai "paralleli" Italiani, ma con denominazione differente.

Nel caso di farmaci autorizzati con procedura centralizzata, la licenza di importazione parallela

Esempio di prodotto contraffatto

I numeri di lotto e di registrazione non sono indicati. Il nome del produttore dichiarato non è riconducibile a un soggetto esistente: il produttore reale pertanto è sconosciuto



fig. 4

non viene rilasciata dall'Aifa ma direttamente dall'EMA. Come vengono rilasciate queste autorizzazioni?

"Per quanto concerne le autorizzazioni rilasciate ai sensi del Regolamento (CE) n. 726/04 occorre tener presente che quando un medicinale è stato autorizzato in base alla procedura centralizzata, l'autorizzazione all'immissione in commercio è valida in tutta la Comunità. Molto importante è sapere che l'importatore parallelo può quindi, conformemente alla legislazione comunitaria in materia di prodotti farmaceutici, immettere direttamente in commercio il medicinale e distribuirlo in parallelo. Egli ha il diritto di far ciò anche se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, per un motivo o per l'altro, non ha ancora immesso in commercio il prodotto in questione in un dato mercato nazionale.

L'Aifa, ricevuta dall'EMA l'informazione di cui all'art. 57, lettera o) del Regolamento (CE) n. 726/04, rilascia il numero di identificazione nazionale ai fini della commercializzazione del farmaco sul territorio nazionale".

Spesso, i media hanno associato il fenomeno dell'importazione parallela con la contraffazione dei medicinali. Come mai questa strana associazione di idee?

"A titolo personale mi risulta difficile comprendere l'associazione che da più parti viene fatta tra importazione parallela e contraffazione. Il farmaco oggetto di importazione parallela, come ogni altro bene avente un valore commerciale, potrebbe essere un possibile "veicolo", ma difficilmente può essere identificato come la "causa" della contraffazione.

Bisogna distinguere nettamente la procedura di importazione parallela, che è una attività legittima-

mente e legalmente svolta dall'importatore e da tutti gli altri soggetti coinvolti nella distribuzione e nella vendita dei farmaci di importazione parallela, dalle altre attività illegali di commercio tra le quali rientra la contraffazione.

Un farmaco contraffatto secondo l'OMS - Organizzazione Mondiale per la Sanità è un farmaco la cui etichettatura è stata deliberatamente e fraudolentemente preparata con informazioni ingannevoli circa il contenuto o l'origine del prodotto. Un farmaco contraffatto può contenere le sostanze attese, sostanze diverse da quelle attese, nessuna sostanza attiva, quantità insufficienti di sostanza attiva o può essere contenuto in una confezione contraffatta.

La contraffazione dei medicinali è un vero e proprio crimine, e quando la contraffazione colpisce un farmaco, diventa un problema di salute pubblica".

Come agisce l'Aifa nei confronti della contraffazione?

"L'Italia è all'avanguardia nella lotta alla contraffazione dei medicinali, grazie al notevole impegno profuso in questi anni sul tema. La nostra normativa sulla "Tracciabilità del farmaco" avviata con il D.M. 15 luglio 2004 rappresenta un punto di riferimento in Europa nella lotta alla contraffazione, ed è supportata anche da numerose iniziative culturali, come il sostegno agli eventi WHO e CoE.

Il punto di forza dell'operato dell'Aifa sta nel fatto che finora non sono stati rinvenuti casi di medicinali contraffatti entrati nel mercato attraverso la catena distributiva parallela; ciò dovrebbe confermare che anche in Italia, come in altri Paesi europei ad esempio Germania, Gran Bretagna, Svezia, Danimarca ecc., non c'è obiettiva

Esempio di prodotto di importazione parallela

Sono riportate tutte le informazioni previste dalle leggi vigenti



fig. 5

connessione tra i medicinali di importazione parallela e quelli contraffatti e che non emerge nessun dato che induca a ritenere che l'entrata di medicine contraffatte in Italia sia da attribuire all'attività degli importatori paralleli.

Il fenomeno della contraffazione sembra essere limitato alle tipologie di farmaco che arrivano ai pazienti attraverso reti illegali; il termine "reti parallele" non deve intendersi necessariamente riferito all'importazione parallela che come si è detto è una attività autorizzata e strettamente controllata dall'Aifa".

Il farmacista può quindi assicurare il cliente sulla sicurezza e sovrapposibilità di efficacia terapeutica dei prodotti regolarmente importati e garantire sull'assenza di ogni forma di contraffazione?

"Certo, il nostro operato va in questo senso, ovvero nel controllo dei medicinali immessi nel mercato. E certamente il farmacista è la migliore garanzia affinché il controllo arrivi fino al cliente finale, che deve essere informato e rassicurato".