



Dal mondo della Sanità

## Farmaci contraffatti: un fenomeno emergente da conoscere e contrastare

Gianemilio Giuliani

### Introduzione

Il fenomeno dei farmaci contraffatti ha assunto negli ultimi anni una dimensione sicuramente preoccupante per gli effetti sulla salute di ignari cittadini e per gli aspetti criminali del problema.

Anche lo sviluppo e la diffusione di Internet hanno giocato un ruolo facilitante, almeno per uno specifico aspetto di questo fenomeno. Basti pensare, infatti, che circa un quarto dello spam che intasa le nostre caselle di posta elettronica è fatto di annunci di vendita di prodotti farmaceutici (ormoni steroidei, ansiolitici, farmaci per l'impotenza maschile, ecc.) a fortissimo rischio di contraffazione, perché commercializzati fuori dai canali ufficiali controllati.

Da una ricerca su Medline, utilizzando l'espressione "counterfeit drugs" nel titolo o nell'abstract, sono stati ricavati 89 articoli di cui 74 negli ultimi 5 anni, segno che la problematica è di recente acquisizione nel panorama scientifico. Di questi, 2 erano review specifiche.

Non molto, rispetto ad altri temi di attualità, ma considerato l'argomento ed entrando nel merito c'è di che allarmarsi.

Oltre a questi articoli ci sono altre fonti accreditate, come per esempio l'OMS, l'FDA, l'EMA e la nostra AIFA, che hanno intravisto la pericolosità di questo fenomeno e hanno cominciato a cercare di coordinare le informazioni e le azioni per contrastarlo. Non è un caso che nel febbraio 2006 si sia tenuta a Roma la conferenza internazionale "Combating Counterfeit Drugs" sulla lotta alla contraffazione dei farmaci, organizzata dall'OMS.

### Cosa si intende per "contraffazione"

L'OMS definisce come contraffatto un farmaco, sia esso specialità medicinale o generico, che deliberatamente e fraudolentemente reca false indicazioni riguardo alla sua origine e/o identità.

La contraffazione si presenta sotto diverse forme: i falsi perfetti, i falsi imperfetti, i falsi solo apparenza e i falsi criminali.

#### *I falsi perfetti*

I falsi perfetti costituiscono una componente significativa dei falsi e, anche se non sono causa di problemi

per la salute dei cittadini, rappresentano un notevole danno economico per molti Paesi e molti comparti industriali. Sono realizzati con tutti i requisiti necessari da stabilimenti legittimati a fabbricarli, ma vengono collocati sul mercato da un soggetto diverso dall'importatore, dal rivenditore o dal distributore esclusivo.

Due sono le strade attraverso cui si verificano tali operazioni. La prima si realizza quando uno stabilimento, facente capo a un qualche gruppo multinazionale, fabbrica, avendone pieno titolo, un prodotto che dovrebbe essere immesso sul mercato del Paese in cui lo stesso stabilimento è ubicato e invece, indirettamente o direttamente, questo viene esportato e commercializzato in altri Paesi dove pure sono presenti aziende dello stesso gruppo a cui dovrebbe essere riservato il diritto di rifornire quello specifico mercato. Tali operazioni vengono incoraggiate dalle differenze tra i prezzi dei medicinali nei diversi Paesi o il rapporto tra i cambi: i farmaci vengono acquistati nei Paesi dove costano di meno e poi rivenduti laddove costano di più.

Un secondo tipo di operazioni di mercato parallelo si registra, invece, quando un'azienda che realizza farmaci destinati a mercati stranieri ritrova, nel Paese in cui opera, i prodotti precedentemente esportati che sono rientrati attraverso percorsi tortuosi e illeciti.

#### *I falsi imperfetti*

L'esigenza di contenere il più possibile i costi e l'assenza di adeguate conoscenze e di appropriate tecnologie può consentire ad alcuni laboratori chimici o farmaceutici la produzione di medicinali molto simili, tanto nell'aspetto che nella struttura complessiva della loro composizione, a quelli autentici, ma privi della loro efficacia terapeutica e quindi inutili.

Talvolta, la loro scarsa o nulla efficacia terapeutica è dovuta a un più ridotto contenuto di principio attivo, fatto che è stato sufficiente a causare gravi problemi a coloro che hanno assunto medicine false, convinti di avere a che fare con il prodotto autentico.

#### *I falsi solo apparenza*

Sono farmaci realizzati senza alcun principio attivo, oppure con sostanze e con elementi usati solo per fornir-

re una esteriore e ingannevole rassomiglianza con il medicinale originale. Fino ad ora questi prodotti di falsificazione sono stati, in generale, privi di implicazioni tragiche, almeno quando i falsari sono stati in grado di calcolare gli effetti dei componenti che impiegavano, oppure quando si trattava di farmaci che non erano decisivi per la cura della malattia. Le prime falsificazioni di questo genere, risalenti agli anni Settanta, riguardavano medicine di basso prezzo, di conseguenza, i falsificatori guadagnavano sulle elevate quantità vendute piuttosto che sul valore dei singoli pezzi.

### *I falsi criminali*

I falsari che hanno deciso di correre dei rischi producendo falsi farmaci senza nemmeno tentare di dotarli di un minimo di capacità terapeutica hanno puntato su prodotti normalmente venduti a prezzi elevati e che, quindi, curano affezioni gravi e consentono di ricavare elevati profitti, anche smerciandone quantità non enormi. Purtroppo, nella maggior parte dei casi, la scoperta di questo tipo di falsificazione è avvenuta a seguito di decessi sospetti o di complicazioni gravi insorte negli ignari pazienti che avevano assunto il farmaco falso. I falsi farmaci che uccidono, perché contengono componenti che possono risultare letali, vengono per lo più prodotti per le nazioni (o all'interno di nazioni) nelle quali le speranze di vita medie delle persone sono tremendamente basse. Ma alcuni episodi fanno sospettare che le popolazioni dei Paesi industrializzati e più ricchi non siano immuni dal rischio di assumere medicinali contraffatti che possono mettere a repentaglio la vita.

### **Il panorama italiano**

L'Italia, per la sua situazione di prezzi favorevoli di alcuni farmaci rispetto alla media europea, potrebbe essere interessata dal primo degli aspetti del fenomeno dei falsi. Per quanto riguarda, invece, eventuali riscontri in ingresso, l'unico dato riferito per il nostro Paese è un sequestro da parte dei nuclei di frodi telematiche della Guardia di Finanza di 1500 compresse di "Stamina-Rx", un prodotto per l'incremento della potenza sessuale e fisica e che avrebbe controindicazioni per l'apparato cardiovascolare. Inoltre, ci sono alcuni riscontri per quanto riguarda le sostanze utilizzate nelle palestre e nei centri sportivi.

Dai Centri Antiveneni italiani non sono venute segnalazioni di episodi di tossicità legati a farmaci contraffatti; sono stati, invece, segnalati casi di farmaci contaminati (per es., da batteri) e che per tale motivo potevano costituire un pericolo per i pazienti a cui fossero stati somministrati.

### **I rischi**

Un farmaco contraffatto può non contenere il principio attivo, contenere il principio attivo in quantità inferiore a quanto dichiarato in etichetta, e quindi insuffi-

ciente per svolgere l'attività terapeutica, o contenere sostanze non dichiarate in etichetta e potenzialmente tossiche.

Il rischio per questi farmaci è, quindi, strettamente correlato a questi aspetti ed è, nel migliore dei casi, un'inefficacia terapeutica, ma anche danni potenziali per l'evoluzione di una patologia non curata adeguatamente o, infine, rischio tossicità nel caso di sostanze pericolose per la salute.

Anche nel caso di prodotti contenenti la corretta qualità e quantità di principio attivo, occorre considerare l'eventualità di sostanze non conservate correttamente, scadute, o formulazioni a rilascio modificato che si discostano nel profilo di cessione della specialità contraffatta.

Un altro problema da considerare, relativo agli antinfettivi in genere, è quello della produzione di farmaci contraffatti oppure sottostandardizzati, che favorisce nei Paesi più poveri, soprattutto un aumento di mortalità e morbilità, ma anche la selezione di patogeni resistenti, nonché la perdita di fiducia nelle cure mediche.

Nei Paesi più avanzati esiste, invece, il rischio che l'entità del problema venga sottostimata a causa della migliore "qualità" dei farmaci contraffatti, intesa come maggiore capacità di trarre in inganno il farmacista e/o il paziente. Un farmaco ben contraffatto può, infatti, facilmente passare inosservato a un'ispezione visiva del confezionamento primario e secondario, e solo un'analisi di laboratorio può evidenziarne la contraffazione.

Il rischio sociale del fenomeno è legato al danno economico e di immagine arrecato alle aziende farmaceutiche titolari del marchio dei farmaci contraffatti e al fiume di denaro che alimenta, direttamente o indirettamente, attività criminose.

### **La dimensione e la localizzazione del fenomeno**

Da un'indagine dell'OMS la contraffazione ha interessato dal 1999 al 2000 i Paesi in via di sviluppo nel 60% dei casi denunciati e il 40% nei Paesi industrializzati. Sempre secondo l'OMS (Zucker, vicedirettore), i falsi interesserebbero dal 6 al 10% del mercato mondiale, con un picco in Asia fino al 20-30%, in alcuni Paesi, dove sono un fatto di tutti i giorni, addirittura il 50%. Harvey Bale, presidente dell'International Federation Pharmaceutical Manufacturers Association (IFPMA) e del Pharmaceutical Security Institute (PSI) afferma che: "Sono stati 557 i casi di contraffazione segnalati nel mondo nel 2004, con 67 Paesi coinvolti, e 781 nel 2005, mentre le nazioni interessate hanno raggiunto quota 89. Ma si tratta di una vera sottostima".

La lista dei dieci Paesi più a rischio vede in testa la Russia, seguita da Cina, Corea del Sud, Perù, Colombia, Stati Uniti, Regno Unito, Ucraina, Germania e Israele. Ma, pur mancando dati certi, anche l'India si trova tra questi Paesi.

Secondo il Center for Medicines in the Public Interest degli Stati Uniti, il mercato dei medicinali non omologati - prodotti realizzati al di fuori degli standard di si-

curezza, qualità ed efficacia necessari – raggiungerà i 75 miliardi di dollari entro il 2010, pari a un incremento del 90% rispetto al 2005. Anche se è difficile ottenere cifre precise, stimano che il 10% del mercato complessivo del farmaco riguardi specialità contraffatte.

Una review pubblicata su *The Lancet* riferisce che le stime sulla prevalenza del fenomeno contraffazione sono alquanto indeterminate, variando dall'1 al 50%, anche se parlando di produzione farmaceutica globale si sottolinea che la valutazione più ottimistica dell'1% vedrebbe coinvolti comunque milioni di persone. E non si tratta di un problema moderno, visto che è stato documentato negli ultimi due secoli sia per l'antimalarico chinina che per la penicillina.

A favorirlo sono diversi fattori, come il costo relativamente elevato dei farmaci correttamente realizzati, la loro scarsità o alta richiesta, carenze legislative e penali, fenomeni di corruzione; d'altra parte solo il 20% dei Paesi membri dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) è dotato di regolamentazioni farmaceutiche adeguatamente sviluppate e il 30% non le ha o non è in grado di farle funzionare.

### Alcuni casi rilevati dalla letteratura

Pochi mesi fa, la Food and Drug Administration ha lanciato l'allarme circa la diffusione di rimedi antinfluenzali fraudolenti, compresa la prescrizione contraffatta di oseltamivir, il principio attivo alla base del farmaco Tamiflu, acquistato dagli Stati di mezzo mondo per contrastare il pericolo dell'influenza aviaria. In Paesi come l'Olanda e il Regno Unito sono stati rinvenuti in commercio confezioni di Tamiflu contenenti solo lattosio e vitamina C.

Una ricerca ha per esempio documentato 206 casi di antibiotici contraffatti relativi a 38 nazioni e di 771 segnalazioni giunte tra il 1982 e il 1999 al WHO oltre metà riguardavano antinfettivi, anche se non più del 5-15% dei 191 Paesi membri riferisce casi di farmaci contraffatti (che nella rampante Cina nel 2001 avrebbero causato 192.000 morti). Anche il problema dei farmaci sotto-standardizzati, ovvero con contenuti in principio attivo inferiore al dichiarato in etichetta, avrebbe una diffusione preoccupante, come risulterebbe dal dato del 40% degli antinfettivi in Thailandia e del 36% in Nigeria. Nei Paesi tropicali, al centro delle contraffazioni sono soprattutto gli antimalarici, in quanto farmaci più usati *in loco*: ne sono state riferite per otto dei dodici principali. Altri, bersagliati su larga scala perché costosi, sarebbero gli antiretrovirali contro l'HIV e contro l'influenza, i secondi anche perché richiesti sull'onda della paura per l'influenza aviaria.

Un recente studio pubblicato sulla prestigiosa rivista scientifica britannica *The Lancet*, per esempio, ha concluso che circa il 40% dei farmaci con etichetta indicante Artusenate – il miglior rimedio per contrastare la malaria oggi conosciuto – non contiene ingredienti attivi e non ha, di conseguenza, effetti benefici. Anzi l'uso di

farmaci non regolarmente approvati dagli enti preposti alla concessione delle autorizzazioni all'immissione in commercio può determinare non solo il fallimento delle terapie intraprese o la resistenza farmacologica ma, in alcuni casi, condurre alla morte.

Medicinali o vaccini che possono arrivare a uccidere: in Nigeria, nel 1995, per esempio, sono morte 2500 persone in seguito a un'epidemia di meningite dopo l'inoculazione di vaccini contraffatti. Ad Haiti, invece, nello stesso anno, ci sono stati 89 decessi per uno sciroppo contro la tosse in cui era contenuto un anticongelante al posto di paracetamolo.

In India le morti per lo stesso medicinale sono state 30 solo tra i bambini, nel 1998. Nel Sud-Est asiatico si stima che dei 104 antimalarici in commercio il 40% non contenga alcun principio attivo.

È la domanda a determinare l'offerta: se nei Paesi cosiddetti ricchi i più richiesti sono gli ormoni steroidei, gli ansiolitici e i farmaci contro l'impotenza, nei Paesi in via di sviluppo i farmaci maggiormente contraffatti sono quelli necessari a curare patologie come la malaria, la tubercolosi e l'Aids. Tanto che in questi Paesi una percentuale tra il 25 e il 50% delle medicine consumate si ritiene sia contraffatta. Anche i farmaci molto costosi, come gli anti-tumorali, o quelli di cui c'è una forte domanda, come gli antivirali, costituiscono un terreno fertile per i produttori di farmaci contraffatti.

### Conclusioni

Nella dichiarazione finale della conferenza internazionale "Combating Counterfeit Drugs", organizzata dall'OMS e tenutasi a Roma il 18 febbraio 2006, che sintetizza le conclusioni e le raccomandazioni espresse nella conferenza, si legge la netta presa di posizione e il convincimento della necessità di un progetto comune di tutti gli organismi regolatori, di prevenzione e di repressione nazionali e internazionali per sviluppare programmi mirati a combattere questo fenomeno emergente e in continuo aumento.

Il progetto si pone pertanto l'obiettivo di affrontare le problematiche legate al fenomeno della contraffazione dei farmaci mediante una triplice strategia:

1. fornire il necessario supporto tecnico agli interlocutori sanitari di laboratori preposti al controllo attraverso lo sviluppo di metodi analitici rapidi, affidabili e versatili da utilizzarsi nello screening di farmaci potenzialmente contraffatti;
2. definire un programma di collaborazione con le varie Autorità nazionali (AIFA, Polizia di Stato, Carabinieri NAS, Dogane) nonché con l'industria farmaceutica, gli operatori sanitari, la rete di farmacovigilanza e le associazioni di consumatori, con organismi internazionali al fine di diffondere informazioni, procedure e linee-guida condivise, consapevolezza dei rischi e vigilanza nell'attività quotidiana da parte di tutti gli attori coinvolti;
3. creare una sorta di taskforce "IMPACT" (International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce)

con il compito di migliorare la cooperazione internazionale e individuare le strategie e gli strumenti più efficaci per la lotta alla contraffazione dei farmaci.

In Italia, il progetto "Tracciabilità del Farmaco" promosso dall'AIFA si muove proprio in questa direzione attraverso l'istituzione di una Banca Dati centrale, finalizzata a monitorare le confezioni dei medicinali all'interno del sistema distributivo mediante l'identificazione univoca delle confezioni con i codici forniti centralmente e apposti nella fase di confezionamento, presso il produttore. Le finalità di questo sistema di tracciatura sono indirizzate sia al rafforzamento delle misure di contrasto delle possibili frodi a danno della salute pubblica, del Servizio Sanitario Nazionale e dell'erario, ma comprendono anche la prevenzione e la repressione di eventuali attività illegali e il monitoraggio degli approvvigionamenti di farmaci, sia negli ospedali, sia nelle farmacie territoriali, sia per la distribuzione diretta.

Al fine di garantire la sostenibilità della costituzione della Banca Dati da parte dei numerosi attori della filiera del farmaco coinvolti, il progetto è articolato in fasi di attuazione successive, regolamentate dal Decreto del Ministro della Salute del 15 luglio 2004 che declina le modalità attuative della costituzione e dell'alimentazione (che già avviene) della Banca Dati centrale.

Con l'implementazione di questo sistema, il rischio per il farmacista ospedaliero o di ASL di acquistare e di distribuire, in buona fede, farmaci contraffatti si avvicina a zero, sempre che l'approvvigionamento venga effettuato attraverso i canali normali della distribuzione (aziende e distribuzione intermedia).

Quando, invece, i canali di approvvigionamento non fossero del tutto trasparenti e/o se i prezzi di acquisizione fossero particolarmente allettanti, occorre diffidare e procedere a verifiche e controlli.

Il rischio più grosso per il nostro Paese viene da Internet e dalla diffusione di questa modalità di accesso ai farmaci, ordinati attraverso siti registrati in Paesi con una legislazione permissiva o assente, bypassando i filtri naturali (medico, ricetta, farmacia) e ricevuti attraverso la spedizione postale. È un sistema utilizzato prevalentemente per il consumo individuale o di piccoli gruppi (palestre), ma che rappresenta comunque una falla nel sistema distributivo e di vigilanza con l'esposizione a potenziali rischi rilevanti per la salute pubblica.

### Riferimenti bibliografici

- Chen LH, Wilson ME, Schlagenhauf P. Prevention of malaria in long-term travelers. *JAMA* 2006; 296: 2234-44.
- Newton PN, Green MD, Fernandez FM, Day NP, White NJ. Counterfeit anti-infective drugs. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 602-13.
- Deisingh AK. Pharmaceutical counterfeiting. *Analyst* 2005; 130: 271-9. Epub 2004 Dec 14.
- Burns W. WHO launches taskforce to fight counterfeit drugs. *Bull World Health Organ* 2006; 84: 689-90.
- Maurin JK, Plucinski F, Mazurek AP, Fijalek Z. The usefulness of simple X-ray powder diffraction analysis for counterfeit control: the Viagra example. *J Pharm Biomed Anal* 2007; 43: 1514-8. Epub 2006 Nov 28.
- James JS. Buying prescription drugs on the internet: promises and pitfalls. *Cleve Clin J Med* 2006; 73: 282-8.
- Zarocostas J. WHO to set up international task force on counterfeit drugs. *BMJ* 2006; 332: 444.
- Young D. Counterfeit drugs lawsuit points finger at wholesaler, pharmacy. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 1978, 1980, 1984.
- Pincock S. WHO tries to tackle problem of counterfeit medicines in Asia. *BMJ* 2003; 327: 1126.
- AIFA. Tracciabilità del farmaco: il progetto <http://www.ministerosalute.it/tracciabilita/tracciabilita.jsp>.