

LA FALSIFICAZIONE DEI MEDICINALI: EVOLUZIONE DEL FENOMENO E ATTIVITÀ DI CONTRASTO DEL CENTRO NAZIONALE PER IL CONTROLLO E LA VALUTAZIONE DEI FARMACI



Maria Cristina Gaudiano, Monica Bartolomei, Livia Manna, Eleonora Antoniella,
Daniela De Orsi, Paola Bertocchi, Isabella Sestili e Patrizia Caprari
Centro Nazionale Controllo e Valutazione dei Farmaci, ISS

RIASSUNTO - L'articolo riassume le tendenze del mercato della falsificazione farmaceutica evidenziando lo spostamento dell'attenzione dai medicinali ad altri prodotti di interesse sanitario (integratori alimentari, cosmetici, dispositivi medici) che vengono addizionati illegalmente con principi attivi farmaceutici o sostanze illegali. Inoltre, negli ultimi anni, la falsificazione dei medicinali ha interessato anche i farmaci biologici e biotecnologici (ad esempio, gli anticorpi monoclonali) e le materie prime farmaceutiche. Il Laboratorio Ufficiale di Controllo dei Medicinali (OMCL) dell'Istituto Superiore di Sanità, attivo sulla problematica già da molti anni, sia a livello nazionale che europeo, ha ospitato a maggio 2022 il Simposio "Combating falsified and other illegal medicines - 4th Symposium for OMCLs: new trends, new frontiers", importante momento di condivisione di informazioni dei Laboratori europei.

Parole chiave: medicinali falsificati; controllo farmaci; farmaci illegali

SUMMARY (*Trends in the pharmaceutical falsification: activities of the National Centre for the Control and Evaluation of Medicines*) - Trends in the pharmaceutical falsification market are summarised in this article: from false medicines to health products (food supplements, cosmetics, medical devices) illegally tampered with active pharmaceutical ingredients or illegal substances. Moreover, in the last years medicine falsification also involved biological and biotechnological medicines (ex. monoclonal antibodies) and pharmaceutical active ingredients. In May 2022, the Official Medicines Control Laboratory (OMCL) of the Istituto Superiore di Sanità, ISS (National Institute of Health in Italy), which has been active on this issue at the National and European levels for many years, hosted the Symposium "Combating Falsified and Other Illegal Medicines - 4th Symposium for OMCLs: New Trends, New Frontiers". The event provided significant opportunities for information sharing among the European laboratories in charge of testing the quality of medicines.

Key words: falsified medicines; drug control; illegal medicines

mariacristina.gaudiano@iss.it

I primi casi di falsificazione dei medicinali, rilevati in Italia e in Europa a inizio anni duemila, riguardavano imitazioni di medicinali di origine chimica che non contenevano affatto il principio attivo riportato in etichetta o contenevano principi attivi differenti da quanto dichiarato (ad esempio, falsi farmaci contro l'impotenza privi di principio attivo). Negli anni successivi, il mercato si è spostato verso i farmaci generici indiani, illegali in Italia, ma facilmente acquistabili in Internet come le copie dei farmaci contro l'impotenza che contengono gli stessi principi attivi dei farmaci originatori. Si è poi osservata un'ulteriore evoluzione del mercato con la diffusione di integratori alimentari illegalmente reclamizzati

con specifiche indicazioni (per la potenza sessuale, per dimagrire ecc.) contenenti principi attivi farmaceutici non dichiarati. Si sono così diffusi, attraverso il mercato on line o in quello reale nei sexy-shop/negozi etnici/palestre, integratori alimentari in cui veniva falsamente dichiarato di essere naturali al 100%.

Molti sequestri hanno riguardato integratori per la potenza sessuale che contenevano sildenafil o suoi analoghi mai autorizzati nei farmaci e integratori dimagranti contenenti l'anoressizzante sibutramina o il lassativo fenolfaleina, molecole ritirate dal mercato per la loro tossicità. Successivamente, il mercato illegale si è popolato di nuove tipologie di prodotti di interesse sanitario, in particolare integratori, ►



ma anche cosmetici e dispositivi medici, addizionati con principi attivi farmaceutici, sostanze attive non ancora autorizzate nei farmaci o sostanze vietate per la loro attività nootropica (ad esempio, l'amfetamina o le amfetamino-simili) o per doping.

Più di recente, la falsificazione ha iniziato a interessare anche i medicinali biologici o biotecnologici, come i vaccini e farmaci ad alto costo a base di anticorpi monoclonali. La falsificazione di tali farmaci porta, in tempi brevi, notevoli guadagni alle organizzazioni criminali. In taluni casi farmaci autentici a base di anticorpi monoclonali sono stati rubati, diluiti, ri-confezionati e venduti nei Paesi dell'Unione Europea (UE).

Un ulteriore aspetto dello stesso fenomeno, come indicato anche dalla Direttiva Europea 2011/62/UE, è quello della falsificazione relativa all'origine delle materie prime dei farmaci. Tale falsificazione rimane spesso non rilevata in quanto molto difficile da scoprire.

Attività del Laboratorio Ufficiale di Controllo dei Medicinali dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS)

Nei primi anni duemila il Laboratorio Ufficiale per il Controllo dei Medicinali (OMCL) italiano dell'ISS (attualmente il Centro Nazionale per il Controllo e la valutazione dei Farmaci - CNCF), ha iniziato a valutare il fenomeno della falsificazione dei medicinali. Le attività hanno riguardato sia l'analisi chimica di campioni di medicinali sospetti, sia lo sviluppo di metodi innovativi per rivelare una falsificazione. Il Laboratorio ha messo a punto sia metodi semplici di confronto tra medicinali originali e potenziali falsi (come ad esempio, il confronto

del colore di confezioni e di compresse mediante un rivelatore colorimetrico) (1), sia metodi complessi in Spettrometria di Massa e Risonanza Magnetica Nucleare per l'identificazione e la quantificazione di sostanze incognite.

Il Laboratorio ha partecipato alle attività di contrasto alla falsificazione dei medicinali non solo mediante l'attività analitica, ma partecipando a gruppi di lavoro nazionali (Gruppo di lavoro sui farmaci contraffatti (2007); Gruppo di lavoro IMPACT-Italia per la lotta alla contraffazione dei medicinali (2008); Task-force nazionale anti-falsificazione (2014) su Determina AIFA) ed europei (Counterfeit/Illegal Medicines Working Group" (2011); OMCL Falsified Medicines Working Group (2019)) coordinati dal Direttorato Europeo per la qualità delle medicine e la tutela della salute pubblica (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare - EDQM). Ha inoltre, partecipato a studi europei di sorveglianza sul mercato dei prodotti illegali organizzati dall'EDQM.

L'EDQM, che ha sede a Strasburgo e opera sotto l'egida del Consiglio d'Europa, coordina le attività di Farmacopea Europea e la rete europea degli OMCL; si occupa di standard di riferimento per l'analisi di principi attivi farmaceutici e organizza studi di sorveglianza sul mercato europeo dei medicinali legali e illegali/falsificati. Tale istituzione, inoltre, coordina le attività di *batch release* per vaccini ed emoderivati prima della loro immissione in commercio e si occupa anche di verificare le attività messe in atto dal produttore per assicurare la qualità dei cosmetici e dei dispositivi medici.

I ricercatori del Laboratorio hanno svolto attività di formazione e informazione sulla problematica della falsificazione dei medicinali diretti alle Forze di Polizia, Dogane, Magistratura e Corsi presso Università per farmacisti, medici e altri operatori del settore.

La problematica della falsificazione è stata oggetto anche di attività di ricerca: sono state effettuate indagini su prodotti medicinali acquistati in Internet nell'ambito dello "Studio AIFA/WHO sulla presenza di farmaci contraffatti nella rete di vendita delle farmacie internet" (2008-2010) (2) e sono stati pubblicati alcuni *case-studies* particolarmente interessanti. Tra questi, ad esempio, il caso di inchiostri per tatuaggi addizionati illegalmente con anestetici locali non

dichiarati (3), il caso del peptide GHRP-2, agente dopante trovato in fiale anonime (4) e il caso di alcuni cerotti antinausea, dispositivi medici marcati CE acquistati in Internet come 100% naturali e contenenti in realtà un principio attivo farmaceutico ad attività antinausea (5). In tale ambito, l'attività di ricerca è stata anche supportata da Accordi di Collaborazione con il Ministero della Salute ("Studio sulla contraffazione di dispositivi medici che presentano formulazioni e indicazioni d'uso simili a medicinali", 2016-2018). Il Progetto Europol "Asklepios - Tackling Illegal Food Supplements containing forbidden substances" nell'ambito dell'EMPACT Priority Crime area Counterfeit Goods ha finanziato uno studio sugli integratori alimentari bruciagrassi in cui l'OMCL italiano ha svolto l'attività analitica su tutti i campioni provenienti dai vari Paesi dell'UE per determinare l'eventuale presenza di sostanze farmacologicamente attive o sostanze vietate negli integratori (6).

Un'altra linea di ricerca del Laboratorio è quella relativa allo sviluppo di metodi di impronta digitale per determinare l'origine delle materie prime dei farmaci e, quindi, scoprire possibili frodi sull'origine/produttore (7).

Nel 2020, all'inizio della pandemia, ricercatori e ricercatrici del CNCF hanno svolto uno studio sui siti Internet illegali che vendevano farmaci per il COVID-19, evidenziando pubblicità ingannevoli e il rischio per i cittadini legato alla possibilità di acquistare farmaci falsificati o reperire in libera vendita farmaci con obbligo di ricetta medica (8).

Nell'ambito delle attività dell'OMCL Falsified Medicines Working Group, il CNCF ha co-organizzato con l'EDQM il "Combating falsified and other illegal medicines - 4th Symposium for OMCLs: new trends, new frontiers" ospitato dall'ISS dall'11 al 13 maggio 2022.



Il Simposio sulla falsificazione dei medicinali ospitato dall'ISS

Scopo del simposio che si svolge ogni tre anni, è di armonizzare l'attività di controllo sui medicinali falsificati in tutta l'UE, favorendo lo scambio di informazioni, la condivisione dei metodi e la formazione specialistica del personale tra i diversi OMCL per ottimizzare il tempo e le risorse a disposizione.

Il simposio ospitato dall'ISS, ha visto la partecipazione di rappresentanti degli OMCL europei e di membri di gruppi internazionali che si occupano del fenomeno della falsificazione (Customs Laboratories European Network - CLEN; Committee of Experts on minimising the public health risks posed by falsified medical products and related crimes - CMED; Working Group of Enforcement Officers - WGEO).

I lavori si sono svolti mediante riunioni plenarie, sezioni poster e gruppi di discussione focalizzati su particolari problematiche.

Durante il simposio è stata sottolineata l'importanza del network degli OMCL nella lotta alla falsificazione farmaceutica e il loro rilevante contributo all'implementazione della convenzione Medicrime contro la contraffazione dei farmaci che, in Italia come in molti altri Stati europei, non è stata ancora ratificata.

L'obiettivo è stato promuovere la stretta collaborazione fra laboratori, autorità regolatorie e forze di polizia per rendere più efficace il contrasto alla falsificazione farmaceutica. Al fine di facilitare il lavoro degli OMCL è emersa la necessità di condividere non solo le conoscenze e le tecnologie a disposizione, ma anche i risultati analitici.

Sono stati presentati i casi più rilevanti di medicinali chimici o biologici, integratori alimentari, cosmetici, dispositivi medici, inchiostri per tatuaggi (3) e altri prodotti di interesse sanitario falsi o illegali sequestrati sul mercato europeo reale e virtuale condividendo le strategie messe in atto nei diversi Paesi per arginare il fenomeno della falsificazione.

È, inoltre, emerso che durante la pandemia si sono affermati nuovi canali di vendita; in particolare, i social network hanno assunto un ruolo importante nella domanda di "prodotti miracolosi" per la cura del COVID-19 come anche riportato nello studio condotto dall'ISS (8).

Il gran numero di prodotti illegali che circolano in Europa rappresenta un serio problema per gli operatori doganali. Dalle analisi visuali e chimiche emergono falsificazioni relative al packaging e alla composizione. Nel campo della composizione dei cosmetici vanno annoverati i casi di prodotti contenenti minoxidil e finasteride per la ricrescita dei capelli e corticosteroidi nelle creme sbiancanti. Per i dispositivi medici è stato riportato il caso della difenidramina in cerotti anti-nausea venduti on line e pubblicizzati come contenenti solo sostanze naturali (5). Screening analitici hanno evidenziato la presenza di sibutramina e analoghi in prodotti dimagranti a base di erbe, di sildenafil e analoghi in prodotti per accrescere la potenza sessuale, la presenza di estratti di piante vietati o l'assenza di quelli riportati in etichetta. Relativamente al packaging, di fondamentale importanza risulta la standardizzazione e la condivisione dei risultati ottenuti dall'esame visivo e microscopico dell'imballaggio del campione sospetto e di quello autentico (colore, carattere e dimensione del testo, lotto, scadenza, codice a barre) e la coerenza delle informazioni tra il confezionamento primario e secondario. L'ispezione visiva rappresenta il primo passo per individuare un medicinale falsificato. È stata sottolineata dai diversi OMCL la necessità di affiancare l'attività di controllo con la ricerca per lo sviluppo di nuove metodiche per affrontare la sfida posta da vecchie e future falsificazioni a garanzia della salute pubblica.

Conclusioni

L'ISS, in qualità di OMCL italiano, ha maturato un'esperienza ventennale nel controllo analitico, nella ricerca e nelle attività di formazione e informazione sul fenomeno della falsificazione dei medicinali e dei prodotti di interesse sanitario: aver ospitato il Simposio ha rappresentato, in questo campo, il riconoscimento a livello europeo del ruolo dell'Istituto. ■

Ringraziamenti

Si ringrazia l'EDQM per l'organizzazione del "Combating falsified and other illegal medicines - 4th Symposium for OMCLs: new trends, new frontiers" e il coordinamento a livello europeo delle attività di contrasto alla falsificazione dei medicinali.

Si ringrazia l'AIFA, il Ministero della Salute e il Comando Carabinieri per la Tutela della Salute NAS, per il supporto alle attività di contrasto alla falsificazione dei medicinali a livello italiano riportate in questo articolo.

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Gaudiano MC, Manna L, Bertocchi P, et al. *Lotta alla contraffazione farmaceutica: le attività dell'Istituto Superiore di Sanità*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010 (Rapporti ISTISAN 10/20).
2. Gaudiano MC, Manna L, Rodomonte, et al. A survey on illegal and counterfeit medicines for the treatment of erectile dysfunctions in Italy. *J Sex Med* 2012;9(8):2130-7.
3. Manna L, Gaudiano MC, Bartolomei M, et al. A special case of medicine in disguise: Tattoo inks containing anaesthetics. *Talanta* 2019;198:337-43.
4. Gaudiano MC, Valvo L, Borioni A. Identification and quantification of the doping agent GHRP-2 in seized unlabelled vials by NMR and MS: a case-report. *Drug Test Anal* 2014;6(3):295-300.
5. Gaudiano MC, Bertocchi P, De Orsi D, et al. A case of medicine in disguise: motion sickness patches sold as medical devices containing active pharmaceutical substances. *Ann Ist Super Sanita* 2022;58(4):254-63.
6. Bartolomei M, Gaudiano MC, Manna L, et al. La contraffazione degli integratori alimentari brucia grassi: i risultati del Progetto europeo ASKLEPIOS. *Not Ist Super Sanità* 2020; 33(9):7-10.
7. Raimondo M, Borioni A, Prestinaci F, et al. A NIR, 1H-NMR, LC-MS and chemometrics pilot study on the origin of carvedilol drug substances: a tool for discovering falsified active pharmaceutical ingredients. *Anal Methods* 2022;14(14):1396-405.
8. Gruppo di lavoro ISS Farmaci COVID-19. Valvo L, Bartolomei M, Gaudiano MC, et al. *Indicazioni relative ai rischi di acquisto online di farmaci per la prevenzione e terapia dell'infezione COVID-19 e alla diffusione sui social network di informazioni false sulle terapie. Versione del 16 aprile 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19 n. 15/2020).

TAKE HOME MESSAGES

La falsificazione dei medicinali non riguarda solo i farmaci, ma anche altri prodotti di interesse sanitario.

Un farmaco falso è pericoloso per la salute.

L'Istituto Superiore di Sanità è impegnato nel controllo di farmaci illegali e falsificati.