



FEDERCHIMICA

ASCHIMFARMA

Associazione nazionale produttori principi attivi
e intermedi per l'industria farmaceutica

Armonizzare le regole per garantire la sicurezza del farmaco e la salute del cittadino

Perché sono necessarie le ispezioni obbligatorie

Premessa

Il presente documento si pone l'obiettivo di seguire un percorso logico, nell'interesse del cittadino e della sicurezza del farmaco e di migliorare la competitività di un settore di eccellenza dell'industria italiana, al termine del quale si sarà portati a condividere che solo l'implementazione di ispezioni obbligatorie da parte delle autorità regolatorie può dare le migliori garanzie per la difesa della salute pubblica.

Introduzione

Negli ultimi anni, con l'incremento del mercato dei farmaci generici, è aumentata l'attività dei produttori indiani e cinesi, competitivi sul prezzo e con una qualità, per la maggior parte, ancora non confrontabile a quella dei produttori europei. Circa il 70% di tutti i principi attivi farmaceutici consumati in Europa sono importati da India e Cina. Gli impianti produttivi di queste produzioni a basso prezzo, sono raramente ispezionate da Autorità europee. Il prezzo di tali principi attivi è sensibilmente più basso rispetto a quello praticato dai produttori comunitari a causa non solo del minor costo del lavoro, della scarsa osservanza delle norme ambientali e di sicurezza, ma anche, nella maggior parte dei casi, da una superficiale applicazione delle Norme di Buona Fabbricazione (NBF), o comunque dall'approssimativa applicazione delle medesime. Questa situazione, che non garantisce la sicurezza del principio attivo e quindi del farmaco nel quale viene utilizzato, consente ai produttori asiatici una riduzione dei relativi costi di produzione dell'ordine del 30% rispetto ai produttori europei.

La commercializzazione nel mercato comunitario di tali principi attivi provenienti da imprese extra-Ue che non rispettano rigorosamente le disposizioni contenute nelle Norme di Buona Fabbricazione (finalizzate a garantire elevati livelli di qualità e di affidabilità dei prodotti), preoccupa tanto la comunità scientifica e medica dell'Unione europea, quanto i produttori comunitari delle sostanze in questione, sia sotto il profilo del pericolo per la salute pubblica, che potrebbe essere generato dall'uso di tali sostanze, sia sotto quello della sopravvivenza delle imprese comunitarie produttrici di principi attivi farmaceutici, costrette oggi a fronteggiare, la concorrenza delle imprese indiane e cinesi ad armi impari.

In uno studio condotto dall'Università di Würzburg in Germania si evidenzia che circa il 33% dei principi attivi utilizzati nell'UE provenienti da paesi extra-Ue, sono falsificati.

Inoltre è difficile risalire, soprattutto in Cina e India, ai veri produttori dei principi attivi farmaceutici, in quanto ci sono i produttori cosiddetti di "facciata", che accreditano il prodotto, ricevuto da un sito produttivo non identificato. Questa situazione è possibile perché manca la tracciabilità del principio attivo, che consentirebbe di individuare l'origine, come chiede Federchimica/Aschimfarma.

Nella Direttiva sulla contraffazione adottata l'8 giugno 2011 per contrastare la contraffazione dei medicinali non si prende in esame la più diffusa contraffazione del principio attivo, che prescinde, il più delle volte, da un'azione "intenzionale" di frode e che è quella relativa alla "scarsa" qualità, ossia alla realizzazione di un prodotto che non ha le caratteristiche per manifestare l'efficacia terapeutica attesa. Tali prodotti possono essere anche dannosi per la salute, a causa delle impurezze contenute, che possono provocare effetti collaterali o reazioni avverse.

Le preoccupazioni manifestate per le produzioni di principi attivi realizzate in India e Cina trova conferma nei gravi incidenti che si sono verificati con perdita di vite umane e nelle numerose non conformità agli standard europei per le produzioni di principi attivi realizzate nei paesi indicati.

A sostegno di queste affermazioni riportiamo **nell'allegato 1**:

- una lista di recenti incidenti;
- il ritiro di Certificati di Conformità alla Farmacopea europea (CEP) a seguito di ispezioni agli impianti produttivi delle autorità regolatorie. I Certificati erano stati rilasciati solo sulla base della documentazione cartacea presentata;
- uno stralcio di notizie stampa che confermano le criticità evidenziate.

Situazione attuale

La Direttiva vigente (2001/83/CE) per i farmaci per uso umano non assicura che i principi attivi utilizzati in Europa siano conformi alle Norme di Buona Fabbricazione europee: mancano infatti le ispezioni obbligatorie delle autorità regolatorie ai siti produttivi extra-Ue. Inoltre non c'è la tracciabilità del principio attivo con evidenza del sito produttivo.

Anche la Direttiva sulla contraffazione 2011/62/UE (pubblicata il 1° luglio 2011 sulla Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea), che dovrà essere recepita nelle legislazioni nazionali nei prossimi 18/24 mesi, non prevede né ispezioni obbligatorie né tracciabilità dei siti produttivi che realizzano i principi attivi commercializzati nel territorio della Comunità.

La Direttiva 2011/62/UE stabilisce all'art. 46 lettera f) (*dettagli legislativi sono contenuti nell'Allegato 2*) che si utilizzino per la fabbricazione di medicinali solo sostanze attive provenienti da siti che siano stati ispezionati dal titolare dell'autorizzazione di fabbricazione per la verifica della conformità alle Norme di Buona Fabbricazione europee. Può essere anche delegato un soggetto terzo.

La Direttiva 2011/62/UE stabilisce inoltre che le sostanze attive possono essere importate solo se soddisfano le seguenti condizioni (art. 46 ter, paragrafo 2):

- sono state fabbricate secondo standard di buone prassi di fabbricazione almeno **equivalenti a quelli stabiliti dall'Unione;**

- le sostanze attive sono accompagnate da una **Conferma Scritta** da parte dell'autorità competente del paese terzo esportatore attestante che gli standard qualitativi sono equivalenti a quelli europei.

Inoltre eccezionalmente e ove necessario per assicurare la disponibilità di medicinali, **qualora un impianto di fabbricazione di una sostanza attiva destinata all'esportazione sia stato ispezionato da uno Stato membro e sia risultato conforme ai principi e agli orientamenti sulle buone prassi di fabbricazione**, qualsiasi Stato membro può derogare a quanto prescritto e importare direttamente da quell'impianto.

Considerazioni sui futuri requisiti per l'importazione di principi attivi farmaceutici nella Ue

Con riferimento ai contenuti della Direttiva 2011/62/UE per l'importazione di principi attivi farmaceutici, qui sopra indicati, si ritiene indispensabile manifestare alcune perplessità.

L'ispezione condotta dall'Autorità regolatoria europea è più affidabile della Conferma Scritta rilasciata dall'Autorità del paese che esporta, come prescrive la norma europea.

Con la decisione sopra citata il legislatore ha scelto di assumere un rischio per il paziente, che è difficilmente condivisibile.

La Direttiva 2011/62/UE prevede infatti come condizione normale un rischio per il cittadino (certificazione dell'Autorità locale del paese extra Ue) e la soluzione sicura come un'eccezione (ispezione di un'Autorità regolatoria europea).

Questa situazione appare incomprensibile, in quanto il legislatore ha dimostrato di avere preso in considerazione quale potesse essere la decisione più affidabile (ispezione dell'Autorità regolatoria europea) ma, ciononostante, l'ha relegata ad essere utilizzata solo per casi eccezionali (mancanza di farmaci).

Senza dubbio quanto stabilito in questa parte della direttiva dovrebbe essere capovolto, dato che non si riesce a comprendere il "razionale" che sta alla base della procedura indicata. Più precisamente si ritiene quindi che l'ispezione dell'Autorità europea dovrebbe essere la condizione normale e che la certificazione dell'Autorità locale del paese extra Ue dovrebbe essere l'eccezione.

Inoltre a supporto di quanto sopra, si riportano qui di seguito alcuni aspetti che evidenziano il diverso comportamento nelle ispezioni effettuate dalle autorità e nelle ispezioni fatte dalle persone che in azienda hanno la responsabilità della verifica della conformità alle norme di buona fabbricazione delle sostanze attive utilizzate (Persone Qualificate):

- a) l'EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines), come indicato nell'Allegato 1, ha recentemente emesso alcuni *avvisi di attenzione* per informare che, a seguito di ispezioni, ha sospeso il Certificato di Conformità alla Farmacopea europea di alcuni produttori extra-Ue in quanto non in conformità con le Norme di Buona Fabbricazione. Un sistema ispettivo basato sulle Persone Qualificate delle imprese non può garantire nello stesso modo la salute pubblica;
- b) un diverso comportamento si ha anche con riferimento all'ispezione effettuata dalla Persona Qualificata e l'ispezione fatta dall'Autorità regolatoria:
 - l'autorità informa della data nella quale farà l'ispezione, mentre la Persona Qualificata concorda la data con l'officina da ispezionare;

- l'autorità nel corso dell'ispezione chiede e può vedere tutto, mentre la Persona Qualificata può visionare e le è consentito visionare ciò che rientra nell'ambito della fornitura.

Ispezioni obbligatorie

Aschimfarma/Federchimica ha sempre sostenuto che per contrastare la diffusione di principi attivi di "scarsa" qualità fosse necessario effettuare ispezioni obbligatorie da parte di Autorità regolatorie europee ai siti di produzione extra-Ue. Ossia, in sostanza, che nessun principio attivo dovrebbe poter essere utilizzato nell'UE se non proveniente da un impianto produttivo che ha subito l'ispezione da un'Autorità regolatoria di uno Stato europeo.

La posizione di Aschimfarma ha trovato sostegno dal Parlamento europeo e da AIFA nel corso dell'approvazione della direttiva attualmente in vigore (Direttiva 2001/83/CE). Infatti:

- il 30 novembre 2006 il Parlamento europeo riunito in sessione plenaria ha approvato la Dichiarazione Scritta sui principi attivi, che prevedeva le ispezioni obbligatorie delle autorità ai siti extra-Ue.
- la posizione delle autorità italiane è stata espressa, in data 9 giugno 2009, in un comunicato stampa dal Ministro della Salute e Direttore AIFA, dopo aver partecipato ad una riunione del Consiglio UE: *"L'Italia manifesta dissenso verso una proposta di legislazione comunitaria che non comporti alcun obbligo da parte dell'Unione Europea di ispezionare i siti produttivi di principi attivi importati da Paesi terzi"*.

Le motivazioni addotte dall'autorità legislativa per non introdurre l'obbligatorietà delle ispezioni ai siti produttivi extra-Ue sono state esclusivamente di tipo economico: il bilancio dell'Unione europea non consente l'implementazione delle ispezioni a tutti i siti produttivi che esportano nell'UE. Questa argomentazione poteva essere plausibile quando inizialmente la Commissione europea aveva presentato la proposta di modifica di direttiva sull'ipotesi di dover effettuare 15.000/20.000 ispezioni. Si è dimostrato che questa ipotesi era erranea in quanto i fornitori di principi attivi farmaceutici da fuori Europa presenti nei dossier farmaceutici erano stimati intorno ai 500 e che comunque, come si vedrà in seguito, i siti censiti non superano le 900 unità. **Quindi se si implementassero Accordi di Mutuo Riconoscimento, ad esempio, tra l'Agenzia europea dei Farmaci (EMA) e l'FDA (Agenzia americana per il controllo dei farmaci e alimenti) le ispezioni obbligatorie diventerebbero possibili.**

Accordi di Mutuo Riconoscimento

Federchimica e Aschimfarma propongono che per rendere fattibili le *ispezioni obbligatorie* è necessario che i programmi di "ispezioni pilota" a livello internazionale per i principi attivi farmaceutici si concludano con accordi di *Mutuo Riconoscimento*. Particolare rilievo hanno le collaborazioni ispettive tra Agenzie regolatorie (*dettagli al riguardo sono riportati nell'Allegato 3*).

Le iniziative di progetti pilota finalizzati ad ispezioni per la verifica delle Norme di Buona Fabbricazione ai produttori di principi attivi farmaceutici al di fuori dell'Europa evidenziano l'attenzione ad un aspetto sul quale Aschimfarma da anni richiede di intervenire per garantire la sicurezza delle medicine e la difesa della salute di cittadini.

Le autorità regolatorie nell'indicare le finalità dei loro programmi di collaborazione (ad esempio EMA e FDA) hanno evidenziato alcune affermazioni che vanno nella direzione auspicata da Aschimfarma, ossia la necessità che si evitino duplicazioni di ispezioni e si ottimizzino le risorse disponibili, sia umane che finanziarie. Solo percorrendo questa strada può diventare plausibile una richiesta di ispezioni obbligatorie, a meno che non si realizzi un progetto tipo "GDUFA – Generic Drug User Fee Act", diventato legge lo scorso 9 luglio e operativo dal 1 ottobre 2012". In tal senso Aschimfarma guarda con attenzione a quanto sta avvenendo negli USA, dove l'FDA con il GDUFA (ossia l'implementazione di attività regolatorie e di ispezioni obbligatorie a pagamento) si propone di garantire la sicurezza dei cittadini nell'uso di farmaci generici e all'industria tempi certi e più accelerati per le ispezioni e la registrazione della documentazione presentata.

Conclusioni: fattibilità delle ispezioni obbligatorie

Le diverse fonti riportano un numero di siti produttivi per i principi attivi farmaceutici a livello mondiale che è contenuto in un intervallo compreso tra 500-900. Più precisamente: il rapporto del "Programma di ispezioni pilota" indica 642 siti (Allegato 3), nel documento dell'Agenzia americana (FDA) relativo al qui sopra citato programma GDUFA sono indicati 861 siti (147 Usa e 714 fuori Usa), in un documento dell'Associazione europea di chimica fine (EFCEG/CEFIC) sulla base delle autorizzazioni alla commercializzazione nell'Unione europea si hanno 500 siti.

Se si ipotizza di dover ispezionare circa 860 siti e che si possa disporre di 33 autorità ispettive (27 Paesi dell'Ue più USA, Australia, Giappone, Svizzera, Nuova Zelanda, Canada) e che ogni sito venga ispezionato una volta ogni 3 anni, si ha: $860 / 33 = 26 / 3 = 8$ o 9 siti da ispezionare all'anno per ogni ispettorato.

Si potrebbe ora considerare un costo aggiuntivo per ogni ispettorato pari a 80.000 € (10.000 x 8). Il costo totale per i 33 ispettorati sarebbe $80.000 \times 33 = 2,6$ milioni di €. A questa cifra andrebbe aggiunta l'attività di coordinamento dell'Agenzia europea (EMA) che si potrebbe stimare in 60/70.000 €.

Le risorse finanziarie indicate potrebbero essere ottenute anche attraverso l'attivazione di contributi provenienti dalle imprese, sia quelle presenti nell'Unione europea, sia quelle che intendono vendere i loro prodotti sul mercato europeo, nel caso non si riuscisse a reperirle nei bilanci delle autorità regolatorie dei singoli Stati.

ALLEGATO 1

Incidenti

Tra i casi che hanno causato decessi:

- farmaci cardiovascolari contaminati in Pakistan (2012)
- eparina contaminata con OSCS (condroitina solfato) (2008);
- glicerina contaminata con liquido antigelo (glicol dietilenico) (2006);
- gentamicina solfato con contaminanti sconosciuti (2003);

Anche nel settore alimentare si sono avuti casi di contaminazione grave:

- latte e derivati contaminati con melamina (2008);
- alimenti per animali contaminati con melamina (2007).

Ritiro di Certificati di conformità alla Farmacopea europea (CEP)

Recenti ispezioni condotte da EDQM/EMA/Agenzie Europee presso imprese cinesi e indiane hanno portato alla sospensione di CEP. Più precisamente:

- Avviso di attenzione di EDQM: sospensione R0-CEP 2006-153-Rev01/Troxeutina. AIFA comunica, che a seguito del rifiuto dell'ispezione presso il sito cinese in oggetto, da parte degli ispettori EDQM nell'ambito del calendario ispettivo programmato, lo stesso possa ritenersi non "in conformità" con le Norme di Buona Fabbricazione. E' richiesto pertanto alle Imprese di verificare, con urgenza, se per i medicinali a base di Troxeutina, autorizzati per il mercato italiano, risulti come eventuale fornitore di starting material/intermedio/principio attivo l'Officina farmaceutica: SHANDONG LUKANG DAYU PHARMACEUTICALS CO., LTD. - CHINA – Indirizzo del sito produttivo: No. 1Tiebei East Street, CHINA -272100 Yanzhou, Shandong;
- Avviso di attenzione di EDQM – Officina: RPG LIFE SCIENCES LIMITED – INDIA. AIFA comunica, che a seguito di una ispezione effettuata dall'autorità tedesca presso il sito indiano in oggetto, nell'ambito del programma di ispezioni dell'EDQM, lo stesso è risultato non "in conformità" con le Norme di Buona Fabbricazione. Si richiede pertanto alle Imprese di verificare se per i medicinali a base di Micofenolato sodico - Clopidogrel Idrogeno Solfato - Nicorandil - Propanteline Bromide - Temozolomide - Imatinib mesilato - Estradiolo emiidrato - Dutasteride, autorizzati per il mercato italiano, risulti come eventuale fornitore di prodotto base/intermedio/principio attivo l'Officina farmaceutica: RPG LIFE SCIENCES LIMITED (India);
- Avviso di attenzione di EDQM: sospensione CEP: Teofillina / Teofillina – Etilendiammina Anidra / Caffaina. AIFA comunica che, a seguito del rifiuto da parte del sito di ricevere l'ispezione da parte degli ispettori EDQM nell'ambito del calendario ispettivo programmato, lo stesso sito può ritenersi non "in conformità" con le Norme di Buona Fabbricazione. AIFA chiede pertanto alle Aziende di verificare se per i medicinali a base di Teofillina (R1-CEP2004-139-Rev00), Teofillina – Etilendiammina Anidra (R1-CEP2004-140-Rev00) e Caffaina (R1-CEP2000-366-Rev01), autorizzati per il mercato italiano, risulti come

eventuale fornitore di prodotto base/intermedio/principio attivo l'Officina Farmaceutica: JILIN SHULAN SYNTHETIC PHARMACEUTICAL CO. LTD – No. 2066, People's Main Road Shulan City-132600, Jilin Province – CINA. In caso di riscontro positivo l'azienda dovrà darne immediata comunicazione all'Ufficio Valutazione & Autorizzazione e indicare l'eventuale presenza di un sito di produzione di prodotto base/intermedio/principio attivo, alternativo a quello oggetto della sospensione;

- Avviso di attenzione di EDQM: sospensione R0-CEP 2007-245-Rev 01/Trimetazidina Dicloridrato (22/02/2012). AIFA comunica, che a seguito di una ispezione effettuata, presso il sito indiano ANEK PRAYOG VT LTD, nell'ambito del programma di ispezioni dell'EDQM, lo stesso è risultato non "in conformità" con le Norme di Buona Fabbricazione. Viene pertanto richiesto alle Imprese di verificare, con urgenza, se per i medicinali a base di TRIMETAZIDINA DICLORIDRATO, autorizzati per il mercato italiano, risulti come eventuale fornitore di prodotto base/intermedio/principio attivo l'Officina farmaceutica: ANEK PRAYOG PVT LTD 57/2 M.I.D.C., Industrial Area Dhatav, Raigard District India-402 116 Roha Maharashtra;
- Avviso di attenzione di EDQM: sospensione R0-CEP 2009-267-Rev 00/Eritromicina (22/02/2012). AIFA comunica, che a seguito di un'ispezione effettuata, presso il sito indiano MEHTA API PVT LTD, nell'ambito del programma di ispezioni dell'EDQM, lo stesso è risultato non "in conformità" con le Norme di Buona Fabbricazione. Si chiede pertanto alle Imprese di verificare, con urgenza, se per i medicinali a base di ERITROMICINA, autorizzati per il mercato italiano, risulti come eventuale fornitore di prodotto base/intermedio/principio attivo l'Officina farmaceutica: MEHTA API PVT. LTD. Behind Remi Group, Near Plot No. N-211 Village Kumbhavli, Adjacent to M.I.D.C. Area Boisa, Taluka Palgar, District Thane India-401 506 Boisar, Maharashtra;
- Avviso di attenzione di EDQM – Officina: Henan Dongtai Pharmaceutical Co. Ltd. – Cina. Si comunica, che a seguito dell'ispezione condotta da parte dell'Agenzia dei medicinali danese presso il sito cinese in oggetto, lo stesso è risultato non "in conformità" con le Norme di Buona Fabbricazione. Si chiede pertanto alle Aziende di verificare, con urgenza, se per i medicinali a base di Diclofenac Sodico autorizzati per il mercato italiano, risulti come eventuale fornitore di prodotto base/intermedio/principio attivo l'Officina Farmaceutica: HENAN DONGTAI PHARMACEUTICAL CO. LTD. East Changhong Road, Tangyn, Anyang District, Henan Province, 456150, CINA;
- Avviso di attenzione di EDQM – Officina: Amoli Organics Pvt. Ltd. – India. Si comunica, che a seguito dell'ispezione condotta da parte dell'Agenzia dei medicinali portoghese presso il sito indiano in oggetto, lo stesso è risultato non "in conformità" con le Norme di Buona Fabbricazione. Si chiede pertanto alle Aziende di verificare, con urgenza, se per i medicinali a base di OXACARBAZEPINA e/o ATORVASTATINA CALCICA autorizzati per il mercato italiano, risulti come eventuale fornitore di prodotto base/intermedio/principio attivo l'Officina Farmaceutica: AMOLI ORGANICS Pvt. Ltd. Plot No. 422, ECP Canal Road, Village Luna, Tal. Padra, Vadodara, Gujarat State, Pin Code 391440, INDIA;
- Avviso di attenzione di EDQM – Officina: Aarti Drugs Limited – India. Si comunica, che a seguito dell'ispezione condotta da parte dell'Agenzia dei medicinali ungherese presso il sito indiano in oggetto, lo stesso è risultato non "in conformità" con le Norme di Buona Fabbricazione e pertanto l'EDQM ha preso la decisione di sospendere i seguenti certificati:

R1-CEP 2000-055-Rev 01/DICLOFENAC SODICO e R0-CEP 2005-072-Rev 00/METFORMINA CLORIDRATO. Si chiede pertanto alle Aziende di verificare, con urgenza, se per i medicinali a base di Diclofenac Sodico e Metformina Cloridrato autorizzati per il mercato italiano, risulti come eventuale fornitore di prodotto base/intermedio/principio attivo l'Officina Farmaceutica: AARTI DRUGS LIMITED, Plot No. G-60, M.I.D.C. Tarapur, Tal. Palghar, District Thane, Maharashtra, India-401 506, INDIA.

Notizie stampa

Tra le recenti notizie:

- 18 luglio 2012. Aurobindo (India), produttore di principi attivi farmaceutici, chiuderà i suoi impianti (Unità IX e Unità I), a seguito di accuse di infrazioni ambientali;
- 18 luglio 2012. Aurobindo (India) ha ricevuto da FDA una "warning letter" (lettera di diffida) per due dei suoi impianti per non conformità alle GMP (norme di buona fabbricazione);
- 28 marzo 2012. "Nei primi sei mesi del 2011 controlli su campioni di farmaci hanno rilevato 1.420 prodotti di scarsa qualità in India";
- 21 marzo 2012. "I produttori indiani di principi attivi farmaceutici sono al primo posto nella lista delle imprese che hanno avuto, nei primi mesi del 2012, la sospensione del Certificato di conformità alla Farmacopea europea;
- 31 maggio 2011. " Le autorità cinesi hanno arrestato centinaia di persone accusate di produrre e vendere medicinali contraffatti nella regione dello Zhejiang".

ALLEGATO 2

Più specificamente il testo legislativo riporta:

all'articolo 46, la lettera f) è sostituita dalle seguenti:

«f) conformarsi ai principi e agli orientamenti sulle buone prassi di fabbricazione per i medicinali e utilizzare solo sostanze attive fabbricate secondo le buone prassi di fabbricazione per le sostanze attive e distribuite secondo le buone prassi di distribuzione per le sostanze attive. A tal fine, **il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione verifica che il fabbricante e i distributori di sostanze attive si attengano alle buone prassi di fabbricazione** e alle buone prassi di distribuzione effettuando verifiche presso i siti di fabbricazione e di distribuzione del fabbricante e dei distributori di sostanze attive. Il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione verifica tale conformità direttamente oppure, fatta salva la sua responsabilità quale prevista dalla presente direttiva, tramite un soggetto che agisca per suo conto in base a un contratto.

La Direttiva 2011/62/UE stabilisce inoltre che le sostanze attive possono essere importate solo se soddisfano le seguenti condizioni:

all'articolo 46 ter, paragrafo 2, si ha:

a) le sostanze attive sono state fabbricate secondo standard di buone prassi di fabbricazione almeno equivalenti a quelli stabiliti dall'Unione ai sensi dell'articolo 47, terzo comma; e

b) **le sostanze attive sono accompagnate da una conferma scritta da parte dell'autorità competente del paese terzo esportatore** attestante che:

i) gli standard di buone prassi di fabbricazione applicabili all'impianto che fabbrica la sostanza attiva esportata sono almeno equivalenti a quelli stabiliti dall'Unione ai sensi dell'articolo 47, terzo comma;

ii) l'impianto di fabbricazione interessato è soggetto a controlli periodici, rigorosi e trasparenti e a un'applicazione efficace delle buone prassi di fabbricazione, comprese ispezioni ripetute e senza preavviso, tali da assicurare una tutela della salute pubblica almeno equivalente a quella prevista nell'Unione; e

iii) in caso di constatazione di non conformità, le relative informazioni sono trasmesse tempestivamente dal paese terzo esportatore all'Unione.

La Direttiva stabilisce che le prescrizioni del citato *paragrafo 2, lettera b* non si applicano se il Paese terzo, a seguito di una richiesta specifica, è inserito in un elenco di paesi che assicurano un livello di tutela della salute pubblica equivalente a quello dell'Unione europea (Articolo 111 ter).

L'articolo 46 ter al paragrafo 4 stabilisce che si può derogare da quanto previsto *art. 46 ter, paragrafo 2, lettera b*, nel seguente caso:

4. Eccezionalmente e ove necessario per assicurare la disponibilità di medicinali, **qualora un impianto di fabbricazione di una sostanza attiva destinata all'esportazione sia stato ispezionato da uno Stato membro e sia risultato conforme ai principi e agli orientamenti sulle buone prassi di fabbricazione** di cui all'articolo 47, terzo comma, qualsiasi Stato membro può derogare alle prescrizioni di cui al paragrafo 2, lettera b), del presente articolo per un periodo non superiore alla validità del certificato di buone prassi di fabbricazione. Gli Stati membri che si avvalgono della possibilità di tale deroga lo comunicano alla Commissione.

ALLEGATO 3

Collaborazioni ispettive tra Agenzie regolatorie:

- *il programma durato due anni (2008-2010)*, che, oltre all'EMA (Agenzia europea dei Farmaci) ha visto la partecipazione di cinque Paesi europei (Francia, Germania, Irlanda, Italia, Gran Bretagna), l'EDQM (Organismo europeo per la qualità dei farmaci), l'FDA (Agenzia americana per il controllo dei farmaci e alimenti) e il TGA (Agenzia del Farmaco australiana). Il programma di ispezioni per la verifica delle Norme di Buona Fabbricazione si proponeva di condurre le ispezioni presso siti produttivi di principi attivi farmaceutici situati al di fuori dei paesi partecipanti. L'obiettivo era quello di condividere le informazioni sul piano delle ispezioni, i verbali delle ispezioni e condurre alcune ispezioni congiunte. I partecipanti al programma hanno giudicato positive le esperienze maturate. Il progetto si è svolto dal dicembre 2008 al dicembre 2010. Dal documento "Rapporto finale sul programma di ispezioni pilota internazionali per il controllo dei principi attivi farmaceutici" del 16 giugno 2011 risulta che i siti ispezionati dalle autorità sono stati 1110. Al netto dei siti ispezionati da due o tre autorità (ossia ispezioni multiple) si ha che i siti interessati da ispezione e inseriti in una Lista di Riferimento sono stati 642. Le informazioni sulle ispezioni europee inserite nella Lista sono state fornite da: EMA (119), EDQM (202), Germania (104), Gran Bretagna (53), Francia (44), Italia (11), Irlanda (5);
- il proseguimento della collaborazione tra agenzie confermata dalla notizia di un "Programma di ispezioni congiunte EMA/FDA da avviare a gennaio 2012" per dar seguito al citato progetto pilota concluso nel dicembre 2010. Al nuovo progetto non partecipa l'autorità australiana TGA e quindi il programma di ispezioni sarà predisposto da EMA e FDA. Mentre le attività ispettive a cadenza programmata si avvantaggeranno da questa collaborazione, nulla cambierà per le ispezioni preventive. Una revisione della collaborazione è prevista al terzo anno dall'inizio del programma.