

EVOLUZIONE DELLA STRATEGIA EUROPEA PER COMBATTERE LA DIFFUSIONE DEI MEDICINALI FALSIFICATI

Introduzione	3
Il Processo Decisionale	8
Sviluppo Temporale.....	11
1. Consultazione Pubblica	14
2. Analisi dell’Impatto	15
3. Modifiche.....	17
4. Coerenza con le Politiche Comunitarie	18
Misure Centrali.....	19
Tamper Evident.....	20
Identificatore Univoco.....	26
Il codice Data Matrix.....	28
I vantaggi del sistema Data Matrix.....	30
Radio Frequency IDentification - RFID	31
Vantaggi del sistema RFID	33
Sviluppo negli USA e Europa	34
Il Commercio via Internet.....	38
CONCLUSIONI	40
Bibliografia	42



Medicinale falsificato:

qualsiasi medicinale che comporti una falsa rappresentazione circa:

- a) la sua identità, compresi l'imballaggio e l'etichettatura, la denominazione o la composizione, in relazione a uno qualsiasi dei componenti, compresi gli eccipienti, e il relativo dosaggio;*
- b) la sua origine, compresi il fabbricante, il paese di fabbricazione, il paese di origine e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;*
- c) la sua storia, compresi i registri e i documenti relativi ai canali di distribuzione utilizzati¹.*

¹ DIRECTIVE 2011/62/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 8 June 2011

Introduzione

Negli ultimi anni nell'Unione Europea si è rilevato un aumento di medicinali falsificati sotto il profilo dell'identità e dell'origine. I principi attivi contenuti in questi medicinali falsificati possono essere di qualità inferiore, assenti o presenti in dosaggi sbagliati.

Questi prodotti vengono quindi chiamati "*Falsified medicinal*" o "medicinali falsificati".

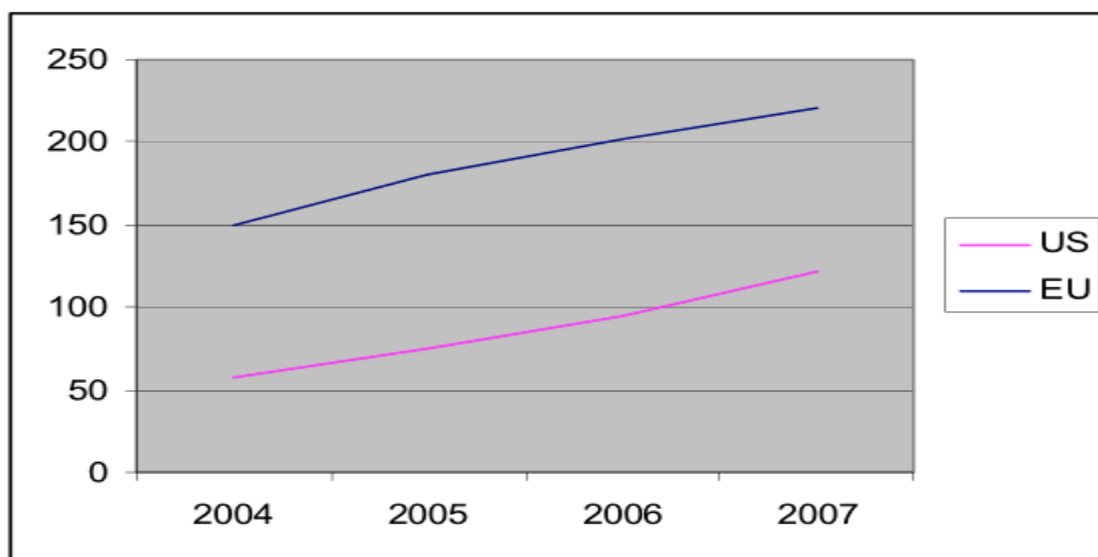
Questo è un grave pericolo per i pazienti dell'Unione Europea e per l'industria europea e l'aumento negli ultimi anni dei sequestri di questi prodotti ne è la conferma.

In particolare il rischio negli ultimi anni è aumentato poiché vengono falsificati anche i farmaci innovativi e salvavita.

Questi farmaci falsificati possono arrivare al paziente anche attraverso la filiera farmaceutica normale nella quale vengono immessi per raggiungere volumi di vendite maggiori.

L'Industria ha stimato che il volume di medicinali falsificati aumenta del 20-100% ogni anno².

Increase of incidences in counterfeits since 2004(EU and U.S.)



La reale entità del fenomeno non è tuttavia completamente conosciuta, ma secondo stime della FDA il 10% dei medicinali venduti ogni anno nel mondo sono falsificati.

² Mike Muller, Director of global anti-counterfeiting operations, Eli Lilly, www.scriptnews.com, 27 June 2008.

L'OMS stima invece che la prevalenza di medicinali falsificati nel mondo varia da meno del 1% nei Paesi industrializzati a più del 10% nei Paesi in via di sviluppo, percentuale quindi che cambia a seconda dell'area geografica.

- Secondo alcuni studi dell'OMS³ un quarto dei farmaci acquistati per strada nei Paesi in via di sviluppo è contraffatto.
- In molte aree dell'Africa sub-sahariana, Sud-est asiatico e dell'America Latina più del 30% dei medicinali è contraffatto.
- Nel mercato illegale in Internet i farmaci sono falsificati nel 50% dei casi. Si stima che il 50% degli antimalarici venduti in Africa sia contraffatto.
- Le statistiche dell'OMS valutano intorno al 40% la contraffazione dei farmaci in Messico.
- Nel 2005 l'OMS riferisce 800 casi documentati di contraffazione nel mondo.
- Nel 2001 le autorità nigeriane valutavano intorno al 50-80% la quantità di farmaci falsi, molti dei quali provenienti da India e Cina.
- L'International Pharmaceutical Manufacturers Group (IPMG) in Indonesia ha stimato che i farmaci falsificati costituiscono il 25% dei 2 miliardi dollari del mercato farmaceutico in Indonesia.
- Un sondaggio casuale dal National Quality Controllo Laboratories (NQCL) e la Farmacia e Veleni Consiglio ha trovato il quasi il 30% dei farmaci in Kenya sono falsificati.

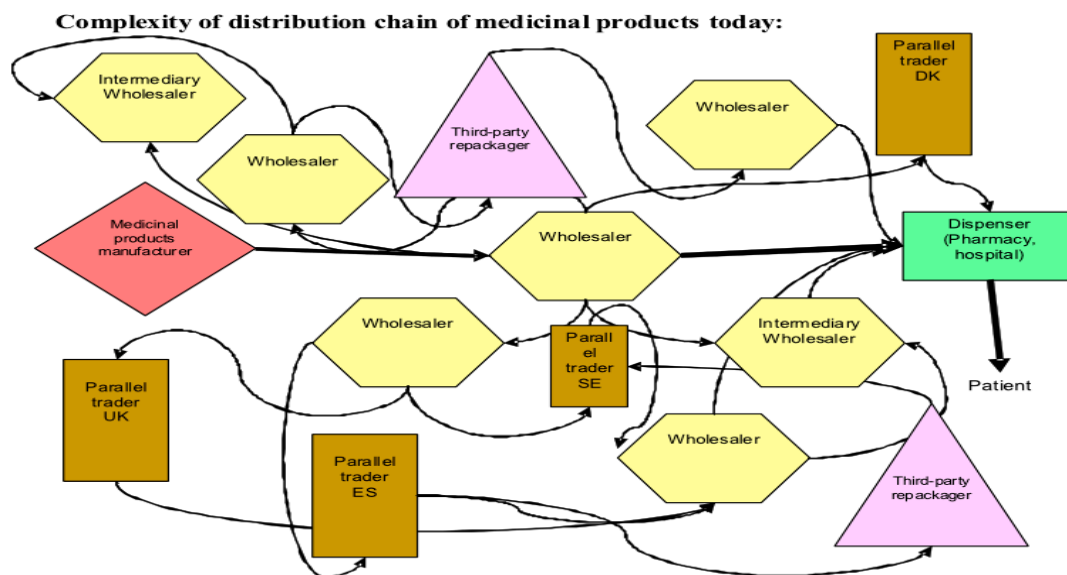
Anche se non si conosce esattamente il numero dei medicinali che sono interessati oggi dal fenomeno o che potranno esserlo in futuro, si profila chiaramente una tendenza che minaccia l'elevato livello di protezione della salute pubblica nell'UE.

³ <http://www.who.int/medicines/services/counterfeit/impact/TheNewEstimatesCounterfeit.pdf>

Le ragioni per cui i medicinali falsificati non vengono scoperti nella filiera farmaceutica legale, pur nella loro molteplicità, sono tuttavia riconducibili ai quattro punti seguenti:

- non è sempre facile distinguere i medicinali falsificati dai quelli originali
- la catena della distribuzione è diventata molto complessa ed è sicura solo se tutti i passaggi della catena sono sicuri;
- manca certezza del diritto in merito alla disciplina applicabile ai prodotti che vengono introdotti nell'UE senza, a quanto pare, essere immessi in commercio
- gli stessi principi attivi farmaceutici (API) utilizzati nel processo di fabbricazione possono essere una contraffazione degli API originali

La catena farmaceutica è complessa e fatta di molti passaggi e molti intermediari.



In generale si può dire che è la filiera farmaceutica è composta da sette livelli.

Al primo livello troviamo i produttori di API, cioè quelli che producono il principio attivo. Questi produttori rivendono il farmaco ad altre aziende che producono il farmaco finale (secondo livello).

I farmaci sono poi consegnati ai grossisti primari (terzo livello) per lo stoccaggio e successivamente vengono mandati ai grossisti secondari (quarto livello), in alcuni casi vengono riconfezionati prima di essere spediti al centro di distribuzione al dettaglio (quinto livello).

Dai centri di distribuzione al dettaglio, i farmaci sono distribuiti ai rivenditori finali, vale a dire una farmacia, una farmacia ospedaliera o una online (sesto livello). Queste farmacie rappresentano il punto di contatto con i consumatori (settimo livello).

Per distribuire i medicinali si seguono le “*Linee guida sulle buone pratiche di distribuzione dei medicinali per uso umano*”.

Il contenuto in materia di buona pratica nella distribuzione dei medicinali per uso umano pubblicato nel 1994 non è più adeguato, ed è stato aggiornato il 7 marzo 2013.

Le nuove linee guida comprendono anche delle norme da seguire in caso di ritrovamento di farmaci falsificati.

“I distributori all'ingrosso devono informare immediatamente le autorità competenti e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali che identifichino come falsificati o sospettino che siano stati falsificati

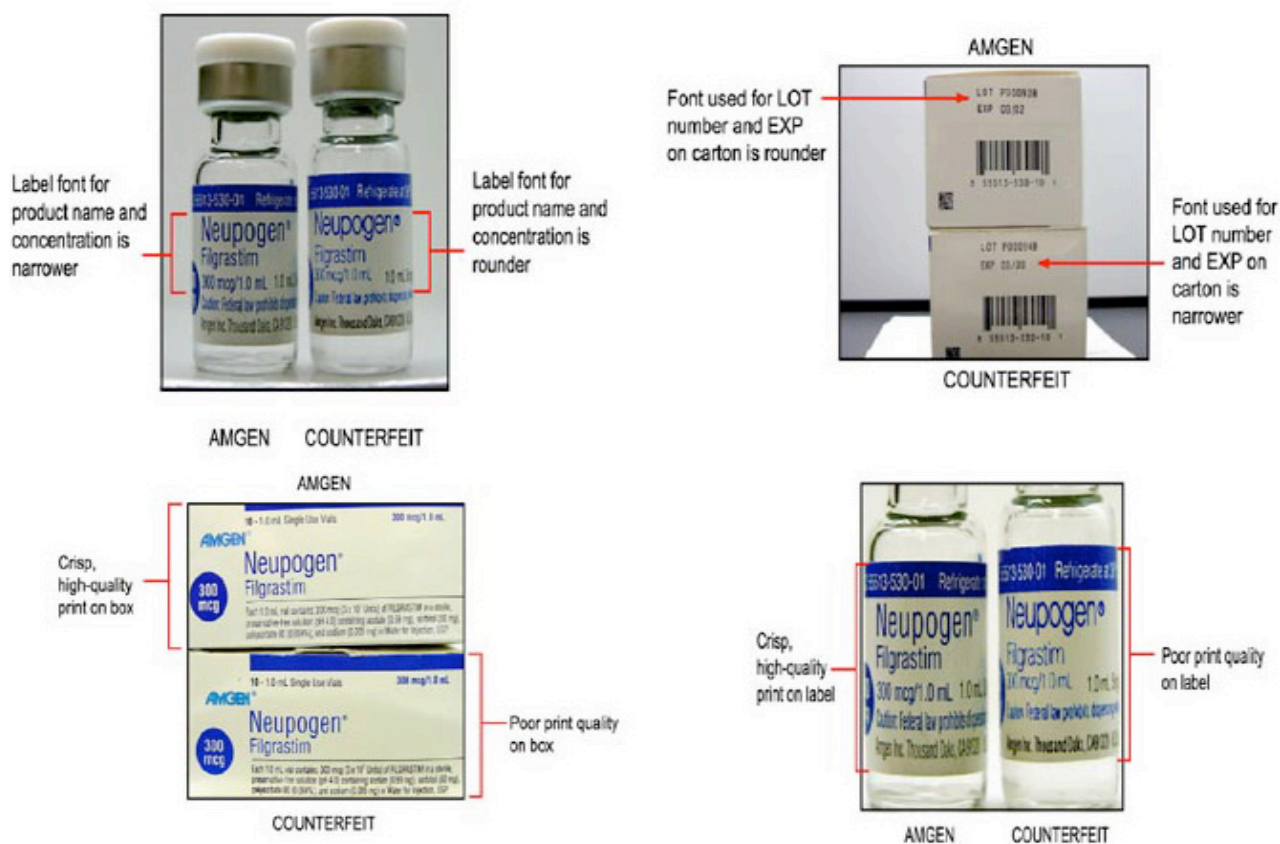
Qualsiasi medicinale falsificato trovato nella catena di approvvigionamento deve essere immediatamente segregato fisicamente e immagazzinato in un luogo apposito lontano da tutti gli altri medicinali. Tutte le attività riguardanti tali prodotti devono essere documentate e le registrazioni conservate”.

Un farmaco può essere contraffatto nel principio attivo, ma anche negli eccipienti o nella confezione.

Non vanno sottovalutati i rischi derivanti da eccipienti non ottimali o da confezionamenti sbagliati poiché possono influire notevolmente sulla stabilità del principio attivo durante la conservazione.

Questa tendenza può produrre conseguenze disastrose per quanto concerne la fiducia della popolazione nell'industria e nei responsabili politici - conseguenze paragonabili alla "crisi degli alimenti e dei mangimi" degli anni '90.

Così il Parlamento europeo ha iniziato a creare una base giuridica per contrastare questo fenomeno nel mercato interno dell'Unione Europea, introducendo quindi migliori caratteristiche di sicurezza, sistemi di controllo e tracciabilità degli imballaggi dei medicinali, armonizzando anche le procedure.



Differenze tra farmaci originali e falsificati

Il Processo Decisionale



L'Unione Europea delibera e decide attraverso un triangolo istituzionale costituito dal Consiglio (che rappresenta i governi nazionali), dal Parlamento europeo (che rappresenta i popoli d'Europa) e dalla Commissione europea (organo indipendente dai governi e garante dell'interesse comune degli Europei).

Il Consiglio dell'Unione europea detto anche Consiglio UE è il principale organo decisionale dell'UE. Ogni Stato membro assume a turno la presidenza del Consiglio per sei mesi.

In questo Consiglio i ministri di tutti i paesi dell'Unione Europea si riuniscono per discutere riguardo a normative e per coordinare le politiche europee.

Esiste un altro Consiglio: il Consiglio Europeo. Questo Consiglio è composto dai vari capi di Stato o di governo dei paesi membri dell'Unione europea; i quali si riuniscono solitamente quattro volte all'anno per discutere le priorità politiche dell'Unione

Il Parlamento Europeo è l'organo eletto che rappresenta tutti i cittadini dei paesi membri dell'Unione. I membri del Parlamento Europeo sono eletti direttamente ogni cinque anni.

Il Parlamento partecipa al processo legislativo, discutendo o approvando le normative europee congiuntamente al Consiglio. Inoltre vigila sulla Commissione Europea, accertandone l'operato.

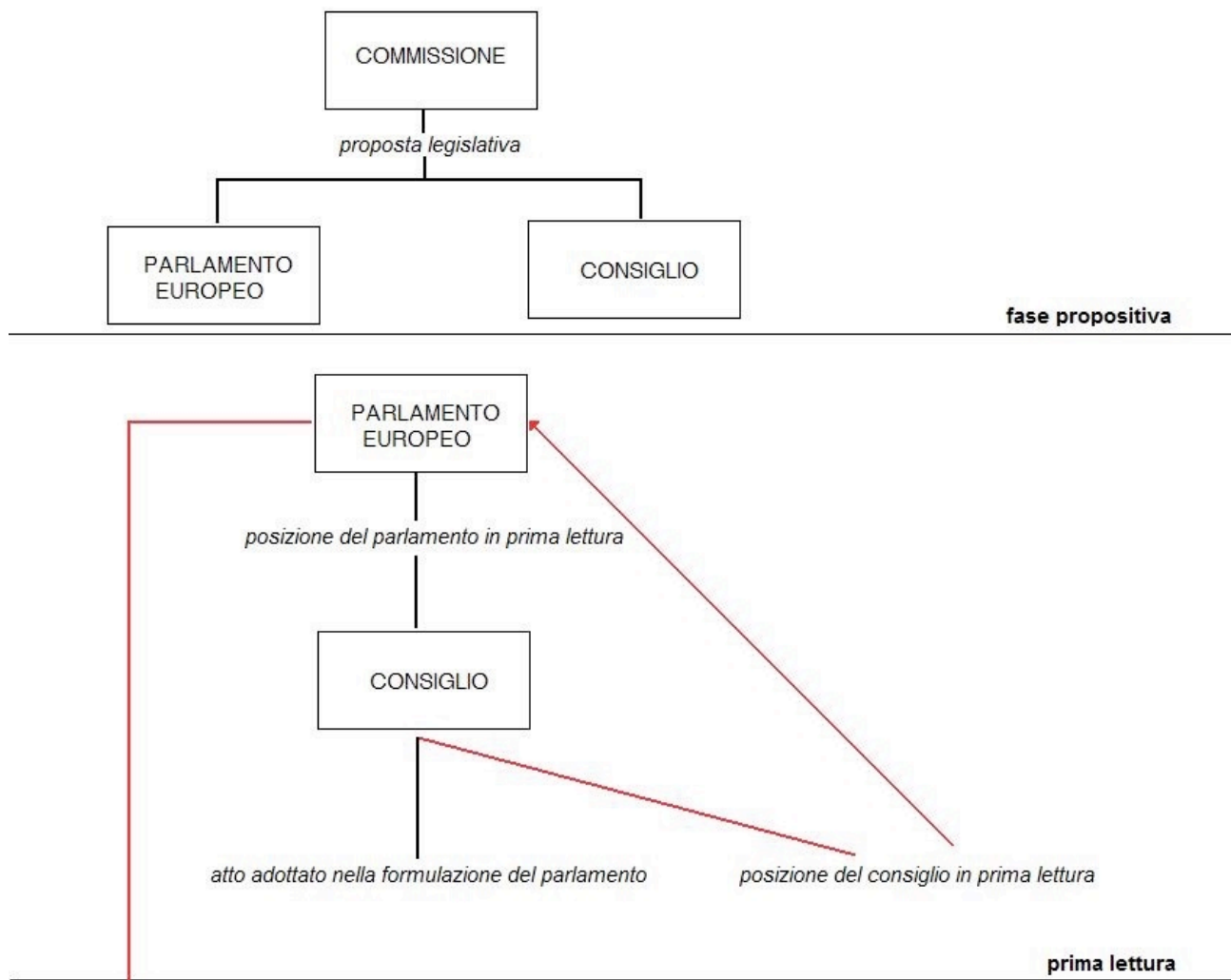
La Commissione Europea costituisce la terza parte del triangolo istituzionale dell'Unione europea. I suoi membri restano in carica per cinque anni e sono nominati di comune accordo dagli Stati membri.

Il compito della Commissione Europea è di rappresentare e tutelare gli interessi dell'Unione Europea, Gestendo il lavoro quotidiano per l'attuazione delle politiche UE e l'assegnazione dei fondi.

La Commissione può servirsi di una struttura amministrativa composta da 36 direzioni generali.

In linea di principio, è la Commissione che propone la legislazione, ma spetta al Consiglio e al Parlamento adottare questa legislazione.

Questa "procedura di codecisione" chiamata oggi "Procedura Legislativa Ordinaria" funziona in modo da coinvolgere tutti le tre istituzioni per eventuali proposte legislative.



Questo schema riporta in parte la procedura legislativa ordinaria di cui all'art. 294 TFUE; che ha sostituito la precedente procedura c.d. co-decisione di cui all' art. 251 del TCE

Esistono anche delle procedure legislative speciali in cui, in determinati casi, degli atti legislativi possono essere adottati dal solo Consiglio (previa consultazione del Parlamento) o, più raramente, dal solo Parlamento (previa consultazione del Consiglio).

GLI ATTI GIURIDICI DELL'UNIONE EUROPEA		
ATTO	DESTINATARI	EFFICACIA
Regolamenti	Tutti gli Stati membri e le persone fisiche e giuridiche	Direttamente applicabili e vincolanti in tutti i loro elementi
Direttive	Tutti o alcuni Stati membri	Vincolanti per quanto riguarda gli obiettivi da raggiungere Direttamente applicabili solo in determinate circostanze
Decisioni	Se non specificato: Stati membri e persone fisiche e giuridiche Tutti o alcuni Stati membri Specifiche persone fisiche o giuridiche	Direttamente applicabili e vincolanti in tutti i loro elementi
Raccomandazioni	Tutti o alcuni Stati membri Altre istituzioni europee Persone fisiche o giuridiche	Non vincolanti
Pareri	Tutti o alcuni Stati membri Altre istituzioni europee Persone fisiche o giuridiche	Non vincolanti

Il Consiglio e il Parlamento possono conferire alla Commissione il potere di adottare atti non legislativi.

Ad esempio, può essere opportuno che la Commissione adegui al progresso scientifico o agli sviluppi del mercato certi elementi non essenziali di una normativa.

Gli "atti delegati" adottati dalla Commissione sono sottoposti al controllo del Parlamento europeo e del Consiglio.

Il Trattato sul Funzionamento dell'Unione europea (TFUE) prevede infatti che le Istituzioni europee possano adottare solo cinque tipi di atti giuridici (contro i quattordici precedentemente contemplati), elencati e descritti all'articolo 288: regolamenti, direttive, decisioni, raccomandazioni e pareri.

Il TFUE prevede, implicitamente, l'esistenza di atti non legislativi, cioè di atti giuridicamente vincolanti (quali regolamenti, direttive, decisioni) adottati con procedura diversa: sono questi gli atti delegati e gli atti di esecuzione.

Ad esempio, gli atti delegati possono precisare determinate caratteristiche tecniche o consistere in un'ulteriore modifica di certi elementi di un atto legislativo.

Il legislatore potrà quindi concentrarsi sull'orientamento politico e gli obiettivi senza inoltrarsi in discussioni eccessivamente tecniche.

L'articolo 290 del trattato sul funzionamento dell'UE precisa che il Consiglio e il Parlamento possono revocare una delega o attribuirle una durata limitata nel tempo.

Nella maggior parte dei casi la Commissione intende consultare esperti delle autorità nazionali di tutti gli Stati.

Se necessario, la Commissione potrà inoltre condurre delle ricerche, analisi, audizioni e consultazioni necessarie, per soddisfare meglio il campo in questione e rispettare le scadenze stabilite.

L'Atto legislativo definisce gli obiettivi, il contenuto, la portata e la durata della delega. Alla Commissione spetta quindi mettere in pratica questi obiettivi attraverso modifiche pratiche che tuttavia non vadano ad alterare l'Atto legislativo.

Sviluppo Temporale

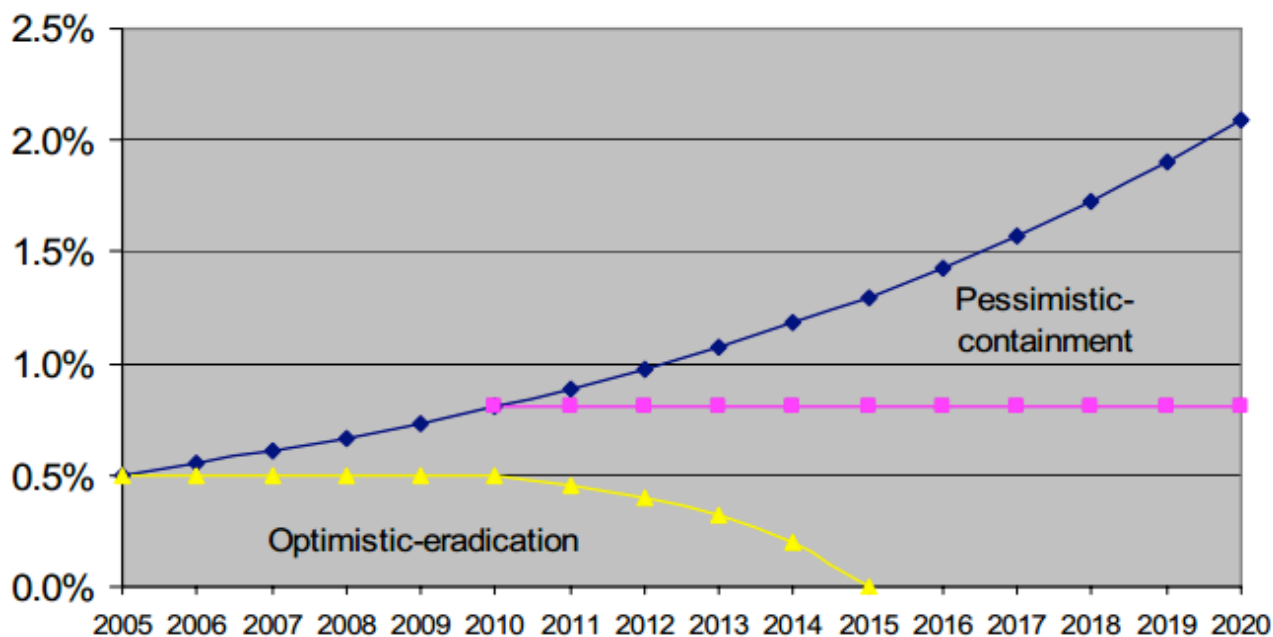
“Per quanto concerne la prevenzione dell'ingresso nella filiera farmaceutica legale di medicinali falsificati sotto i profili dell'identità della storia dell'origine”

Nel 2006, DG Enterprise and Industry (Commissione Europea - Direzione Generale Imprese e Industria) lanciò uno studio per valutare il quadro generale riguardo i farmaci falsificati e quali politiche adottare nella lotta alla contraffazione dei medicinali.

Un consulente esterno, Europe Economics presentò i risultati dello studio alla Commissione Europea.

Lo studio portava anche un rapporto sulle possibili soluzioni al problema : *“Require the possibility to trace each pack and perform authenticity checks. This could be attained by a mass serialisation feature on the outer packaging. Technical details would be further defined in implementing legislation and/or by standardization organisations”*

Market share scenarios: optimistic-eradication and pessimistic-containment



Il 10 dicembre 2008 la Commissione adotta una proposta di modifica della Direttiva 2001/83/EC che fino a quel momento regolava il mercato e il traffico dei farmaci nell’Unione Europea.

Dopo una serie di consultazioni il 27 maggio 2011 il Consiglio Europeo adotta la direttiva volta a prevenire i medicinali falsificati nella filiera farmaceutica legale⁵.

A seguito dell'adozione da parte del Consiglio e del Parlamento europeo il 1 luglio 2011 viene pubblicata la nuova Direttiva nella Gazzetta ufficiale dell'Unione europea.

⁴ http://ec.europa.eu/health/files/counterf_par_trade/counterfeit-study-main-report_en.pdf

⁵ http://europa.eu/rapid/press-release_PRES-11-145_en.htm?locale=en

Gazzetta ufficiale L 174 dell'Unione europea



Edizione
in lingua italiana

Legislazione

54° anno
1° luglio 2011

Sommario

I Atti legislativi

DIRETTIVE

- ★ **Direttiva 2011/62/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'8 giugno 2011, 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 falsificati nella catena di fornitura legale⁽¹⁾ 74**

G.U. 1 Luglio 2011

La nuova normativa diventerà applicabile il 2 gennaio 2013. *“Questa legislazione è il risultato della proposta legislativa che la Commissione ha presentato nel dicembre 2008. La nuova legislazione introduce regole più severe per migliorare la tutela della salute pubblica con nuove misure di pan-europee armonizzate per garantire che i farmaci sono sicuri e che il commercio di medicinali è rigorosamente controllato”*⁶.

La Direttiva 2011/62/UE introduce 'caratteristiche di sicurezza obbligatorie' per consentire, tra l'altro, la verifica dell'autenticità dei medicinali per uso umano ('identificatore univoco').

⁶ http://ec.europa.eu/health/human-use/falsified_medicines/developments/index_en.htm

La direttiva conferisce alla Commissione il potere di adottare gli atti delegati che definiscono i dettagli concernenti tra l'altro l'identificatore univoco.

Dopo 20 giorni la direttiva è entrata in vigore secondo l'Art. 3, ed in seguito la Commissione ha ricevuto i poteri per deliberare gli atti delegati.

Ai sensi dell'articolo 2 (2) (b) della direttiva 2011/62/EU, la data di applicazione dell'atto delegato è di tre anni a decorrere dalla data di pubblicazione.

Per quanto riguarda ad esempio l'Identificatore Univoco la direttiva specifica che gli Stati membri che, al 21 luglio 2011, dispongono di sistemi simili a quelli della direttiva (ad esempio il bollino AIC in Italia) hanno tempo sei anni per conformarsi allo standard europeo.

E' stato calcolato che probabilmente tutto lo sviluppo terminerà nel 2023.

1. Consultazione Pubblica

La Commissione ha tenuto dall'11 marzo 2008 al 9 maggio 2008 una consultazione pubblica sul tema "*Idee chiave per una migliore protezione dei pazienti dal rischio dei medicinali contraffatti*".

Hanno risposto alla consultazione organizzata dalla Commissione 128 parti interessate: 103 contributi sono giunti dall'industria (industria farmaceutica, distributori, fornitori di principi attivi, consulenti), 15 da cittadini, (gruppi di) pazienti ed esponenti del mondo universitario, e 10 da professionisti della sanità, farmacisti e assicuratori in campo sanitario.

In termini di provenienza geografica, dei 128 contributi delle parti interessate 20 sono stati trasmessi da associazioni di portata comunitaria, 30 dall'Italia, 14 dal Regno Unito, 9 dalla Germania, 4 rispettivamente dalla Francia e dalla Svizzera, 3 rispettivamente dalla Polonia, dall'Irlanda e dai Paesi Bassi, 2 rispettivamente da Malta e dalla Danimarca, 1 rispettivamente da Austria, Svezia e Spagna e 18 da paesi terzi non europei, mentre gli altri 13 contributi sono stati presentati da associazioni operanti su scala mondiale oppure non è stato possibile stabilirne la provenienza geografica.

Trenta autorità nazionali e regionali hanno colto l'occasione di questa consultazione delle parti interessate per far conoscere alla Commissione le proprie posizioni sull'argomento.

I partecipanti alla consultazione hanno espresso il loro apprezzamento per l'iniziativa, sottolineando la necessità di un intervento urgente e deciso e ponendo l'accento sulla crescita esponenziale del problema dei medicinali falsificati.

È stata espressa una valutazione positiva dell'impostazione "articolata su più livelli" proposta dalla Commissione, che si fonda sull'individuazione dei diversi punti di ingresso possibili dei medicinali falsificati.

Una sintesi delle risposte è stata pubblicata nel sito web della Commissione⁷.

2. Analisi dell'Impatto

L'Analisi di impatto contribuisce a strutturare la preparazione delle proposte della Commissione esaminando la necessità dell'intervento e le opzioni possibili.

L'obiettivo dell'analisi è di dare un supporto al decisore politico, senza sostituirsi al decisore cui spetta la scelta finale, identificando e confrontando le opzioni per raggiungere determinati obiettivi e valutandone vantaggi, svantaggi e eventuali sinergie.

La Commissione ha effettuato la valutazione dell'impatto economico ed ha pubblicato i risultati in una relazione sulla valutazione dell'impatto.

La relazione individua e valuta quali sono le opzioni strategiche per conseguire l'obiettivo che consiste nell'eliminare, con ogni mezzo praticabile, il rischio di ingresso nella filiera farmaceutica legale dei medicinali falsificati.

Le opzioni strategiche sono state valutate rispetto all'opzione di base del non intervento.

Per questa opzione di base sono stati elaborati vari scenari, i quali descrivono l'evoluzione che interesserà i medicinali falsificati fino al 2020.

Per loro stessa natura questi scenari (e i relativi costi) non rappresentano altro che stime fondate sul migliore utilizzo dei dati disponibili (di per sé limitati); eppure dimostrano che i costi sociali diretti e indiretti del non intervento fino al 2020 potrebbero essere compresi tra i 9,5 e i 116 miliardi di euro a seconda dello scenario.

⁷ http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/counterf_par_trade/counterfeit_key.htm

Fino al 2020 è stato stimato che questi costi sarebbero i seguenti:

- sarebbero compresi tra 6,8 miliardi e 11 miliardi di euro per i fabbricanti e gli importatori di medicinali, a seconda della tecnica di sicurezza scelta.
- I costi per i distributori che rimuovono/sostituiscono le caratteristiche di sicurezza dipenderebbero dalla portata delle loro attività.
- i costi per le farmacie sarebbero pari a circa 157 milioni di euro, a seconda dell'opzione prescelta;
- circa 280 milioni di euro per i distributori all'ingrosso di medicinali;
- circa 403 milioni di euro per i distributori all'ingrosso che svolgono solo attività di esportazione;
- 5 milioni di euro circa per gli altri operatori della catena della distribuzione;
- circa 320 milioni di euro per i fabbricanti di API - costi questi che ricadrebbero principalmente sui fabbricanti dei paesi terzi.

La valutazione dell'impatto analizza infine l'opzione relativa all'introduzione del divieto, a carico dei soggetti economici posti tra il fabbricante iniziale (di norma il titolare del marchio) e l'ultimo anello della catena della distribuzione (di norma il farmacista) o l'utilizzatore finale (medico/paziente), di alterare (mediante rimozione, manomissione o occultamento) le caratteristiche di sicurezza sull'imballaggio.

Queste alterazioni delle caratteristiche di sicurezza rendono più difficile/impossibile scoprire successivamente i medicinali falsificati e ciò accresce il rischio che questi prodotti arrivino al paziente attraverso la filiera farmaceutica legale.

In passato ci sono stati casi di medicinali falsificati che, una volta riconfezionati, non sono stati più scoperti e sono giunti al paziente attraverso la filiera farmaceutica legale.

La relazione sulla valutazione dell'impatto analizza quali sarebbero le conseguenze socioeconomiche di un divieto generale di alterare le caratteristiche di sicurezza apposte sul medicinale ed evidenzia che le conseguenze interesserebbero principalmente il commercio parallelo dei medicinali, in quanto sono gli operatori del commercio parallelo, visto il loro modello di attività, a dover riconfezionare i medicinali, in particolare per ragioni linguistiche nel paese di destinazione.

3. Modifiche

Per far fronte al rischio rappresentato dall'ingresso nella filiera farmaceutica legale di medicinali falsificati, la Commissione ha quindi proposto una serie di modifiche della direttiva 2001/83/CE, tra cui:

- alcuni obblighi a carico di soggetti diversi dai distributori all'ingrosso che intervengono nella catena della distribuzione. Si tratta in genere di brokers che partecipano alle transazioni senza trattare materialmente i prodotti (ad esempio mediante vendite all'asta o l'intermediazione dei prodotti. Vedasi in proposito l'articolo 1, paragrafo 14, della proposta di direttiva modificativa);
- una base giuridica che consenta alla Commissione di rendere obbligatorie alcune caratteristiche di sicurezza specifiche (quali un numero di serie o un sigillo) sull'imballaggio dei medicinali soggetti a prescrizione (articolo 1, paragrafo 8, della proposta di direttiva modificativa);
- il divieto di massima a carico dei soggetti posti tra il fabbricante iniziale e l'ultimo anello della catena della distribuzione (di norma il farmacista) o l'utilizzatore finale (medico/paziente) di alterare (mediante rimozione, manomissione o occultamento con un'altra etichetta) le caratteristiche di sicurezza sull'imballaggio;
- audit obbligatori dei fornitori-distributori all'ingrosso di medicinali per garantire l'affidabilità dei partner commerciali (articolo 1, paragrafo 13, della proposta di direttiva modificativa);
- prescrizioni più rigorose per le importazioni di API (Principi Attivi Farmaceutici) da paesi terzi nel caso in cui non sia stato possibile stabilire che il quadro normativo del paese terzo interessato garantisce, per i prodotti esportati nell'UE, un livello di protezione della salute umana sufficiente (articolo 1, paragrafo 4, della proposta di direttiva modificativa);
- audit dei fabbricanti di API (articolo 1, paragrafo 3, lettera a), della proposta di direttiva modificativa);

- rafforzamento delle norme relative alle ispezioni, compresa una maggiore trasparenza dei risultati delle ispezioni mediante la loro pubblicazione nella base di dati EudraGMP gestita dall'EMA (European Medicines Agency, precedentemente conosciuta come European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - EMEA).

Per quanto concerne l'impatto sugli operatori economici, nella scelta tra le varie opzioni strategiche la Commissione si è adoperata per:

- limitare l'aumento dei costi di adeguamento alle norme (compresi i costi amministrativi) al minimo indispensabile per il conseguimento dell'obiettivo;
- prevedere, dove possibile, una certa flessibilità in modo da consentire l'adeguamento del quadro normativo all'evoluzione del profilo di rischio;
- distribuire la responsabilità tra tutti i soggetti, non attribuendola cioè solo all'industria farmaceutica in quanto tale, ma anche ai grossisti, ai fornitori di API e agli importatori.

La relazione sulla valutazione dell'impatto analizza in modo dettagliato le modifiche proposte e ne esamina anche le ripercussioni socioeconomiche.

4. Coerenza con le Politiche Comunitarie

La proposta rientra nella strategia comunitaria relativa a medicinali sicuri, innovativi e accessibili, presentata dalla Commissione nella comunicazione al Consiglio, al Parlamento europeo e al Comitato economico e sociale europeo: *"Medicinali sicuri, innovativi e accessibili: una nuova visione per il settore farmaceutico"*⁸.

La proposta è coerente anche con l'obiettivo strategico che la Commissione si è data in materia di protezione dei cittadini dalle minacce sanitarie, secondo quanto contemplato dal Libro bianco della Commissione *"Un impegno comune per la salute: Approccio strategico dell'UE per il periodo 2008-2013"*⁹.

⁸ COM(2008).

⁹ COM(2007) 630.

Misure Centrali

La Direttiva 2011/62/UE finale va a stabilire che deve essere garantita al personale che fornisce farmaci al pubblico, la possibilità di verificare l'autenticità del medicinale e di identificare la singola confezione.¹⁰

In particolare l'articolo 54 (o) avrà un grande impatto sulla produzione, confezionamento e distribuzione di prodotti medicinali nell'UE: "per i medicinali ... funzioni di sicurezza che consentono distributori all'ingrosso e alle persone autorizzate o legittimate a fornire medicinali al pubblico a:

- Verificare l'autenticità del medicinale prodotto,
- Identificazione delle singole confezioni, nonché un dispositivo che consente di verificare se l'imballaggio esterno sia stato manomesso¹¹

Questo articolo richiede quindi un imballaggio con funzionalità di autenticazione, di portare singoli numeri per confezione e di essere al riparo da manipolazione.

¹⁰ Art. 54 lit. (o)

¹¹ Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L174/80, 1.7.2011)..

Tamper Evident

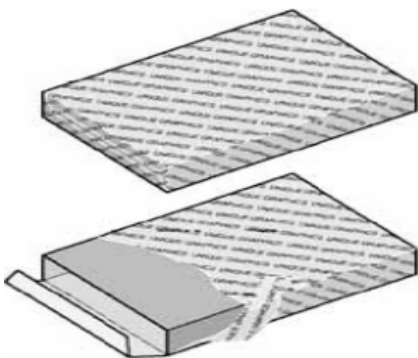


Il Tamper Evident è un sistema di antimanomissione dell’imballaggio o di design che permette di avere una prova visibile dell’apertura della scatola.

Il “Tamper Evident packaging” è quindi un particolare imballaggio che mostra una traccia, o la prova, ad esempio un'etichetta o coperchio strappata, quando un prodotto è stato manomesso o aperto.

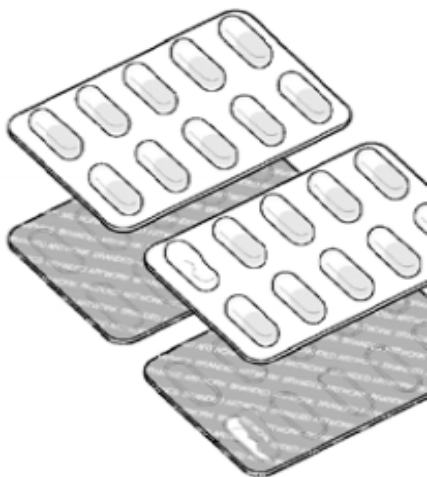
Ci sono varie tipologie di questi imballaggi:

- Film Wrappers



Un film trasparente con un design distintivo avvolge in modo sicuro tutto il prodotto garantendo che il prodotto sia completamente sigillato.

- Blister or Strip Packs



Dosi individuali (per esempio, capsule o compresse) sono sigillate in plastica.

Il vano individuale del blister deve essere strappato o rotto per ottenere l'accesso al prodotto.

I Blister o Strip Packs non possono essere separati o sostituiti senza lasciare tracce visibili.

- Bubble Packs



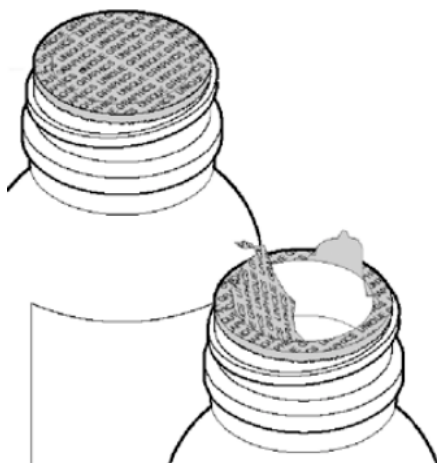
Il prodotto e il contenitore sono sigillati in una bolla di plastica e montato su una scheda informativa.

La plastica e / o carta deve essere strappato o rotto per accedere al prodotto.



Il materiale di supporto non può essere separato dalla bolla o sostituito senza lasciare tracce visibili di entrata.

- Container Mouth Inner Seals



Alla bocca di un recipiente, sotto il tappo viene posizionato un sigillo con un design particolare.

La guarnizione deve essere strappata o rotta per aprire il contenitore.

I sigilli non possono essere rimossi senza mostrare segni evidenti di ingresso.

- Breakable Caps & Tear-away Caps



Il tappo di plastica o di metallo ha una porzione che si stacca in apertura e rimane sul collo del contenitore.

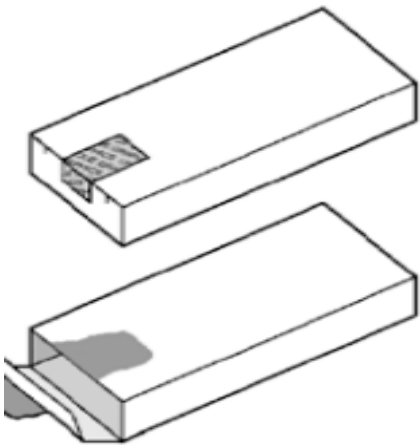
Il tappo non può essere rimosso o riapplicato nel suo stato originale.

- Sealed Two-piece Capsules



Le due parti della capsula sono sigillate in modo tale che le due metà non possono essere separate o riunite senza lasciare tracce visibili.

- Tape Seals



Il sigillo deve essere strappato o rotto per accedere al prodotto.

Quando viene rimosso rimane una traccia del sigillo sulla confezione.

Questi dispositivi sono già utilizzati da molto tempo ma non stanno portando dei buoni risultati in termine di lotta alla contraffazione.

Infatti questi imballaggi svolgono molto bene la parte relativa alla manomissione, ovvero possono garantire l'integrità della confezione, ma possono essere riprodotti fedelmente dai contraffattori.



Imballaggio riprodotto fedelmente (a destra l'originale)

Negli ultimi anni l'etichetta, ovvero quello strumento che identifica e permette la verifica di un pacchetto, è diventato anche il sigillo di sicurezza. Essi possono quindi contenere tamper evidence e sistema di identificazione nello stesso dispositivo.



Esempio di tamper evident e identificatore univoco (in questo caso Data Matrix)

Identificatore Univoco

L'Identificatore Univoco è quel mezzo che permette sia una armonizzazione dei codici tra gli stati membri sia di poter risalire a tutto il percorso di produzione del medicinale, soprattutto la provenienza. Sono stati studiati vari metodi di identificazione, principalmente il sistema che utilizza il codice Data Matrix e il sistema a radiofrequenza RFID.

Nel maggio del 2009 si è svolta una conferenza sul progetto pratico per l'identificazione e il tracciamento dei farmaci in linea con le richieste dell'Unione Europea.

La European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) durante questa conferenza ha sottoposto in esame i due sistemi che avrebbero potuto soddisfare le esigenze della Comunità Europea in materia di tracciabilità farmaceutica, ovvero i sistemi a tecnologia RFID (Radio Frequency Identification o Identificazione a radio frequenza) e il sistema Data Matrix.

EFPIA ha proposto uno standard comune europeo per la serializzazione di massa e di tracciabilità. Questo standard è un codice a barre bidimensionale chiamato Data Matrix, più precisamente il 2D Data Matrix ECC 200.

Data Matrix può contenere le seguenti informazioni: il codice del prodotto (GTIN), il numero di serie (Ser), la data di scadenza, il codice lotto e informazioni aggiuntive.

Questo codice a barre può trasportare una quantità importante di dati su un piccolo spazio, ha un basso costo ed è compatibile con processi già esistenti.

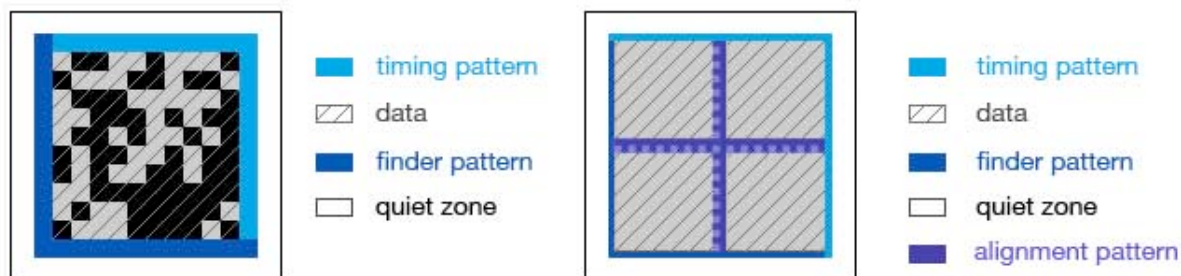
Già nel 2004, la FDA ha proposto di adottare il sistema a Radio Frequenza(RFID), per identificare, controllare e seguire i prodotti farmaceutici.

RFID è una tecnologia che consente una identificazione automatica attraverso l'utilizzo di frequenze radio, che vanno ad interagire con un microchip, chiamato anche tag o transponder.

Questa identificazione viene letta attraverso un dispositivo wireless, e poiché a differenza del data matrix, la lettura avviene anche in maniera non diretta, ha il potenziale per migliorare le operazioni logistiche.

“The model works in practice¹⁴”

Il codice Data Matrix



Il data matrix è un codice a due dimensioni (2D) di forma quadrata oppure rettangolare e si presenta come una matrice di celle bianche e nere.

Ogni cella rappresenta un bit.

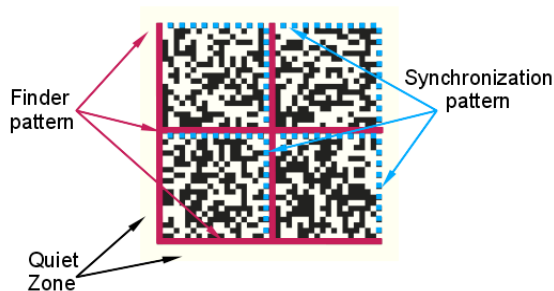
In base alla situazione una cella di colore bianco può rappresentare il bit 0 e una di colore nero il bit 1 (o viceversa).

Le informazioni che possono essere inserite possono essere dati testuali oppure comandi fino a 2.335 caratteri (circa 2 Kbytes) a seconda della dimensione del quadrato.

All'aumentare del numero dei dati, il numero di righe e colonne cresce. Più dati vengono codificati nel simbolo più aumentano le righe e le colonne, un simbolo varia da 10 x 10 fino a 144 x 144 righe per colonne.

E' anche presente un sistema di correzione in caso di errori, che permette la lettura anche su un data matrix parzialmente danneggiato.

Il quadrato del data matrix è formato da due tipi di bordi, quelli *finder pattern* formano la “L” del quadrato mentre gli altri due bordi appaiono quasi tratteggiati per l'alternanza di celle bianche e nere. Questi ultimi costituiscono il *timing pattern*.



Il *finder pattern* permette ai dispositivi di lettura di localizzare e orientare correttamente

¹⁴ EFPIA Product Verification Pilot – Joint Final Report

il data matrix, mentre il *timing pattern* o permette di contare il numero di righe e di colonne.

I vantaggi del sistema Data Matrix


- Data matrix è il più piccolo simbolo per la quantità di una informazione data
- Data matrix è un sistema robusto: the Reed Solomon Error Correction System permette la lettura del codice anche se è stato danneggiato
- Data matrix può essere stampato con le tecnologie che sono già utilizzate nell'industria farmaceutica (Inkjet, laser, Drop on Demand, thermal transfer)
- Data matrix ha un costo competitivo (0.1 a 0.3 centesimi of €)
- Data matrix è obbligatorio in Turchia dal 1/01/09 (serialized), e obbligatorio in Francia dal 1/01/11
- Permette di inserire nel codice anche la data di scadenza.

**Data Matrix – Coding proposal derived from GS1 standards
(EAN 128 syntax with Application Identifiers; Data matrix ECC200)**


Manufacturer Product Code (GTIN/EAN14 or pseudo-GTIN)
Unique Serial Number (randomized)
Expiry Date
Batch Number

14 digits
up to 20 alpha-numeric characters
6 digits (yyymmdd)
up to 20 alpha-numeric characters

Example:

(01) GTIN:	12345678901234	
(21) Serial Number:	1234567890	
(17) Expiry:	080731	
(10) Batch:	A1C2E3G4I5 A1C2E3G4I5	

Evolution of french national code (pseudo-GTIN)
CIP 7: 3597441
CIP 13: 3400935974419
PseudoGTIN pack: 03400935974419



GTIN = codice del prodotto
SER = numero di serie
Expiry = data di scadenza
Batch = lotto

Radio Frequency IDentification – RFID

Il termine **RFID** significa **Identificazione a Radiofrequenza** (in inglese, **Radio Frequency Identification**) e si riferisce ad un insieme di sistemi che permettono di identificare gli oggetti in modo automatico.

Un sistema **RFID** è composto da tre parti:

- Una variabile che contiene un chip, che è attaccato o incorporato in un oggetto fisico per essere identificato, è chiamato “tag”;
- Un lettore e le sue antenne che permettono di interrogare il tag e di rispondere senza il contatto, è chiamato “reader”;
- Un computer dotato di un’applicazione middleware che gestisce la tecnologia **RFID**, filtra i dati, e interagisce con le applicazioni aziendali.

L’antenna del lettore emette segnali a radiofrequenza in un breve intervallo di tempo.

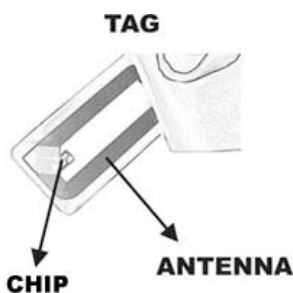
La radiazione **RF** fa due cose:

- Essa fornisce un mezzo di comunicazione con il transponder (tag **RFID**)
- Esso fornisce al tag **RFID** l’energia per comunicare (nel caso di tag **RFID** passivi).

Questa è una parte assolutamente essenziale della tecnologia; le etichette **RFID** non devono necessariamente contenere batterie, e possono quindi rimanere utilizzabili per lunghi periodi di tempo (forse decenni).

Quando un tag **RFID** passa attraverso il campo del lettore, rileva il segnale.

Il tag viene così “svegliato” dal campo generato dal reader e gli risponde “riflettendone”, modulato, il segnale.



Un tag è costituito da un chip e da una piccola antenna assemblati su un supporto di dimensioni ridotte.

Mentre il chip incorpora memorie di diversi tipi e si occupa di gestire tutte le attività del tag, l’antenna permette di comunicare con i reader (o lettori) del sistema **RFID**.

Il tag RFID può essere di due tipi:

- Tag RFID attivi hanno la loro fonte di alimentazione, il vantaggio di questi tag è che il lettore può essere molto lontano e continuare comunque a ricevere il segnale. Hanno una durata di vita limitata, all'incirca dieci anni.
- Tag RFID passivi, non richiedono batterie, possono essere molto più piccoli e hanno una durata di vita praticamente illimitata.

Anche le antenne integrate nei tag possono essere di due tipi: quelle circolari permettono la lettura dei tag in qualunque orientamento nel piano dell'antenna mentre quelle lineari permettono una lettura dei tag migliore a seconda dell'orientamento.



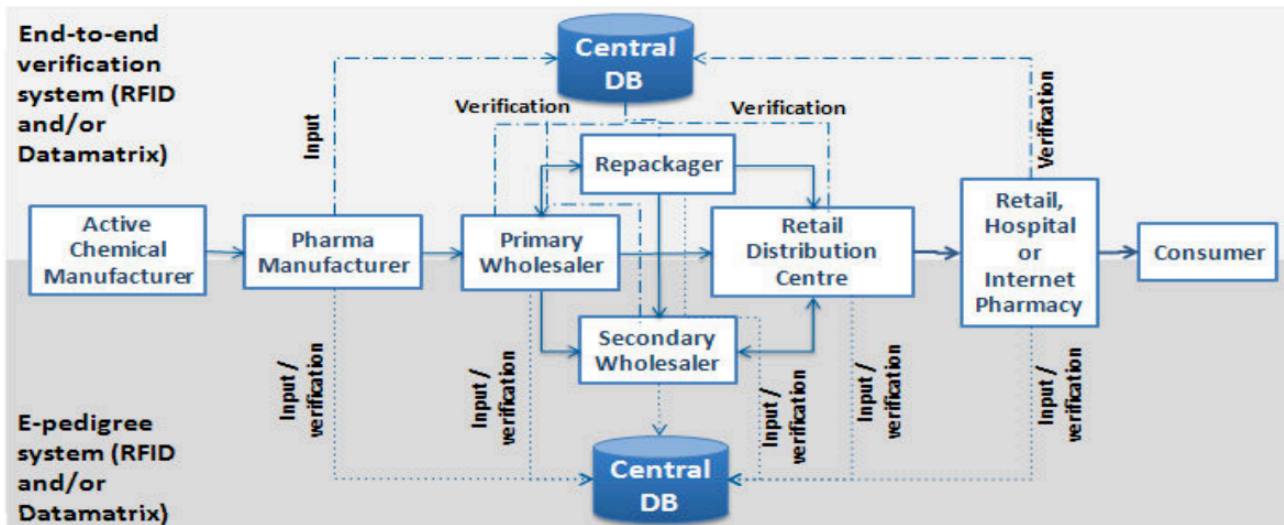
Un esempio di RFID reader gate.

Vantaggi del sistema RFID



- Il tag non deve essere sulla superficie dell'oggetto (e quindi non è soggetto ad usura).
- Il tempo di lettura è in genere meno di 100 millisecondi.
- Un gran numero di tag possono essere letti in una volta, piuttosto che voce per voce.
- Non è richiesto né contatto fisico né “*line of sight*” (linea visiva diretta) tra tag e reader.
- Sono possibili più letture parallele.
- La lettura avviene in modo automatico.
- Le informazioni sui prodotti sono registrabili e modificabili.

Sviluppo negli USA e Europa



Il sistema di verifica chiamato “*end-to-end*”, come proposto dall'EFPIA, consiste nel verificare l'autenticità di farmaci al punto di erogazione, attraverso la lettura del data matrix.

I prodotti farmaceutici vengono serializzati singolarmente e registrati in una banca dati on-line da parte dei produttori.

La farmacia di erogazione si connette al database centrale online, legge il codice e confronta i dati letti con le informazioni registrate dal fabbricante.

In effetti, la farmacia convalida che 1) "il record del prodotto corrisponde ai dati detenuti sul prodotto stesso", 2) "il record del prodotto non è stato precedentemente contrassegnato come dispensato" e 3) "il record di prodotto non contiene eventuali avvisi o avvisi di consulenza"¹⁵.

La FDA come pure i governi della Florida e California hanno inizialmente adottato il sistema di “*e-pedigree*”.

Questa seconda strategia tecnologica consiste nel rilevamento e l'individuazione dei farmaci ad ogni livello della catena farmaceutica.

¹⁵ EFPIA, Towards safer medicines supply, pagina.7

I produttori registrano i prodotti farmaceutici e successivamente tutti i componenti della filiera registrano sia movimenti che le transazioni finanziarie e fisiche dei farmaci ad ogni livello in un database on-line.

La catena di sicurezza dei prodotti farmaceutici è quindi impostata dalla cima della filiera, in ogni suo passaggio.

Qualunque incongruenza nella storia on-line di un particolare farmaco potrebbe indicare che questo prodotto è stato introdotto nella catena illegalmente.

I tag **RFID** possono garantire l'identificazione di massa, perché il tag **RFID** trasmette i dati direttamente anche in assenza di una linea diretta con il lettore.

Questa tecnologia fornisce la capacità di tracciare qualsiasi prodotto farmaceutico in qualsiasi luogo attraverso la catena di approvvigionamento ed ha il potenziale per migliorare le operazioni logistiche.

Infatti, la tecnologia **RFID** è stata intensamente adottata nel settore sanitario per il miglioramento della qualità delle cure e ridurre gli errori medici.

Le nuove tecnologie spesso promettono più di quello che possono offrire e **RFID** non fa eccezione, **RFID** è stato infatti qualificato come "la chiave per automatizzare tutto"¹⁶.

Tuttavia, la tecnologia **RFID** non sembra eclissare la sua tecnologia rivale "vecchia".

Molti enti, agenzie e organizzazioni, sono restie a cambiare tecnologia in quanto la tecnologia del codice a barre è stata onnipresente per diversi decenni, ed il data matrix è una sua evoluzione.

Inoltre a causa di interessi investiti, alcuni soggetti hanno agito autonomamente.

Ad esempio al fine di proteggere il farmaco probabilmente più falsificato al mondo, ovvero il Viagra, la ditta Pfizer aveva deciso di autonomamente di etichettare tutte le confezioni del Viagra con la tecnologia **RFID** per il mercato statunitense.

In Europa, EFPIA ha realizzato autonomamente il progetto pilota per convalidare la funzionalità e le prestazioni di Data Matrix.

¹⁶ R. Want, "RFID: A key to Automating Every Thing" Scientific American

Questi fattori hanno portato a uno sviluppo diverso tra Stati Uniti ed Europa.

Infatti negli Stati Uniti nel 2007 la FDA ha adottato il sistema RFID11 come tecnologia standard¹⁷.

Per implementare questo modello di identificazione le industrie statunitensi hanno ricevuto un prolungamento del tempo a disposizione, essendo state le previsioni della FDA troppo ottimistiche. Negli Stati Uniti RFID è stato accettato e consigliato sia dalla FDA che dalle industrie farmaceutiche US.

Bisogna sottolineare tuttavia che negli Stati Uniti i farmaci non vengono quasi mai dispensati nella loro confezione originale, e quindi i processi di verifica possono avvenire principalmente a livello della catena di approvvigionamento, ovvero prima che i farmaci siano dispensati ai consumatori finali.

La Commissione Europea ha già condotto una consultazione pubblica sulla tecnologia RFID nel 2006 e ha emesso una comunicazione in data 15 marzo 2007, dal titolo "*Un efficace, sicuro, sicuro e "privacy-preserving" approccio alla tecnologia RFID*"¹⁸.

La Commissione e l'industria farmaceutica ritengono che questo la tecnologia abbia un grande potenziale per aumentare la qualità delle cure e la sicurezza del paziente e di migliorare sia la sicurezza ma anche la logistica della catena di approvvigionamento dell'UE.

Tuttavia in Europa la consultazione riguardo l'identificatore univoco nel campo farmaceutico è terminata il 27 Aprile 2012 e la maggior parte delle industrie farmaceutiche ha mostrato una preferenza verso il sistema Data Matrix, poiché presenta costi più contenuti.¹⁹

¹⁷ <http://www.fda.gov/Radiation-EmittingProducts/RadiationSafety/ElectromagneticCompatibilityEMC/ucm116647.htm>

¹⁸ COM(2007) 96 final

¹⁹ http://ec.europa.eu/health/files/falsified_medicines/2012-06_safety-features/assogenerici_en.pdf

In particolare il Ministero Della Salute ha confrontato i due sistemi, evidenziando fattori negativi e positivi.

Ad esempio i vettori linear barcode e 2D-barcode possono essere utilizzati solamente nei processi lenti, cioè in quei processi in cui avviene la manipolazione di una singola confezione (tipicamente in fase di dispensazione), ma non per processi veloci di gestione di più confezioni contemporaneamente (ad esempio nelle macchine ad alta produttività in uso presso la distribuzione intermedia per la composizione automatica degli ordini).

Il vettore a radio-frequency identification (RFID) può rappresentare invece una soluzione adatta per una lettura massiva di più confezioni contemporaneamente e le sperimentazioni eseguite hanno riportato margini di errore contenuti.

Viceversa il sistema RFID, potrebbe non essere la soluzione più idonea alla lettura “singola” della confezione tipica dei processi di dispensazione finale (ad esempio le farmacie) a causa della potenziale interferenza tra scatole vicine.

Il Ministero Della Salute indirizza anche su una ipotetica soluzione al problema, ovvero stampare il bollino data matrix sul lato corto della confezione e lettura automatica attraverso telecamere²⁰.

²⁰ http://ec.europa.eu/health/files/falsified_medicines/2012-06_safety-features/italia_en.pdf

Il Commercio via Internet

Negli ultimi anni è aumentata a livello mondiale la vendita di farmaci falsificati o illegali nei negozi virtuali di Internet. Questi negozi offrono farmaci di dubbia provenienza che attirano tuttavia clienti grazie a una serie di promesse come la riservatezza, il prezzo, la naturalità degli ingredienti e ovviamente senza l'obbligo di prescrizione medica.

La situazione in Italia è complessa poiché mentre in alcuni paesi Europei è consentita la vendita attraverso la rete di farmaci senza prescrizione medica, in Italia questa pratica non è consentita.

Secondo l'ente statunitense LegitScript, il servizio di verifica e controllo delle farmacie on line, l'unico riconosciuto ufficialmente dalle federazioni dei farmacisti, solo l'1% delle 40.000 farmacie censite sarebbe legale, ovvero controllato dalle autorità competenti²¹.

Secondo l'AIFA il 50% dei medicinali acquistati su internet è contraffatto.

Dal 2005 ad oggi i NAS hanno sequestrato 3,6 milioni di farmaci.

La direttiva 2011/62/EU prevede anche la regolarizzazione delle farmacie online, attraverso una serie di misure.

Il sito internet venditore deve esporre un logo riconoscibile in tutta l'Unione, inoltre il logo deve anche identificare lo quale Stato membro di appartenenza.

In aggiunta ogni Stato membro è obbligato a redigere una lista di siti online che sono autorizzati legalmente ad operare online. Questa lista deve permettere di controllare attraverso il logo che il sito sia stato approvato, attraverso link reciproci.

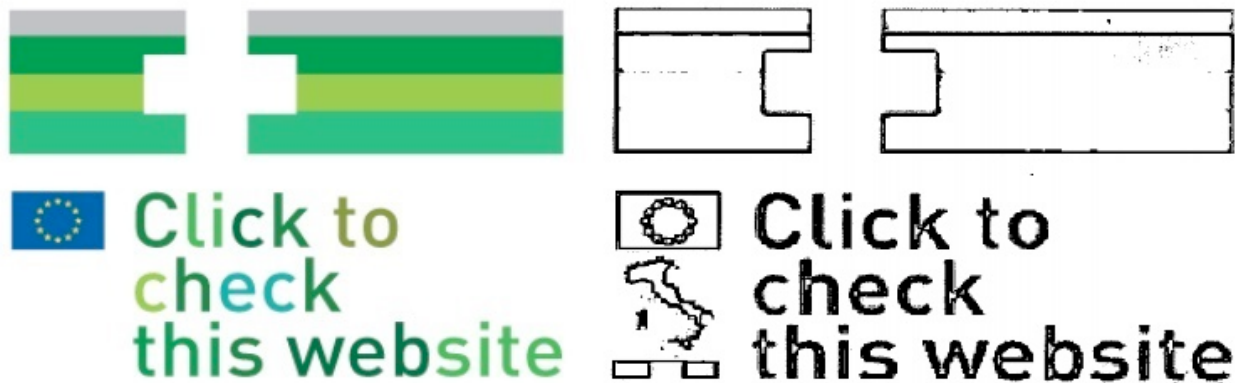
Al momento è stata avviata la consultazione, sul tipo di logo (ne sono stati proposti due) e su come dovrebbe essere strutturato.

²¹ <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/farmaci-contraffatti-aifa-italia-il-fenomeno-%C3%A8-pessoch%C3%A9-inesistente>

La prima opzione grafica per il logo è la seguente²²:



Ecco invece la seconda opzione e la proposta del Ministero della Salute.



Seconda opzione di logo associata con la proposta italiana del Ministero della Salute

²² http://ec.europa.eu/health/files/falsified_medicines/commonlogo_consult.pdf

CONCLUSIONI

L'Articolo 4 della Direttiva 2011/62/EU stabilisce che la Commissione deve eseguire uno studio che valuterà i benefici, i costi e l'economicità per adottare questo atto delegato, e questo studio è l'Impact Assessment (Valutazione di Impatto).

Tuttavia la Valutazione di Impatto non basta a chiarire e a rendere ottimale l'adozione di un atto delegato.

In questi mesi si sta svolgendo una profonda consultazione con le parti interessate, anche se questa non è prevista dal Trattato di Lisbona, ma alla luce delle esperienze acquisite si può prevedere che la Commissione si avvarrà di queste consultazioni in larga misura.

Le consultazioni sono necessarie perché le informazioni e le cifre utilizzate nella Valutazione di Impatto della Direttiva 2011/62/UE possono essere obsolete e necessarie di un aggiornamento.

Questo fatto può portare ad una visione critica sulla lunghezza dell'intervallo tra la preparazione dell'atto legislativo di base e l'adozione del atto delegato.

Al fine di garantire la certezza del diritto per i destinatari della normativa, è necessario definire i dettagli tecnici in atti delegati / atti di esecuzione.

Per compilare il quadro dell'atto legislativo di base, la Commissione ha bisogno del contributo di esperti e parti interessate.

Al fine di garantire la qualità del "input" e del contributo che gli esperti e le parti interessate possono fornire alla Commissione, queste hanno bisogno di raccogliere le proprie informazioni da esperienze di vita reale e di progetti che cercano di "anticipare" l'atto delegato.

La grandezza, la portata e l'impatto di farmaci falsificati richiedono l'elaborazione, l'adozione e l'attuazione di strategie tecnologiche efficaci.

Tuttavia, la nostra comprensione collettiva di queste strategie industriali rimane piuttosto scarsa.

Poiché i farmaci falsificati stanno diventando una preoccupazione internazionale diffusa, è fondamentale comprendere le rispettive posizioni di Europa e Nord America, le due regioni che sono attive nel perseguire una strategia anti-contraffazione.

In primo luogo, il consenso tra gli europei e nord-americani è evidente per molti aspetti fondamentali: a) l'attuale sistema legislativo per la lotta contro attività di contraffazione è piuttosto inadeguato e una legislazione più severa è necessaria, anche con l'impiego di efficaci strategie tecnologiche, b) la serializzazione di massa è indispensabile per una solida infrastruttura di informazioni; c) data matrix rimane una tecnologia ben collaudata a basso costo, mentre **RFID** offre alta tecnologia potenziale.

È quindi necessaria la collaborazione tra tutti gli attori della catena farmaceutica, comprese le associazioni, governi, agenzie e fornitori per affrontare efficacemente il problema dei medicinali falsificati.

Non vi è ancora alcuna prova di una soluzione definitiva, ma la crescente globalizzazione sia delle catene farmaceutiche sia delle attività di contraffazione richiede forse la creazione di un disegno ancora più in grande per un approccio armonizzato, in cooperazione tra Stati Uniti e Unione Europea.

Bibliografia

(FDA), F. a. (s.d.). *Counterfeit Drug Task Report*. Tratto da <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/default.htm>

ASSOGENERICI. (2012, Aprile 27). Tratto da http://ec.europa.eu/health/files/falsified_medicines/2012-06_safety-features/assogenerici_en.pdf

Commission, E. (s.d.). *Falsified medicines - Major developments*.

DAFNE, C. (s.d.). *Distribuzione Aziende Farmaceutiche Network EDI*.

EFPIA. (2009, 5 27). *Project for Coding and Identification of Pharmaceutical Products in Europe - Plans for a pilot trial*.

EFPIA. (s.d.). *Towards safer medicines supply, Business case*. Brussels: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. Brussels.

EUR-LEX. (2011, 6 8). *Directive 2011/62/EU of the European Parliament*.

Henderson. (1995). *Of Life Cycles Real and Imaginary: The Unexpectedly Long Old Age of Optical Lithography*.

Natz, D. A. (2012, 4 20). *Adoption of Directive 2011/62 on falsified medicinal products*.

Observatory, E. P. (2011, 7 1). *Medicinal products for human use: prevention of the entry into the legal supply chain of falsified medicinal products*.

Prelex. (s.d.). *Monitoring of the decision-making process between institutions*.

Salute, M. D. (s.d.). *Tracciabilità del farmaco*.

Taskforce, I. M.-C. (15, 11 2006).

Ulrich-Horn, D. M. (2012). *The EU Directive Against Falsified Medicines and the Role of Security Labels*. University of Vienna.

Ringraziamenti

Desidero innanzitutto ringraziare la professoressa Rampinelli e il professor Cini, relatori di questa tesi, per la grande disponibilità e cortesia dimostratemi, e per tutto l'aiuto fornito durante la stesura, grazie!

Un pensiero ed un ringraziamento MOLTO SPECIALE va alla mia famiglia, mio papà, mia mamma e mia sorella. Hanno saputo aspettare, e tanto, questo giorno, questa tesi. Li ringrazio infinitamente perché non è mai mancato il loro sostegno in (molti) anni di studio, e se sono qua oggi è soprattutto per merito loro. Vi voglio bene.

Ringrazio la mia ragazza Daniela, che mi ha aiutato molto in questi anni. Ci siamo supportati, depressi, abbiamo affrontato molti problemi e abbiamo avuto la forza di superarli. Però alla fine siamo arrivati, insieme!

Voglio ringraziare anche i miei nonni. Perché vorrei chiedere scusa loro per tutte le volte che non ho trovato il tempo per andarli a trovare o starci assieme.

Anche mia nonna Rosa, so che non leggerai queste righe, ma so anche che da lassù sarai orgogliosa di me...

Ringrazio anche i miei zii Gianni e Virginia, che ultimamente hanno “distratto” i miei genitori da questa laurea che sembrava non arrivare mai.

Ringrazio le mie cuginette, Silvia e Giulia che durante questo periodo hanno portato mondo altri miei cuginetti ☺

Un grazie anche a Mattia, tanti anni passati sotto lo stesso tetto, tante discussioni serie e meno serie, risate, scherzi e piccoli fraintendimenti. Ti ringrazio tanto Matti, anche se a PES rimarrò io il Campione!

Un pensiero va anche ai miei amici conosciuti in facoltà, al mio Amico bolognese Vitto, alla Vale che mi ha prestato una infinità di appunti, per non parlare di Zrinka e Ivana le mie amiche croate, Zri hai un cuore d'oro! Grazie di cuore a tutti voi, per le serate, per l'amicizia e per aver reso la mia vita bolognese bellissima da ricordare, grazie! Scusatemi se sono sparito, ma mi dovevo laureare!!!

Un grosso abbraccio e ringraziamento a “Ferro”. Sarebbero troppi gli episodi da ricordare, troppe le scorribande passate insieme e per fortuna solo una multa! Grazie tante Fabio. Grazie anche a Tia, non potevi venire prima a Bologna!?!

Vorrei ringraziare anche Fede, Bomber, Marsi, Giova, Enrico, Corby, Pollo, Mazzo e Lulo un po’ lontani dalla realtà bolognese ma fondamentali per distrarsi quando tornavo a casa, Grazie a tutti voi!

E per finire un ringraziamento speciale anche a Matteo, Gabro, Gianlu, Mati, Carlo&Eli e babbo Davide, ci conosciamo da una vita, lo sapete quanto siete importanti per me, vi ringrazio per essermi stati vicini durante tutto questo viaggio, grazie di cuore a tutti voi!

Grazie a tutti,

Guido