

Rassegna di diritto farmaceutico e della salute

STRATEGIA EUROPEA DI CONTRASTO ALLA DIFFUSIONE DEI MEDICINALI FALSIFICATI

Direttiva 2011/62/EU di modifica
della direttiva 2001/83/CE atti delegati
per le caratteristiche di sicurezza

P. Rampinelli, G. Argenta, M. Cini
Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie
Università di Bologna

ARTICOLI, NOTE E COMMENTI

STRATEGIA EUROPEA DI CONTRASTO ALLA DIFFUSIONE DEI MEDICINALI FALSIFICATI

Direttiva 2011/62/EU di modifica della direttiva 2001/83/CE
atti delegati per le caratteristiche di sicurezza

1. Introduzione: oggetto, delimitazione e premessa dell'indagine

Il presente studio si propone di analizzare alcuni aspetti della lotta alla crescente, allarmante diffusione di medicinali contraffatti svolta dal diritto comunitario, esponendone criticamente gli aspetti apparentemente adeguati rispetto a quelli, altrettanto apparentemente, incerti. L'*anti-counterfeiting legislation on medicinal products*, si estrinseca, come noto, nella Dir. 2011/62/EU che incidendo sulla risalente Dir. 2001/83/CE, vi introduce nuove disposizioni da realizzarsi, nel rispetto della programmazione temporale che vedremo, mediante l'adozione di quella nuova tipologia di fonti comunitarie, introdotta dal Trattato di Lisbona, che sono gli "atti delegati" (1). Ci occuperemo dunque, in più specifico dettaglio, dell'art. 1, par. 11, della più recente Dir. 62/2011 che modifica l'art. 54 della 83/2001 inserendovi la lettera o), e del seguente par. 12 che vi aggiunge l'art. 54-bis di cui, il solo punto 2 risulta di interesse in questo lavoro.

Il Parlamento europeo ha iniziato a creare una dedicata disciplina giuridica volta a contrastare il fenomeno dell'introduzione dei medicinali falsificati nella c.d. *legal supply chain* (2) farmaceutica dell'Unione Europea (d'ora in avanti filiera), al fine di introdurre – in particolare – migliori caratteristiche di sicurezza, sistemi di controllo e tracciabilità degli imballaggi dei medicinali armonizzandone, nel contempo, le distinte procedure nazionali.

1) Disciplinati dall'art. 290 TFUE, gli atti delegati (insieme agli atti di esecuzione) sono volti a migliorare l'efficacia del processo decisionale europeo, semplificandone la procedura attuativo-esecutiva di rango normativo. Si ammette infatti al Legislatore, loro tramite, di delegare alla Commissione il potere di adottare gli atti che modificano gli elementi non essenziali di un previgente atto legislativo, senza con ciò alterare il principio della gerarchia delle fonti del diritto. Gli atti delegati possono pertanto, ad es., precisare determinate caratteristiche tecniche o consistere in un'ulteriore modifica di elementi sì puntuali, ma sprovvisti di una sostanziale valenza politica, di un atto avente grado legislativo. Il Legislatore potrà quindi concentrarsi sull'orientamento od indirizzo politico senza inoltrarsi in discussioni prettamente tecniche, concretando un processo – per quanto qui conta ricordare – non dissimile da quello conosciuto anche dall'ordinamento italiano con l'istituto dei decreti legislativi (art. 76 Cost.). – A. Tizzano: "Codice dell'Unione Europea" – quinta edizione 2012 – Cedam.

2) *Legal Supply Chain* – La filiera farmaceutica è evidentemente complessa e notoriamente resa da numerosi passaggi o fasi e intermediari; basti qui ricordarla di norma composta da sette livelli: al primo troviamo i produttori di API, ovvero coloro che producono il principio attivo e lo vendono alle 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), salvo essere in alcuni casi riconfezionati prima di essere spediti al centro di distribuzione al dettaglio (quinto livello). Da questi ultimi i farmaci sono distribuiti ai rivenditori finali, vale a dire una farmacia, una farmacia ospedaliera o una farmacia online (sesto livello), le quali rappresentano il punto di contatto con i consumatori (settimo livello). Può qui ricordarsi che per distribuire i medicinali vanno osservate le "Linee guida sulle buone pratiche di distribuzione dei medicinali per uso umano" nel testo il 7 marzo 2013. Tali linee guida conoscono il caso del ritrovamento di farmaci falsificati, disponendo che "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".

Prima di addentrarci nel suo commento è utile rapidamente riepilogare la questione che ha motivato l'introduzione della Dir. 2011/62 nell'ordinamento e che ne costituisce la fondante ragion d'essere.

È stato dimostrato che i principi attivi contenuti nei medicinali falsificati possono essere di qualità inferiore, assenti o presenti in dosaggi sbagliati. L'aumento negli ultimi anni di episodi di sequestro è la conferma del pericolo imminente sia per i pazienti che per le industrie farmaceutiche dell'Unione Europea. Il rischio negli ultimi anni è aumentato poiché vengono falsificati anche medicinali innovativi e salvavita che possono arrivare al paziente attraverso la filiera legale nella quale vengono immessi per raggiungere volumi di vendite maggiori.

Un farmaco può essere contraffatto riguardo il principio attivo, gli eccipienti o la confezione. Non vanno sottovalutati anche i rischi derivanti da eccipienti non ottimali o da confezionamenti sbagliati poiché possono influire decisamente sulla stabilità del principio attivo durante la conservazione.

Anche se non si conosce esattamente il numero dei medicinali che oggi sono interessati dal fenomeno o che potrebbero esserlo in futuro, si profila chiaramente una tendenza che minaccia l'elevato livello di protezione della salute pubblica nella EU. Le ragioni per cui i medicinali falsificati non vengono scoperti nella filiera farmaceutica legale, sono riconducibili ai quattro punti che seguono:

- non è sempre facile distinguere i medicinali falsificati dai medicinali originali,
- la catena della distribuzione è diventata molto complessa ed è affidabile solo se tutti i passaggi della catena sono controllati;
- manca certezza del diritto in merito alla disciplina applicabile ai prodotti che vengono introdotti nell'EU;
- gli stessi principi attivi farmaceutici (API – *Active pharmaceutical ingredient*) utilizzati nel processo di fabbricazione possono essere una contraffazione degli API originali.

Già nel 2006, la DG *Enterprise and Industry* (3) presentò uno studio per valutare, nel complesso dei suaccennati elementi, il quadro della situazione e la proposta delle linee politico-amministrative volte a contrastarla. In quello stesso periodo, ma qui da parte di un consulente esterno, venne presentato un non meno allarmato, autorevole rapporto, anch'esso accompagnato da una sezione recante le possibili soluzioni al problema: si tratta del "*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 organizations*", eseguito da Europe Economics (4). A partire dal 2007 la Commissione ha in effetti condotto dedicati studi riguardo l'impatto socio-economico negativo (in termini di costi e di salute) causato dall'entrata di medicinali contraffatti nella filiera legale. L'*Impact Assessment SEC(2008) 2674 (Staff Working Document) – Allegato 6* – è in effetti fra i documenti che hanno accompagnato la proposta di quella che sarebbe divenuta la Dir. 2011/62. In tale *Assesment* si dichiara che non è possibile quantificare il numero di medicinali contraffatti che correntemente entrano nella filiera farmaceutica legale comunitaria, e che si possono pertanto, sul punto, avanzare solo delle stime essenzialmente basate su estrapolazioni di dati nazionali. Analizzando i dati nazionali degli Stati Membri, riguardo il ritrovamento di medicinali falsificati e considerando che questi dati coprivano il 30% di tutti i ritrovamenti di confezioni contraffatte, si sostenne che, sempre nel 2007, erano illegalmente entrati in circolazione entro

3) La Direzione generale "Imprese e Industria" della Commissione.

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

la filiera legale europea, circa 1.5 milioni di confezioni di medicinali falsificati (a_{2007}), vale a dire lo 0,005 % (cioè 1 su 20.000) di tutti i medicinali prodotti.

Sulla base di questi dati, sono quindi state sviluppate, guardando sino al 2020, tre distinte linee di previsione: "ottimista", "realista", "pessimista" (5).

La Commissione riporta inoltre, nell'Allegato 7 dell'*Impact Assessment* cit., una stima dei costi diretti/indiretti imputabili all'introduzione di medicinali falsificati nella filiera legale, mentre sulla base delle stime contenute nell'Allegato 6 vengono apprezzati i costi associati all'ipotesi della non-azione (6).

Tra i costi diretti rientrano quelli per il ricovero (come conseguenza del trattamento con medicinali falsificati) che, nell'Unione Europea, ammontano in media a 480.00 euro al giorno.

• Il nesso di causalità tra farmaci contraffatti e ricovero ospedaliero è in gran parte inesplorato. Tuttavia, si è evidenziato che i falsari si rivolgono sempre più a medicinali salvavita, cioè a farmaci che vengono somministrati proprio per evitare l'ospedalizzazione. Esempi del passato includono farmaci per il trattamento di:

- Prevenzione della trombosi;
- Infarti e ictus;
- Influenza;
- Cancro alla prostata.

Nella valutazione d'impatto si stima che il 5% delle confezioni contraffatte entrate nella filiera farmaceutica legale prolunghino l'ospedalizzazione in media di 5 giorni. Ciò significa che la proiezione dei costi della non-azione fino al 2020, per quanto riguarda l'ospedalizzazione evitabile, può essere stimata tra 1,8 miliardi di euro e 22 miliardi di euro.

Sono stati considerati anche i costi rilevabili in ambiente ambulatoriale laddove vengono trattati i danni causati da assunzione di medicinali contraffatti come pure i costi

5) La linea di previsione "ottimista", di non-azione, prevede che il quantitativo di medicinali contraffatti che entrerà nella filiera legale rimarrà sostanzialmente stabile, in considerazione dell'aumento fisiologico dei volumi di mercato. Questa ipotesi, che rileva in valori percentuali la loro diminuzione, immaginava dunque che nei tredici anni compresi fra il 2007 e il 2020 sarebbero stati immessi in quella filiera la, comunque non indifferente, cifra di 19,5 milioni di confezioni di medicinali falsificati.

La linea di previsione "realista" immagina invece si realizzi un loro aumento progressivo nella misura del 10% annuo (i_r), con l'effetto di configurare uno scenario che vedrebbe in circolazione, nel 2020 (a_{2020}), un numero totale di confezioni contraffatte pari a:

$$a_{2020} = \sum_{k=0}^{n-1} a_{2007} (1 + i_r)^k = 42m \text{ packs}$$

un risultato che implicherebbe raggiunta a quel momento una percentuale di materiale falso pari allo 0,01% di quello presente sul mercato.

La previsione "pessimista", basata sulla "non-azione", innalza detto aumento (e sottostante capacità di penetrazione nella filiera legale del mercato comunitario) al 30% all'anno (i_p), sviluppando uno scenario, sempre per il 2020 (a_{2020}), pari di conseguenza a:

$$a_{2020} = \sum_{k=0}^{n-1} a_{2007} (1 + i_p)^k = 192m \text{ packs}$$

che a sua volta implicherebbe raggiunta (nel non troppo lontano 2020) l'ancora più allarmante quota dello 0,05% di tutti i medicinali soggetti a prescrizione distribuiti attraverso la catena di approvvigionamento legale.

6) Anche i costi sono cioè quantificati e valutati alla luce di una previsione "ottimista", "realista" o "pessimista". Va peraltro sottolineato che le opzioni politiche prese in considerazione da quella valutazione d'impatto, e che mirano a raggiungere l'obiettivo di contenere la diffusione di medicinali falsificati, diventerebbero efficaci quando emanate dal Legislatore, recepite dagli Stati membri e quindi applicate dalle autorità competenti nei confronti degli operatori economici coinvolti.

I tempi di realizzazione completa non saranno quindi, in ogni caso, immediati. Ebbene, ipotizzando di partire dall'anno 2011 e guardare fino al 2020, questi costi, in termini socio-economici, sono legati alle seguenti previsioni quantitative:

- ottimista: 15 milioni di confezioni;
- realista: 35 milioni di confezioni;
- pessimista: 183 milioni di confezioni.

causati da medicinali regolarmente prescritti dal medico generico, che qualora contraffatti, risultano essere non efficaci o tossici.

La media prescrittiva in tutta l'Unione Europea è di 31.00 euro e si può presumere che il 20% di tutte le confezioni di medicinali contraffatte, entrate nella filiera farmaceutica legale richiedano tre trattamenti ambulatoriali aggiuntivi presso il medico generico di 20 minuti ciascuno. Ciò significa che la proiezione fino al 2020 dei costi di non-azione per quanto riguarda le cure richieste al medico generico – evitabili – può essere compresa tra 93 milioni di euro e 1,1 miliardi di euro.

Si è tentato anche di valutare i costi indiretti. Per valutare i costi indiretti cioè la quantificazione e la monetizzazione del danno sulla salute umana causato dal medicinale falsificato, si sarebbero potuti utilizzare i concetti di QALY (7) e di DALY (8).

2. Direttiva 2011/62/EU

Il contenuto della direttiva si può riassumere nel seguente elenco di provvedimenti:

- ampio pacchetto di misure per garantire GMP e GDP;
- trasparenza della catena di distribuzione (*end to end control*);
- rafforzamento dei controlli e delle verifiche, soprattutto nei Paesi Terzi (API-GMP);
- caratteristiche di sicurezza probabilmente 2D *barcode* (obbligatorio per i medicinali con ricetta – ma solo per quelli che saranno classificati a rischio – per OTC in casi eccezionali – argomento in corso di discussione –);
- nessun divieto assoluto di riconfezionamento; commercio parallelo possibile;
- le farmacie *on-line* richiedono un logo definito ed una speciale autorizzazione da parte delle autorità competenti;
- sistemi di qualità per gli eccipienti;
- definizioni: è introdotta quella di “*medicinale falsificato*” mentre è esclusa quella di “*errori di fabbricazione non intenzionali*”.

Nella previsione normativa sopradelineata è inserita la definizione di *falsified medicinal product*: 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; o
- c) la sua storia, compresi i registri e i documenti relativi ai canali di distribuzione utilizzati.

La presente definizione non comprende i difetti di qualità non intenzionali e non concerne le violazioni dei diritti di proprietà intellettuale (*This definition does not include unintentional quality defects and is without prejudice to infringements of intellectual property rights*).

7) Il QALY (*Quality-Adjusted Life Years*) è un parametro ampiamente utilizzato per stimare il costo-efficacia degli interventi sanitari, compresi quelli farmacologici. Il QALY misura gli effetti di un medicinale (o di altro intervento sanitario) sulla qualità e sull'aspettativa di vita trascorsa in piena salute. Un QALY pari ad 1, corrisponde all'aspettativa di vita di un anno in condizioni di piena salute *ad esempio*, se l'introduzione di un nuovo trattamento farmacologico permette al malato di sopravvivere in media 6 anni in più, ma gli effetti collaterali sono tali da venir giudicati pari a 0.2 QALY (ad es., per via di dolori gravi o l'insorgenza di altra malattia), l'effetto del trattamento farmacologico sull'aspettativa di vita ponderata per la qualità sarà solo di 1,2 anni.

8) Il DALY è un concetto simile e rappresenta una misura combinata di anni che si sarebbero potuti vivere in buona salute e anni di vita persi a causa di una malattia. Un DALY è pari ad un anno di vita perso per disabilità e/o morte precoce.

Non esistono studi disponibili sulla variazione media dei QALY a causa di farmaci contraffatti. Questa valutazione sarebbe comunque difficile, per la diversa natura dei medicinali interessati. In una recente valutazione d'impatto relativa a prescrizione sbagliate, la Commissione ha stimato una variazione media di QALY, assumendo, per ogni caso il valore di -0,170 QALY e l'ha presa come base di studio per medicinali contraffatti.

È interessante notare che il termine: *falsified medicinal product* identifica qualche cosa di ben diverso dall'*infringements of intellectual property rights* ovvero la violazione di brevetto nel suo pieno significato.

3. Obiettivo dell'indagine

L'indagine è incentrata, come già detto in premessa, sulle disposizioni di cui all'art. 1, §11, Dir. 2011/62/EU – che inserisce la lettera o) nell'art. 54 della Dir. 2001/83/CE – e dell'art. 1 §12 che inserisce, *ex novo*, l'art. 54-bis nella stessa direttiva.

Queste norme dispongono che gli imballaggi esterni dei medicinali (esclusi i radiofarmaci), dovranno recare caratteristiche di sicurezza tali da consentire ai distributori all'ingrosso e ai soggetti autorizzati o legittimati a fornire medicinali al pubblico, di verificarne l'autenticità, identificare le singole confezioni, prevedendo inoltre la presenza, sulla confezione, di un dispositivo che consenta di controllare se l'imballaggio esterno sia stato manomesso. In particolare, si richiede un imballaggio con funzionalità di autenticazione, recante un determinato codice per ogni singola confezione e di essere al riparo da manipolazione. Per quanto riguarda la manipolazione, 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 dell'imballaggio progettato per mostrare una traccia, o la prova, ad esempio un'etichetta o coperchio strappata, che il prodotto è stato manomesso o aperto. Questo dispositivo è già utilizzato da molto tempo ma non sta portando buoni risultati in termine di riduzione della contraffazione. Infatti svolge molto bene la parte relativa alla manomissione, nel garantire l'integrità della confezione, ma può essere riprodotto fedelmente dai contraffattori di qualunque tipo esso sia.

La realizzazione di questo progetto normativo è affidata alla Commissione che, mediante i poteri di delega conferitegli dal Parlamento e dal Consiglio (atti delegati) dovrà adottare misure e norme applicative dettagliate, intese a completare l'articolo 54, lettera o), sulle caratteristiche di sicurezza di cui dovranno essere dotate le confezioni dei medicinali, nel rispetto delle modalità previste agli artt. 121bis, 121ter, 121 quater della direttiva 2001/83/CE.

Tali disposizioni richiedono, da parte della Commissione, il preventivo ascolto di tutte le parti interessate, secondo una procedura di trasparenza. Le varie soluzioni prospettate sul come dovranno essere materialmente realizzate le caratteristiche di sicurezza dei medicinali sono ancora in corso di approvazione. Occorre inoltre considerare che l'impatto economico sulle aziende farmaceutiche e sugli altri operatori della catena di distribuzione, per l'applicazione di tali dispositivi, non è cosa di poco conto. Va dunque valutato, in un progetto a media/lunga scadenza, quale sia il sistema più idoneo per garantire maggiore sicurezza nella filiera di distribuzione, contemperandolo all'impegno economico che tale progetto comporta per aziende ed operatori del settore.

Inoltre nel dettare disposizioni in materia di costituzione, gestione e accessibilità al sistema di archivi dove verranno custoditi i dati dei singoli medicinali, si dovrà valutare il costo complessivo, a carico dei titolari di AIC, che la costruzione di questo sistema di archivi comporta (richiamo alla lettera e), art. 54 Dir. 83/2001). Nell'adottare dette misure, la Commissione terrà in debita considerazione, fra più elementi, in particolare, il rapporto costo/efficacia di ogni misura (richiamo alla lettera d, art. 54, Dir. 83/2001).

4. L'impatto economico

Nell'*Impact Assessment COM (2008) – 668 Final*, la Commissione stimava i costi dell'applicazione delle caratteristiche di sicurezza che sarebbero ricaduti principalmente sui produttori e solo marginalmente a livello commerciale diverso, da 6,8 a 11 mld di euro a seconda dei dispositivi di sicurezza prescelti (9).

per i fabbricanti e gli importatori di medicinali (a seconda della tecnica di sicurezza scelta)	tra 6,8 e 11 miliardi
per i distributori che rimuovono/sostituiscono le caratteristiche di sicurezza (imp./.)	dipende dalla portata della loro attività
per le farmacie	≅ 157 milioni, a seconda dell'opzione scelta;
per distributori all'ingrosso di medicinali	≅ 280 milioni
per i distributori all'ingrosso che svolgono solo attività di esportazione	≅ 403 milioni
per gli altri operatori della catena di distribuzione	≅ 5 milioni

5. I poteri della Commissione

Il Parlamento Europeo e il Consiglio hanno attribuito alla Commissione il potere di adottare un atto delegato mediante il quale scegliere le caratteristiche di sicurezza più idonee da applicare ai medicinali in tutta l'Unione Europea. Alla Commissione è conferita questa delega per cinque anni a decorrere dal 20 gennaio 2011. Entro sei mesi dalla scadenza dei cinque anni, la Commissione dovrà redigere una relazione (*per ciascuna opzione lo studio valuta i benefici, i costi e il rapporto costo/efficacia* – art. 5 Dir. 62/2011) cioè illustrare, anche sulla base delle pubbliche consultazioni effettuate, quale strumento di sicurezza è stato scelto, tenuto conto dell'impegno economico ricadente sui vari soggetti della catena di fornitura, stabilendone inoltre le norme di adozione (art. 54 *bis*, 1. b), d), Dir. 2001/83/CE). La delega di potere è (eventualmente) prorogata per periodi di identica durata tranne nel caso in cui il Parlamento o il Consiglio revochi la delega stessa (art. 121-bis, Dir. 2001/83/CE) (10).

Ne deriva che non è possibile stabilire la data esatta di entrata in vigore degli atti delegati essendo, per loro natura, atti suscettibili di annullamento, modificazioni e correzioni in corso d'opera ciononostante, si presume entro il 2014.

9) Alexander Natz (D. G. ECOPE), nella sua presentazione "*Adoption of directive 2011/62 on falsified medicinal products*", stimava i costi one-time e di gestione per i produttori (relativamente a Rx e OTC), considerando che per una produzione di 29,7 mld di confezioni all'anno su tutto il territorio EU, i costi one-time erano riferibili a numero e costo delle *packaging machines* necessarie per garantire la linea di produzione (15.000 x 150.000 = 2,25 mld), per impostare i data base di 1200 PMI (1,8 mld) e di 2500 grandi imprese (7.500 mld), mentre tra i costi di gestione quantificava: per i *tamper proof feature* (caratteristica di sicurezza per la sola manomissione), 1,782 mld (0,06 euro/conf); ipotizzando inoltre per la gestione ulteriori costi: per i primi cinque anni 0,02 euro – a confezione – per i secondi cinque anni 0,005 euro a confezione per un totale di 371 ml (A. Natz: "*Adoption of directive 2011/62 on falsified medicinal products*" – Annual Conference on European Pharmaceutical law 2012 – ERA Brussels 20.04.2012).

10) La revoca, decisa dal Parlamento o dal Consiglio può intervenire in qualsiasi momento. La eventuale decisione di revoca viene pubblicata in OJEU e pone fine alla delega dei poteri specificati nella decisione medesima (art. 121-ter). Il Parlamento Europeo o il Consiglio possono sollevare obiezioni all'atto delegato entro un periodo di due mesi (prorogabile di altri due) dalla data di notifica. Se allo scadere di tali periodi né il Parlamento né il Consiglio hanno sollevato obiezioni, l'atto delegato viene pubblicato ed entra in vigore alla data indicata nell'atto medesimo. Se invece il Parlamento e il Consiglio informano la Commissione che non intendono muovere obiezioni, i due mesi di attesa sono risparmiati e l'atto delegato può essere pubblicato subito. Qualora il Parlamento o il Consiglio sollevino obiezioni entro i due mesi dalla notifica, illustrandone le ragioni, l'atto non entra in vigore (art. 121-quater).

Occorre inoltre considerare che in Italia la legge 234/2012 che disciplina il processo di partecipazione dell'Italia alla formazione delle decisioni e alla predisposizione degli atti dell'Unione Europea, all'art. 31, commi 5, 6, ha stabilito che al fine di recepire gli atti delegati di cui all'art. 290 TFUE (adottando quindi disposizioni integrative e correttive di decreti legislativi già emanati ed entrati in vigore), il termine è di 24 mesi salvo *"il diverso termine fissato dalla legge di delegazione europea"*.

6. I tempi incerti di adozione

Le tempistiche per la realizzazione e l'applicazione delle caratteristiche di sicurezza risultano, per l'Italia, di difficile individuazione. Paradossalmente, come vedremo, a causa di una procedura generale di adozione degli atti comunitari c.d. recettizi più rigorosa e cioè in questo caso, più rapida di quanto non disponga, nello specifico, la Dir. 62/2011. Ripercorrendo il calendario disposto dalla direttiva vediamo che ai sensi dell'art. 4, il proprio recepimento, da parte dei paesi membri, è fissato entro il 2 gennaio 2013, mentre la pubblicazione degli atti delegati è prevista entro il 2014. All'art. 2, comma 2, della direttiva si prevede inoltre che le norme contenute negli atti delegati siano applicate dai Paesi membri decorsi tre anni dalla loro pubblicazione e che *"gli Stati membri che al 21 luglio 2011, dispongono già di sistemi di sicurezza applicano le disposizioni contenute negli atti delegati al più tardi sei anni dopo la data di applicazione degli atti delegati"*.

Dunque se nel 2017 la procedura europea dovrebbe essere terminata, rimangono dei margini di dubbio sulla sua completa applicazione nel nostro Paese. Considerando che l'Italia dispone già di un sistema di sicurezza, dovrà adeguarlo *"al più tardi sei anni dopo la data di applicazione degli atti delegati"*, vale a dire entro il 2023.

Occorre infatti ricordare che il solo atto di recepimento della Dir. 62/2011, peraltro di prossima pubblicazione, non è comunque sufficiente dal momento che pone solo degli obiettivi e non si occupa certo di percorsi e strumenti per conseguirli e rimanda agli atti delegati, il cui recepimento da parte degli Stati membri, decorrerebbe dal 2017.

Una previsione esatta dei tempi necessari, in Italia, per l'introduzione e l'applicazione delle caratteristiche di sicurezza appare di ardua fattibilità per i motivi che di seguito si espongono, tenendo fermo il perentorio obbligo di applicazione delle citate caratteristiche di sicurezza entro il 2023. Consideriamo le disposizioni contenute nella Legge 234/2012 (che disciplina il processo di partecipazione dell'Italia alla predisposizione degli atti dell'Unione europea) e quelle contenute nella legge di Delegazione Europea (11). L'art. 31, legge 234/2012 prevede che le disposizioni integrative contenute in atti delegati dell'Unione Europea devono essere recepite in diritto interno entro 24 mesi dalla data di entrata in vigore del decreto legislativo a cui fanno riferimento oppure nel diverso termine fissato dalla legge di delegazione europea.

11) Con legge 6 agosto 2013, n. 96 (Legge di delegazione europea 2013) il Governo è stato delegato ad adottare secondo le procedure, i principi e i criteri direttivi di cui agli artt. 31 e 32 della Legge 24 dicembre 2012, n. 234 anche la Direttiva 2011/62/UE (Allegato B) il cui termine di recepimento è scaduto il 2 gennaio 2013. In particolare il citato art. 31 della legge 234/2012, che indica le procedure per il recepimento in Italia delle direttive europee, prevede che i decreti legislativi di attuazione siano adottati entro i 2 mesi precedenti la data indicata in ciascuna delle direttive, come termine di recepimento e che qualora le direttive il cui termine così determinato sia già scaduto alla data di entrata in vigore della legge di delegazione europea, ovvero scada nei tre mesi successivi, il Governo deve adottare i decreti legislativi di recepimento entro 3 mesi dalla data di entrata in vigore della medesima legge.

In pratica la legge di delegazione europea è entrata in vigore il 4 settembre 2013, il decreto legislativo di recepimento della Direttiva 2011/62/UE avrebbe dovuto essere emanato entro il 4 dicembre 2013 (al 31 gennaio 2014 ciò non è ancora avvenuto). La Legge 234/2012, prevede anche i tempi (24 mesi) entro cui possono essere introdotte disposizioni integrative e correttive ai decreti legislativi già recepiti in diritto interno. Queste disposizioni integrative qualora contenute in ATTI DELEGATI dell'Unione europea di cui all'articolo 290 TFUE, dovranno anch'esse essere recepite nella normativa italiana, entro 24 mesi dalla data di entrata in vigore dei relativi decreti legislativi oppure nel diverso termine fissato dalla legge di delegazione europea.

Ebbene, supponendo che gli atti delegati vengano pubblicati entro il 2014, secondo quanto disposto dalla legge 234 cit. essi dovranno essere integrati nell'ordinamento italiano entro 24 mesi dalla data di entrata in vigore del decreto legislativo a cui fanno riferimento salvo *"nel diverso termine fissato dalla legge di delegazione europea"*.

Ipotizzando ad esempio che il D.L.vo di recepimento della Dir. 62/2011 venga pubblicato e/o entri in vigore il 1° marzo 2014, non dovrebbero potere trascorrere più di 24 mesi per potere adottare gli atti delegati così producendone una potenziale esecutività entro il 1° marzo 2016.

Tuttavia a quella data gli atti delegati non saranno ancora entrati in vigore nella EU, dal momento, come già accennato, che per essi l'EU si riserva 3 anni, e dunque di adottarli entro il 2017, soccorre pertanto il *"diverso termine fissato dalla legge di delegazione europea"* che però non c'è dato sapere e neppure ipotizzare.

In sostanza, considerando che l'Italia è stata più volte sottoposta a procedure di infrazione (es. n. 2013/147), la data in cui si realizzerà l'adeguamento alle caratteristiche di sicurezza disposte dalla UE, dipenderà non tanto dagli automatismi stabiliti in via generale per l'introduzione del diritto comunitario nel nostro ordinamento, bensì dalla decisione politica che si riterrà di assumere in quel tempo. D'altra parte, costituisce non solo principio generale, ma formula tipica fatta propria anche dalla Legge 234 cit. che la previsione specifica (quella dei 3 anni) prevalga sempre su quella generale (che li vorrebbe invece adottati entro 24 mesi).

Non si esclude, pertanto, che i dispositivi anticontraffazione dei medicinali, come stabiliti dall'Unione Europea diverranno operativi in Italia successivamente al 2023.

7. Caratteristiche di sicurezza (identificatore univoco) – Data Matrix o RFID?

L'*Identificatore Univoco* è un dispositivo che, applicato alla confezione del medicinale, permette il riconoscimento del suo codice in tutti gli Stati membri consentendo di ricostruirne la storia, dalla sua produzione alla sua dispensazione, all'interno di un sistema di controllo. Sono stati studiati vari metodi di identificazione, in particolare il sistema che utilizza il codice *Data Matrix* e il sistema a *radio-frequenza RFID*.

Nel maggio del 2009 si è tenuta una conferenza sulla realizzazione di un progetto finalizzato all'identificazione e al tracciamento dei medicinali, conformemente alle richieste avanzate dall'Unione Europea.

La *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* (EFPIA) nel corso della conferenza ha sottoposto all'esame i due sistemi che avrebbero potuto soddisfare le esigenze dell'Unione Europea in materia di tracciabilità farmaceutica; i già citati sistemi a tecnologia RFID (*Radio Frequency Identification* o Identificazione a radio frequenza) e *Data Matrix*.

EFPIA ha proposto uno *standard* comune europeo per serializzazione di massa e tracciabilità. Questo *standard* è rappresentato da un codice a barre bidimensionale chiamato *Data Matrix*, più precisamente 2D *Data Matrix* ECC 200. Il *Data Matrix* può contenere le seguenti informazioni: codice del prodotto (GTIN), numero di serie (Ser), data di scadenza, codice lotto e informazioni aggiuntive, può trasportare una quantità importante di dati in un piccolo spazio, ha un basso costo ed è compatibile con i sistemi di controllo già esistenti.

Già dal 2004, la FDA proponeva di adottare anche per l'Europa il sistema a Radio Frequenza per identificare, controllare e seguire il percorso dei prodotti farmaceutici all'interno della filiera legale. L'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*. Il codice di identificazione viene letto mediante un dispositivo *wireless* e poiché, a differenza del *Data Matrix*, la lettura avviene anche in maniera non diretta, l'RFID ha il vantaggio di potere migliorare le operazioni di stoccaggio. Nell'analisi della tecnologia a radiofrequenze si sono però evidenziate alcune problematiche: l'assenza di uno *standard* RFID e inconvenienti nella lettura derivanti da interferenze con liquidi e metalli (12). Il progetto del consorzio DAFNE del 2008, sottolineava che "i prodotti con imballo primario metallico, tipo *spray* o *blister*, non sembrano problematici anche in caso di piccoli colli, solo se sono presenti delle intercapedini, quindi, se in qualche modo il pallet "respira"; diversamente, con eccessiva vicinanza, il tasso di lettura cala notevolmente" (13). Ciononostante è più che ragionevole ritenere che l'RFID godrà sicuramente di interesse futuro soprattutto in ambito logistico, laddove consentirebbe ai grossisti di scannerizzare i *pallets* con velocità ed efficacia.

L'EFPIA ha finanziato un progetto pilota che si è svolto in Svezia nel 2010 con l'obiettivo di verificare l'appropriatezza del secondo sistema proposto: il *Data Matrix*.

Tale progetto ha coinvolto 25 farmacie, per un periodo di quattro mesi dove sono stati controllati e scannerizzati più di 25.000 confezioni. Il sistema in esame ha dimostrato di essere efficace per l'identificazione non solo di false confezioni ma anche di confezioni scadute o a breve scadenza. I farmacisti coinvolti nel progetto pilota non hanno avuto particolari difficoltà lavorative, poiché il sistema "*The model works in practice*" (14), si è integrato perfettamente nell'ambiente di lavoro. Il sistema di verifica come proposto da EFPIA, permette di accertare l'autenticità dei medicinali fino 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 *on-line*, legge il codice e confronta i dati ottenuti 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",
- 3) "il record del prodotto non contiene eventuali avvisi" (15).

La FDA ha sperimentato e adottato la strategia tecnologica RFID per il rilevamento e l'individuazione dei medicinali ad ogni passaggio, all'interno della catena farmaceutica. I produttori registrano, in un database *on-line*, il codice del medicinale e successivamente tutti i componenti della filiera registrano, per quello stesso medicinale, tutti i movimenti e tutte le transazioni commerciali di cui è oggetto, nello stesso database. Qualunque incongruenza rilevata nella storia *on-line* del medicinale, potrebbe indicare che è stato introdotto illegalmente nella filiera. I *tag* RFID hanno il vantaggio di trasmettere dati direttamente e costantemente, anche in assenza di una linea diretta con il lettore. Questa tecnologia è intensamente adottata nel settore sanitario per il miglioramento della qualità delle cure e per la riduzione degli errori medici (16). Le nuove tecnologie spesso promettono più di quello che possono offrire e l'RFID non fa eccezione anche se è stato definito come "*la chiave per automatizzare tutto*" (17).

12) EFPIA *Project for Coding and Identification of Pharmaceutical Products in Europe – Plans for a pilot trial*.

13) <http://www.consorziodafne.com>.

14) EFPIA *Product Verification Pilot – Joint Final Report*.

15) EFPIA, *Towards safer medicines supply*, pagina.7

16) A. Buscemi, A. Carraro: "L'innovazione tecnologica RFID a garanzia della sicurezza del Paziente" – Dir. San. Mod. 2011; 59: 1 – 12.

17) R. Want, "RFID: A key to Automating Every Thing" *Scientific American*.

La tecnologia RFID non sembra comunque eclissare quella del codice a barre.

Molti enti, agenzie e organizzazioni, sono restie a cambiare tecnologia, il codice a barre è stato onnipresente per diversi decenni, ed il Data Matrix è una sua evoluzione. Alcuni produttori hanno però agito in maniera autonoma. Ad esempio al fine di proteggere il medicinale probabilmente più falsificato al mondo, il Viagra, la Pfizer ha etichettato tutte le confezioni con tecnologia RFID per il mercato statunitense, mentre in Europa, EFPIA ha realizzato autonomamente il già citato progetto pilota per convalidare la funzionalità e le prestazioni del *Data Matrix*.

Negli Stati Uniti nel 2007 la FDA ha adottato il sistema RFID come tecnologia standard (18).

8. Attività della Commissione Europea e degli stakeholders

La Commissione Europea ha condotto una consultazione pubblica sulla tecnologia RFID nel 2006 e, in data 15 marzo 2007, ha diffuso una comunicazione recante il titolo “Un efficace, sicuro e “privacy-preserving” approccio alla tecnologia RFID” (19).

La Commissione e l'industria farmaceutica ritengono che questa tecnologia abbia un grande potenziale nell'aumentare la qualità delle cure e la sicurezza del paziente nonché di migliorare la logistica della catena di approvvigionamento nell'Unione. Tuttavia in Europa la consultazione riguardo l'identificatore univoco, in campo farmaceutico, è terminata il 27 Aprile 2012 e la maggior parte dei rappresentanti dell'industria farmaceutica ha mostrato una preferenza verso il sistema *Data Matrix*, perché presenta costi più contenuti (20) ed è, come precedentemente detto, compatibile con i sistemi già esistenti. In particolare per l'Italia, il Ministero della salute ha confrontato le due possibilità, 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 (praticamente 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 *Radio-Frequency IDentification* (RFID) può invece rappresentare una soluzione adatta per una lettura massiva di più confezioni contemporaneamente, le sperimentazioni eseguite hanno riportato margini di errore contenuti. Per contro il sistema RFID potrebbe non essere la soluzione più idonea alla lettura della singola confezione nei processi di dispensazione finale (ad esempio le farmacie) a causa della potenziale interferenza tra scatole vicine. Il nostro Ministero della salute suggerisce una ipotetica soluzione al problema, ovvero stampare il bollino *Data Matrix* sul lato corto della confezione per effettuare la lettura automatica attraverso telecamere (21).

L'Articolo 4 della Direttiva 62/2011 stabilisce che la Commissione deve predisporre un nuovo *Assessment* per valutare benefici, costi ed economicità prima di adottare, in via definitiva, il relativo atto delegato.

Occorre inoltre considerare che una iniziale *Valutazione di Impatto* non basta a chiarire e a rendere ottimale l'adozione di un atto delegato. La Commissione ha condotto una

18) <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108668.htm>

19) COM(2007) 96 final

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

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

intensa consultazione con le parti interessate (*stakeholders*) anche se la c.d. "comitatologia" non è più prevista dal Trattato di Lisbona e, alla luce delle esperienze già acquisite, si può prevedere che la Commissione si avvarrà di queste consultazioni in larga misura (22).

Public responses to the concept paper	Data Matrix	RFID
ABDA Federal Union of German Associations of Pharmacists	"Considering technical standards the ABDA clearly prefers concept no. 2 (2D DataMatrix code)"	"RFID is relatively untested RFID is ruled out regarding a higher drug safety RFID is expensive and possibly unsafe"
Actavis	"Strongly Support EGA position"	"Strongly Support EGA position"
ABPI Association of the British Pharmaceutical Industry	"Full Support to EPFIA"	"Full Support to EPFIA"
AESEG Asociación Española de Medicamentos Genéricos		"AESEG considers RFID is not an option because of the higher costs and the technical imperfections. RFID will also not increase patient safety."
Assogenerici	"The ASSOGENERICI considers it is sufficient to have a linear barcode to be in line with the scope of the Directive."	"The ASSOGENERICI considers RFID is not an option because of the higher costs and the technical imperfections. RFID will also not increase patient safety."
EGA European Generic medicines Association	"The EGA considers it is sufficient to have a linear barcode to be in line with the scope of the Directive."	"The EGA considers RFID is not an option because of the higher costs and the technical imperfections. RFID will also not increase patient safety."
EFPIA European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations	"EFPIA supports the position set out in the joint response in favour of the Data Matrix code."	Not mentioned
EUCOPE European Confederation of Pharmaceutical Entrepreneurs	"The 2D-Barcode seems to be the most realistic and cost-effective option because 2DBarcodes are already widely used in the pharmaceutical industry"	"EUCOPE considers RFID not an option because of the higher costs, data security issues and the technical imperfections"

22) Le consultazioni si rendono necessarie perché informazioni e cifre evidenziate nella valutazione di impatto che accompagnava la proposta di direttiva, potrebbero essere obsolete e necessitanti di aggiornamento. Questa situazione può portare ad una visione critica sulla lunghezza dell'intervallo tra preparazione dell'atto legislativo di base e adozione dell'atto delegato. Al fine di garantire la certezza del diritto ai destinatari della normativa, è indispensabile che la Commissione definisca accuratamente i dettagli tecnici negli atti delegati. In pratica per completare il quadro dell'atto legislativo di base, la Commissione ha bisogno del contributo di esperti e parti interessate. Per garantire la qualità dell'imput e del contributo che esperti e *stakeholders* possono fornire alla Commissione, è necessaria una preventiva raccolta di informazioni provenienti da esperienze di vita reale e da progetti che cercano di "anticipare" l'atto delegato e, quindi, di tempo.

È interessante notare che nella maggior parte delle risposte alla consultazione pubblica, tutti gli *stakeholders* hanno sottolineato una preferenza verso il *Data Matrix*.

Le risposte alla consulta pubblica, sono uniformemente “*standard*” anche se in molti casi non è stata svolta alcuna analisi approfondita sulle problematiche della tecnologia RFID.

Appare evidente quindi che gli *stakeholders* avessero già maturato una opinione comune prima della consultazione, adottando un parere unico già condiviso, cercando di anticipare e guidare la Commissione. La tecnologia RFID (consigliata da FDA) è stata etichettata come “*tropo costosa*”, “*imperfetta*”, spesso con le stesse frasi.

9. Considerazioni conclusive

Come indicato in premessa, la normativa in argomento presenta aspetti apparentemente adeguati e aspetti altrettanto apparentemente, incerti. Se è perfettamente adeguata l'adozione di una normativa per arginare la diffusione di medicinali falsificati all'interno dell'Unione Europea, sono tuttora incerte modalità e tempi di attuazione.

Appare quasi scontata l'adozione del sistema *Data Matrix* in quanto meno costoso e adattabile ai sistemi già esistenti nei Paesi membri, pur nella consapevolezza che molto probabilmente il sistema RFID benché inizialmente più costoso (ma con *trend* di costi in costante discesa), sarebbe stato, in una visione più lungimirante, la soluzione migliore. Gli *stakeholders* hanno tuttavia preferito adottare una linea comune senza “*osare*”; in questo modo si otterranno certamente buoni risultati per ridurre l'ingresso dei medicinali falsificati nella filiera legale ma è indubbio che l'adozione di un sistema unificato tra Stati Uniti ed Unione Europea avrebbe portato risultati maggiori. Si considerino poi le esperienze significative già consolidate in sanità laddove il riconoscimento elettronico RFID si dimostra un utile e pratico strumento per ridurre, ad esempio, il rischio di errori medici (dalla somministrazione di medicinali, alle trasfusioni di sangue), dimostrandosi tecnologia fortemente auspicata nei management avanzati della sanità pubblica (23).

Altro motivo di incertezza sono i tempi di applicazione delle disposizioni nei singoli Paesi dell'Unione che, presumibilmente non consentiranno la costruzione simultanea della rete di protezione europea entro il 2023.

Non sembra quindi azzardato ipotizzare che solo intorno al 2030 l'Europa potrà disporre di un efficace sistema di protezione per la propria filiera farmaceutica.

P. Rampinelli, G. Argenta, M. Cini
Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie
Università di Bologna

23) A. Buscemi, A. Carraro: “L'innovazione tecnologica RFID a garanzia della sicurezza del Paziente” – Dir. San. Mod. 2011; 59: 1 – 12.