Domenico Chiericozzi - giornalista

Dalla produzione al paziente la distribuzione tra sfide e opportunità



Qualità del prodotto lungo tutta la filiera, tracciabilità, serializzazione, gestione del rischio, obblighi e opportunità per gli operatori sono stati i temi esaminati e dibattuti al 64° Simposio AFI nel corso della Sessione dedicata alla *supply chain* moderata da Alberto Bartolini e Roberto de Luca

La *supply chain* farmaceutica in Italia, generalmente considerata ben strutturata, oggi affronta una serie di criticità crescenti. Sullo sfondo, annosi problemi irrisolti, complessità ed elementi di confusione, come ha dichiarato in apertura dei lavori **Roberto de Luca** (AFI, Università degli Studi di Padova). Ad esempio, sarebbe necessario assicurare l'iterazione delle ispezioni agli attori della distribuzione per depositare i dati di *compliance* in una banca dati europea a cui attingere per validare i propri fornitori. Ciò, però, in concreto non avviene, complicando il lavoro degli operatori, soprattutto se impegnati a vendere all'estero. Non risolta è anche la situazione sulla rimozione dei farmaci dalla loro confezione (*deblistering*). Aggiornamento recente a riguardo è il parere n. 992/2025 del Consiglio di Stato dello scorso 2 settembre, che afferma che il *deblistering* può essere svolto in farmacia su tutto il territorio nazionale, senza bisogno di autorizzazioni regionali preventive, purché vengano rispettate le Norme di Buona Preparazione e la responsabilità professionale del farmacista: un passo avanti, ma non una norma vincolante. In precedenza, a questo proposito s'inserisce l'iniziativa del Consiglio di Stato che nel 2024 ha chiesto al Ministero della Salute una relazione in cui si specificasse in maniera circostanziata lo stato dell'arte della materia, con un particolare riferimento alle attività svolte dalle farmacie di comunità. Sono due le domande che implicitamente sono state poste dall'organo giurisdizionale: il *deblistering* è pericoloso per il paziente? Può far risparmiare risorse al Servizio Sanitario Nazionale? Il Ministero, in sintesi,





Roberto de Luca,
AFI/Università degli Studi di Padova



Maria Luisa Nolli,
AFI/NCNbio



ha risposto di non possedere dati aggiornati, né un elenco delle Regioni coinvolte, né informazioni sulle farmacie che già praticano il servizio anche in considerazione del fatto che la vigilanza sulle farmacie afferisce alle competenze degli enti locali. A essere chiamato in causa è stato, di fatto, il decentramento regionale, sancito formalmente dalla riforma del Titolo V della Costituzione nel 2001, e le relative criticità esistenti nella sanità italiana. Durante i lavori introduttivi, è stata richiamata l'attenzione sull'articolo 16 della legge annuale per il mercato e la concorrenza del 5 agosto 2022, n. 118 (pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n. 188 del 12 agosto 2022 e in vigore dal 27 agosto 2022) secondo la quale i grossisti devono detenere un assortimento di medicinali idoneo a soddisfare le esigenze del territorio, valutate dall'autorità competente al rilascio dell'AIC sulla base degli indirizzi vincolanti forniti da AIFA. Non poteva non essere ricordata la lunga questione del "bollino farmaceutico", da molti anni al centro di un delicato passaggio normativo. Nato nel 1983 come elemento di contrasto alle truffe in danno del SSN, oggi assume il ruolo di sistema di prevenzione della manomissione e - ha fatto notare il moderatore - con la possibilità in futuro di diventare anche virtuale. Concludendo, de Luca ha affermato che nel futuro la *supply chain* sarà molto diversa rispetto a quella attuale perché i cambiamenti in atto la modificheranno profondamente: si tratta di uno scenario complesso che merita un'attenta riflessione per ipotizzare nuovi modelli operativi. E se una complessità è affrontata tempestivamente si può trasformare in opportunità, per chi è capace.

Farmaci biotech e ATMPs

«Le malattie rare non sono poi così rare», ha fatto notare **Maria Luisa Nolli** (AFI, NCNbio) durante il suo intervento *La filiera dei farmaci biotech e delle orphan drugs*. L'esperta ha ricordato quanto sia importante partire dalle *small molecules* per comprendere la natura di biofarmaci (o farmaci biologici) e ATMPs. Se con le piccole molecole si producono farmaci per masse di popolazione, in futuro i farmaci saranno paziente specifico, nella terapia autologa, e per nicchie di pazienti, nella terapia allogenica, mettendo in atto la medicina di precisione. La distribuzione dovrà cambiare e trovare nuove soluzioni per garantire qualità, efficacia e sicurezza del prodotto lungo tutto il percorso: dalla produzione fino al paziente. Sono le ATMPs, in particolare, a produrre questo cambio di paradigma. Le terapie avanzate sono fatte oggi per malattie rare, molte sono *orphan drugs*, ma la situazione sta evolvendo molto rapidamente perché le malattie rare



***Alberto Bartolini**, AFI*

non lo sono poi così tanto. Sono circa 10.000 quelle dichiarate con 300 milioni di pazienti nel mondo e ogni mese ne sono scoperte circa sette-otto nuove grazie alla diagnostica sempre più sofisticata. La produzione dei farmaci biotech avviene tramite bioprocessi e la loro peculiarità ulteriore consiste nel fatto che questi farmaci non possono essere sterilizzati terminalmente. «Il prodotto è il processo e il processo è il prodotto», ha sintetizzato Nolli. La produzione avviene in *cell factories*: le cellule sono fatte crescere in ambienti controllati (bioreattori a "camere bianche") dove si moltiplicano e producono il farmaco. Nel futuro, prospetta l'esperta, non ci sarà più un sistema aperto, ma si andrà verso sistemi chiusi di nuova generazione con tecnologia di isolamento. Per quanto riguarda la logistica, il tema della *proximity* impatterà moltissimo l'organizzazione della produzione. A oggi per i prodotti congelati esiste un sistema centralizzato. Per quanto riguarda invece i prodotti freschi si sta pensando a sistemi decentralizzati con *sponsor center* e diversi siti di produzione vicini agli ospedali. Per il trasporto si usano corrieri specializzati nell'ambito dei fluidi biologici che si sono attrezzati per questo tipo materiale e che con procedure rigorose riescono a garantire sicurezza, tracciabilità e integrità del prodotto che arriva alle farmacie ospedaliere per una somministrazione al paziente immediata o differita.

Tracciabilità e logistica

Con l'intervento *La tracciabilità della filiera a garanzia del paziente*, **Alberto Bartolini** (AFI) si è soffermato sui cambiamenti determinati dalla crescita dei farmaci biotech che, rispetto al farmaco tradizionale, richiedono una catena del freddo rigorosa, una logistica personalizzata, e standard qualitativi più alti, a causa della natura biologica del prodotto. «Le proiezioni al 2030 vedono, per quanto riguarda l'introduzione di nuovi prodotti sul mercato, una proporzione 80% di farmaci biotech e 20% tradizionali. È un segnale forte, ci si dovrà adeguare,

Un settore in veloce espansione

L'unanimità delle fonti colloca il valore attuale del mercato biotech tra 1,5 e 2 trilioni di dollari, con crescita robusta (+9-14% annuo) e proiezioni fino a 3,5-5,9 trilioni tra il 2030 e il 2034. Le ATMPs (Advanced Therapy Medicinal Products - Medicinali per Terapie Avanzate) sono una categoria speciale di farmaci biotecnologici ad alta complessità che include terapie cellulari, geniche e tissutali e prodotti combinati costituiti da cellule e scaffold. Sono sviluppate per trattare, prevenire o curare malattie gravi o rare, spesso senza altra cura disponibile. La terapia può essere autologa e allogenica. Nel primo caso si prelevano le cellule dal paziente e, dopo essere state trattate nell'officina farmaceutica, s'iniettano allo stesso paziente. «Si tratta di miliardi di cellule e la procedura si compie una volta sola. Sono farmaci costosissimi che non curano i sintomi, ma la malattia», fa presente Maria Luisa Nolli. Rientrano nella categoria allogenica le CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cells), che stanno cambiando il metodo di cura delle malattie onco-ematologiche" e si prestano a un'organizzazione decentralizzata per cui ci saranno centri produttivi dislocati vicino agli ospedali e la catena distributiva avrà un ruolo importantissimo.

si lavorerà su cellule. È giusto fare le più attente valutazioni economiche, ma è fondamentale ricordare la centralità del paziente». A questo proposito, i lavori si sono concentrati sull'importanza della tracciabilità del farmaco, dalla produzione alla somministrazione. «Il concetto fondamentale è che se garantiamo la tracciabilità permettiamo al titolare dell'AIC di avere a disposizione oggettività di dati che attesti la *compliance* della singola confezione e quindi la dispensazione e l'utilizzo. A maggior ragione con i farmaci per le terapie avanzate oggi questo risultato deve essere perseguito. Non ci si limita a tracciare un prodotto con il numero di lotto e seriale, ma una specifica confezione che è indirizzata a quel paziente quindi c'è un'ulteriore complessità. La temperatura deve essere strettamente gestita e controllata, questo oggi non esiste, in una logica di *data integrity*». È stato, inoltre, esaminato il tema della dispensabilità del prodotto al paziente. Nei 26 Paesi europei in cui è operativa la Direttiva 2011/62/UE in materia di falsificazione, il farmacista, prima della dispensazione al paziente della confezione, verifica sul database NMVO l'esistenza attiva del seriale contenuto nel QR code della singola confezione. «Questo in Italia non avviene ancora», ha ricordato il relatore. Un altro punto di attenzione è emerso in relazione al TOR, il Time Out Range, che indica il tempo cumulativo durante il quale il farmaco è rimasto fuori dai limiti di temperatura ammessi, un KPI critico per determinare se un lotto di farmaci è ancora utilizzabile o da scartare. «Il titolare dell'AIC ha la responsabilità di verificare ogni lotto prodotto, e quindi di avere la possibilità di farlo, e tutti gli attori della filiera devono essere coinvolti per la parte di competenza. In tutto questo - ha sottolineato Bartolini - le nuove tecnologie hanno un ruolo fondamentale perché permettono di soddisfare entrambe le esigenze: protezione dei prodotti contraffatti e temperatura. Servono ovviamente *software* di nuova concezione, integrità dei dati (*blockchain*) e integrazione dei sistemi. Il tutto gestito da un'infrastruttura ICT da mantenere sempre aggiornata e riqualificata in modo da assicurare, in una logica di cybersecurity, la protezione dei dati, la *privacy* e l'accessibilità riservata».



Magazzini "su ruote"

Alberto Bartolini si è soffermato sul ruolo strategico dei trasporti. Ha ricordato che ogni mezzo che trasporti farmaco deve essere definito come "un magazzino su ruote" per cui, come avviene per gli altri soggetti della filiera distributiva primaria, dovrebbero essere gestite in conformità alle norme, linee guida e procedure GMP. In Italia non esiste un albo ufficiale dei trasportatori di medicinali gestito da un ente pubblico nazionale, come accade per esempio per le farmacie o i grossisti farmaceutici. Inevitabile quindi un richiamo sulle criticità ad oggi esistenti sulle autorizzazioni all'esercizio e dei relativi controlli periodici a trasportatori e operatori logistici, in particolare per gli eventuali sub-appalti relativi alla gestione di brevi tratte e dell'ultimo miglio. Il ragionamento è stato esemplificato ricordando che chi produce, e quando si eseguono modifiche di processo, le aziende ricevono la visita ogni due anni da parte di AIFA con l'obbligo di comunicare all'Agenzia i cambiamenti, essenziali e non essenziali. «Mi risulta che la maggior parte degli operatori, non avendo un certificato, diligentemente e spontaneamente si rivolge agli enti certificatori che rilasciano il documento, utile soprattutto per chi opera con gli altri Paesi europei, dato che sul database EudraGMDP gestito dall'EMA non trova nessun nome di aziende italiane».

I costi occulti e l'impatto sul conto economico

Michele Pochettino, Industry Lead Healthcare in H.Essers, ha realizzato un focus su *Le criticità per l'operatore logistic*o ed è emersa con chiarezza la necessità di "fermarsi" e analizzare con grande attenzione alcuni dati. «A livello di mercato healthcare



abbiamo preso in esame il punto di vista sulla distribuzione da parte di una serie di aziende molto diverse tra di loro con un ammontare di 250 mila pallets», ha spiegato. L'obiettivo dell'*assessment* era capire quali erano i *driver* fondamentali delle aziende. È emerso che c'è una forte consapevolezza della distribuzione *last mile* come fattore di competitività, con una domanda fortissima di distribuzione di qualità relativa anche all'esistenza e alla presenza di valore aggiunto di carattere tecnologico. Molto spesso quello che è stato verificato è che le aziende dicono di conoscere o di pensare ai costi occulti della cattiva distribuzione e della bassa qualità di servizio, ma poi, travolti dalle urgenze costanti, danno per scontato che ci siano e che siano inevitabili e che non sia prioritario affrontare. C'è però poi l'esigenza della qualità. Il suggerimento e la riflessione è fermarsi e capire il valore e il significato di questi costi occulti e che cosa significa fare qualità non solo per la logistica, ma per la filiera complessivamente intesa. Costi logistici diretti e indiretti vanno a incidere significativamente sul conto economico. Il basso livello di servizio ha delle conseguenze immediate: la bassa qualità (danneggiamenti e merci mancanti) e bassa puntualità delle consegne può avere effetti rilevanti per il paziente e dal punto di vista aziendale generano l'incremento costi diretti (resi, giacenze, costi amministrativi e d'immagine). C'è un impatto anche sul fatturato, capitale circolante e i giorni di pagamento medi che diventano più alti.



***Ilaria Aloe**, Eurodifarm*

«Il messaggio che vorrei lasciare è il seguente: alzare la qualità è importante per tutta la filiera e non è detto che pagare un prezzo più alto significhi nel medio periodo spendere molto di più. L'invito è leggere in maniera più dettagliata alcuni dati e riuscire a fare qualcosa insieme come filiera nell'interesse del paziente».

Dotazioni minime e Distribuzione per Conto

Le criticità per il distributore all'ingrosso è il tema affrontato da **Viviana Zanelli**, Direttore Tecnico di Q Farma. Dopo avere passato in rassegna quanto previsto dagli articoli 101, 104, 105 del Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219, l'esperta si è soffermata sulle criticità derivanti dall'obbligo di dotazioni minime di farmaci pari al 90 % dei medicinali con AIC, inclusi omeopatici e generici. Per il grossista significa doversi approvvigionare di una quantità enorme di farmaci che non sempre rispecchia l'effettiva richiesta dal mercato, con costi elevati di gestione e stoccaggio. Inoltre, è stata riservata una particolare attenzione sull'evoluzione dal 2018 a oggi nella Distribuzione per Conto (DPC), con volumi aumentati in maniera esponenziale. I lati positivi di questo processo sono diversi: la capillarità del servizio, in primo luogo. Il paziente non deve andare più in ospedale, ma si reca direttamente presso la propria farmacia che effettua l'ordine sul portale e la merce in DPC viene immediatamente consegnata con il primo vettore utile. Poi la reperibilità: se il farmaco

non è giacente presso un grossista, la farmacia può rivolgersi direttamente a un altro. Non mancano, però, le criticità. La logistica del reparto della Distribuzione per Conto non è in linea, ha un settore e operatori dedicati, allestimenti diversi in parallelo a quelli del magazzino e questo può portare a rallentamenti e ritardi nelle consegne. Quindi, la remunerazione, con una *fee* logistica che è molto distante dal costo della gestione. Infine, dal punto di vista organizzativo, la DPC è disciplinata con logiche difformi e una gamma di prodotti diversa da Regione a Regione. «In alcune di esse - ha raccontato Viviana Zanelli - ci sono, ad esempio, anche prodotti dietetici in Distribuzione per Conto per cui al grossista viene a mancare anche una parte di fatturato».

I transit point: criticià e opportunità

Ilaria Aloe, Quality Assurance Manager di Eurodifarm, è intervenuta su *Criticità e opportunità per il trasportatore: l'evoluzione dei transit point farmaceutici* analizzando le criticità attuali e come queste si possano trasformare in opportunità di miglioramento grazie alle evoluzioni tecnologiche e infrastrutturali presenti e future. Sono due le sfide: ridurre al minimo i tempi di transito e assicurarsi che i prodotti rimangano all'interno dei *range* di temperatura lungo tutta la filiera. Nonostante non sia prevista una specifica autorizzazione allo stoccaggio, come avviene per i depositi farmaceutici, quello che si è osservato è un aumento della permanenza delle merci, oltre il tempo di transito, all'interno dei *transit point*. Una situazione generata "da fattori pianificabili" come l'affido di merce in prossimità dei fine settimana e festività, dal fatto che esistono località disagiate che, per basso assorbimento di volumi, non sono servite tutti i giorni. Inoltre, ci sono destinatari che ricevono le consegne su appuntamento, quindi è necessario attendere le relative disponibilità. Questo porta a criticità operative perché i *transit point* non sono progettati gli stoccaggi prolungati. «La permanenza della merce per un tempo maggiore di quello previsto per il transito - precisa Ilaria Aloe - potrebbe causare congestione, errori di smistamento, ritardi e criticità di *compliance*». Dalle criticità sono affiorate le opportunità di trasformazione per tutti i *transit point* che riusciranno a diventare strutture regolamentate, garantendo una conformità agli standard e alle normative vigenti, e come presidio su temperatura e tracciabilità. Tutto questo potrebbe portare i *transit point* a diventare vere e proprie stazioni intermedie di deposito. Ovviamente, è necessario prevedere degli investimenti specifici volti allo sviluppo di tali strutture. Gli impianti dovranno rispettare requisiti tecnici e regolatori stringenti ed essere sottoposti a qualifica e validazione. Un altro asse di sviluppo visto e commentato durante la Sessione del Simposio AFI ha riguardato l'incremento di presidio sul parametri GXP critici del processo: la temperatura, tramite l'utilizzo di sistemi di monitoraggio avanzati e *control tower* centralizzate e la tracciabilità, tramite l'adozione di tecnologie RFID che garantiscano l'acquisizione di informazioni puntuali e complete sul posizionamento delle spedizioni all'interno della catena distributiva.

Un prototipo di Cold Chain Platform

Gian Paolo Baranzoni (AFI - Gruppo di Studio Supply Chain-Inovazione) ha descritto il funzionamento e l'architettura di un prototipo digitale per la tracciabilità completa e certificata dei farmaci sottoposti a *cold chain*. Il progetto, sviluppato con il supporto del Competence Center BI-REX, ha come obiettivo garantire la conformità dell'intera filiera distributiva alle normative vigenti, secondo criteri oggettivi e verificabili; eliminare la gestione cartacea e la raccolta manuale dei dati, a favore di un'acquisizione automatizzata da fonti eterogenee, interne ed esterne all'organizzazione; certificare e integrare i dati raccolti, generando record elettronici immutabili, validabili mediante tecnologia *blockchain*, per assicurare tracciabilità, integrità e trasparenza. La soluzione si basa su una piattaforma ***cloud*** centrale, che svolge le funzioni di acquisizione dati da dispositivi IoT dislocati lungo la catena logistica; integrazione con sistemi eterogenei (ERP, WMS, sensori di bordo, data logger, e altri); gestione della scalabilità e della sicurezza informatica; distribuzione delle informazioni a tutti gli *stakeholder* autorizzati. Tutti i dispositivi coinvolti nella catena del freddo possono essere interconnessi in tempo reale tramite protocolli IoT e servizi avanzati d'integrazione e messaggistica. Gli operatori della filiera (produttori, distributori, enti regolatori) possono così monitorare in tempo reale le condizioni operative, ricevere segnalazioni proattive ed eseguire analisi retrospettive. I dati raccolti sono storicizzati attraverso un registro distribuito basato su tecnologia *blockchain*, considerata la più sicura ed efficiente per garantire l'immutabilità, la trasparenza e la tracciabilità dei dati critici, in conformità con le linee guida delle Good Distribution Practices (GDP).



***Gian Paolo Baranzoni**, AFI*