

La filiera del farmaco Sfide e opportunità

Aschimfarma-Federchimica e AFI, nel corso di un webinar, hanno analizzato le criticità con cui la catena di fornitura dei medicinali è chiamata a fare i conti, fra vincoli regolatori e mutamenti delle politiche distributive dettati da Covid-19

Se l'è chiesto la prima relatrice del convegno virtuale di approfondimento sull'operatività delle imprese produttrici di principi attivi e medicinali organizzato da Aschimfarma - Federchimica e AFI. Antonella Volpe, Quality Assurance director di Industriale Chimica, ha avviato il recente webinar spiegando quali siano le caratteristiche delle catene di fornitura degli API del terzo

millennio, sempre più articolate e complesse. Impossibili da confinare al solo ambito della logistica e da non confondere con la pura movimentazione di merci. Il concetto di *Supply Chain*, infatti, si è evoluto nel tempo per assumere la veste non già di un semplice processo, quanto piuttosto di «un insieme di processi». Abbraccia le fabbriche e la produzione, a cascata poi i fornitori e i magazzini e il trasporto; infine, ma non

meno importanti, distributori e clienti. All'interno della fabbrica, prendersi cura della Supply Chain significa attivare una varietà di funzioni che spaziano dalla qualità alle relazioni con i produttori di materie prime e i vettori, fino al customer care. Se il traguardo finale di un tale ecosistema è portare valore e beneficio a 360 gradi, in primo luogo ai pazienti, allora ogni anello e ogni passaggio deve essere contrassegnato dalla garanzia di qualità e integrità. Tutti ne sono responsabili, in primo luogo da un punto di vista legale. La produzione, il oackaging, distributori ed esperi della parte regolatoria, benché siano poi i titolari dell'Autorizzacione all'Immissione in Commerio ad assumersi inevitabilmente gli oneri ultimativi e maggiori. Sulla Supply Chain «insistono periò aspetti di pianificazione straegica e aspetti pratici» e il boom ell'e-commerce sta contribuendo fare emergere con superiore hiarezza l'importanza di un conrollo ad ampio raggio.

iovernare la lobalizzazione

egli anni le normative si sono oltiplicate e sono state costantelente aggiornate. È il caso del dereto legislativo 219 del 24 aprile 206 in recepimento della direttila Ue 2001/83/CE, aggiornato col
ecreto 17 del 2014 in conformicon la direttiva 2011/62/CE e
fine di monitorare e impedire
ngresso di medicinali contraftti nella Supply Chain europea
gale. Proprio l'articolo 52-bis del
creto 219 fa evidente riferimen-

Un pedigree per i medicinali

Le autorità stanno spendendo per definire le aree di interesse prioritario per enti e istituzioni, aziende e player della catena. Tracciabilità dei materiali e processi; acquisizione di soft-skilsl avanzate e specifiche; consolidamento

e attribuzione trasparente delle responsabilità. La creazione, insomma, di un autentico pedigree della Supply Chain. Questo l'approdo finale cui tendere, rafforzando il dialogo fra ispettori e aziende, resilienza e continuità della catena.

Ciò deve essere fatto con la massima flessibilità e attenzione, perché la pandemia ha insegnato che la realtà può mutare repentinamente, ma pure che in nessun modo è pensabile il derogare dalla qualità, in nome della tutela dei pazienti.

to alla catena di fornitura e alla sua imprescindibile sicurezza. La Legge (si veda il decreto legislativo 17/2014) non fa eccezioni, neppure per gli importatori, imponendo loro l'obbligo di registrazione e autorizzazione di tutte le sostanze attive sterili di origine biologica trattate. Le Agenzie del Farmaco si sono mosse a loro volta. Ema ha stilato nel 2020 una Guideline che descrive le strategie di protezione della salute pubblica all'epoca del New Normal, sino al 2025. Ha lo scopo di anticipare una possibile fase di shortage e la possibile ripresa in grande stile della vendita di farmaci non (del tutto) sicuri. Cina e India sono fonti irrinunciabili di materie prime e la loro centralità è stata confermata in coincidenza con la pandemia. Questo impone la necessità di controlli globali, adeguati alla globalizzazione dei mercati e della Supply Chain farmaceutica.

Il valore del controllo

Come esempio della complessità che caratterizza la Supply Chain del farmaco, la Quality Assurance & Regulatory Affairs manager di Corden Pharma Bergamo, Luisa Torchio, si è rifatta al caso delle Nitrosammine.

composti dalle proprietà tossicologiche note, la cui presenza nei medicinali non è accettabile, poiché foriera di rischi senza nessun beneficio terapeutico. Nel 2018 la presenza di un'impurezza appartenente alla classe delle Nitrosammine in un antipertensivo ha messo questi composti sotto i riflettori. L'impurezza proveniva dal principio attivo valsartan e da una modifica della via di sintesi. Eventi simili hanno poi riguardato altri API della classe dei sartani e non solo. Le autorità regolatorie hanno richiesto ai titolari di AIC di rivedere le caratteristiche dei medicinali, segnalando il rischio di presenza di Nitrosammine. Gli stessi produttori di principi attivi sono stati chiamati a fornire a clienti e autorità le informazioni necessarie all'identificazione di un eventuale rischio di presenza di Nitrosammine nel farmaco. Tuttavia, queste possono anche formarsi come prodotti di degradazione del principio attivo o per interazione con alcuni componenti del confezionamento, oppure provenire da inquinamento, recupero o riciclo dei materiali e dei solventi. Se però la presenza dei composti può essere influenzata anche dalla qualità delle materie prime,

Supply Chain

è ancor più importante per il produttore conoscere la via di sintesi applicata dai fornitori, così da valutare eventuali reagenti i cui residui potrebbero portare alla formazione di Nitrosammine. Ecco perché tracciabilità e trasparenza della Supply Chain sono elementi tanto preziosi e perché la stipula di precisi accordi e l'assegnazione delle responsabilità fra attori della catena sono decisive. Né può essere trascurata la terziarizzazione di parte delle attività produttive a siti esterni, visto che la presenza di residui da altre lavorazioni che potrebbero contaminare il principio attivo o i suoi precursori è un rischio che il produttore di attivi deve considerare. «Resta prevedibile che l'attenzione delle autorità regolatorie sul tema resti alta: il ruolo del produttore di principi attivi quale interfaccia qualificata con il titolare dell'AIC e le autorità regolatorie è destinata a rivestire anche in futuro un ruolo centrale», ha concluso Torchio.

Persone qualificate e GMP

Il Quality Assurance manager di Recordati, Danilo Ratti, ha fatto luce sul ruolo delle Qualified Person (QP), deputate secondo la normativa Ema a garantire la conformità dei siti e dei processi produttivi agli standard delle Buone Pratiche di Fabbricazione dei Principi Attivi. La relazione ha trattato le loro dichiarazioni autentiche (QP Declaration), richieste per ogni sito produttivo di API e per tutti i prodotti finiti inseriti in registrazione. La dichiarazione è articolata in cinque punti riguardanti i siti produttivi di sostanze atLa catena e i suoi anelli: identikit dei *player*

Sono 3 le figure attive nell'importazione e distribuzione di API da Paesi extra-Ue. Ne ha parlato **Stefano Cavallé**, Business manager Pharma, Food & Health e Animal Nutrition di Azelis Italia.

- Broker: iscritti al relativo registro ministeriale, presenti in sede di trattativa commerciale. La loro attività non necessita di particolari autorizzazioni né di una persona responsabile. Non hanno visibilità su trasporto e stoccaggio e non sono proprietari della merce trattata. La loro è a pieno titolo un'intermediazione commerciale remunerata tramite commissioni.
- Distributori: iscritti nell'apposito registro dell'Azienda Territoriale Sanitaria (ATS) competente e obbligati per Legge a definire un responsabile, anche per trasporto e stoccaggio. Hanno la facoltà di essere

proprietari dei prodotti ed emettono regolare fattura.

· Importatori: un'autorizzazione specifica è loro rilasciata dall'Agenzia del Farmaco e devono essere in possesso di registrazione per il commercio e la distribuzione da parte dell'ATS. È loro imposta la presenza di una Qualified Person anche perché sono ritenuti responsabili delle condizioni di trasporto e stoccaggio, nonché del rilascio dei prodotti, di cui sono proprietari e per cui emettono fattura, entro il territorio dell'Unione europea. Secondo Cavallé l'Italia può a buon diritto dirsi uno dei Paesi che applica, in materia, le normative più stringenti, equiparando gli importatori di API alle officine farmaceutiche. In un panorama comunitario nel quale l'armonizzazione delle regole pare lungi dal concretizzarsi,

è chiaro che la disparità delle norme finisce per alterare la competitività. La pandemia, data la dipendenza dell'Occidente dalle forniture da India e Cina (il 50% circa del totale degli API) ha generato ulteriori criticità poiché i lockdown hanno creato discontinuità nei flussi e casi di carenza. Il blocco di alcuni API alle frontiere, o in partenza, ha inciso sull'innalzamento dei prezzi e sul lavoro della catena del valore nella sua interezza. Imperativo è perciò ricercare strategie e paradigmi alternativi a cominciare da quel reshoring (backshoring o nearshoring), rientro in Patria o riavvicinamento di produzioni e canali in precedenza delocalizzati, che qià si è fatto più diffuso e manifesto in vari segmenti della manifattura e il cui sviluppo può diventare cruciale.

tive e dei loro intermedi; gli importatori e detentori dell'autorizzazione alla produzione interessati dalla dichiarazione; i fondamenti della dichiarazione di conformità GMP e la dichiarazione di conformità stessa; la sezione riservata al nome e alla firma della QP. Specie in relazione alla conformità alle GMP, è previsto e ammesso il ricorso a servizi di audit esterni, anche se già condotti.

In tale circostanza devono esser soddisfatti tutti i requisiti di validità esistenti per l'attività di audit, tra i quali in particolare l'applicabilità dell'audit al processo dell'API oggetto della *QP Declaration* e la definizione delle responsabilità tra le parti. L'Autorità può chiedere copia dei rapporti di tali Audit a scopi di chiarimento. Con la *QP Declaration* non ci si è trovati di fronte all'in-

troduzione di vincoli inediti, e a una più puntuale definizione delle prerogative e responsabilità necessarie al controllo della Supply Chain. Proprio questo è stato fra gli argomenti-cardine del seminario AFI e Aschimfarma-Federchimica. Danilo Ratti, nell'illustrare i moduli e template a disposizione delle aziende per una compilazione guidata della dichiarazione, si è anche soffermato sul rapporto fra questa e l'Annex 16 delle Buone Pratiche di Fabbricazione europee. Il suo commento è parso allineato e coerente a quanto trattato dagli altri relatori, nel segno dell'indiscutibile affidabilità del bene-farmaco. «La globalizzazione della Supply Chain - ha riportato - è alla base dell'aggiornamento dell'Annex 16 entrato in vigore nell'aprile del 2016, nell'ambito delle misure atte a prevenire la commercializzazione di medicinali contraffatti. La Oualified Person deve disporre in maniera documentata delle informazioni dell'intera catena produttiva e distributiva del principio attivo e del medicinale, operando un'attiva sorveglianza su di essa».

Basta che funzioni?

Fra gli altri argomenti d'attualità, più che mai ai tempi del vaccino, c'è quello delle spedizioni e del trasporto di medicinali in temperatura controllata. Vi è coinvolta, analogamente a quel che accade per l'intera *Supply Chain*, un'ampia varietà di soggetti: le aziende fornitrici e produttrici, i vettori e i possibili appaltatori o subappaltatori esterni. A parlare delle dinamiche del settore è stato

Marco Carminati, Vertical Market Manager Healthcare per DB Schenker. Questi ha confermato i cambiamenti intercorsi negli ultimi anni presso tutti i player del comparto, coincisi ovunque con un percepibile aumento dell'attenzione e della qualità, anche qui, in osservanza delle best practice. Mentre un tempo, come Carminati ha sintetizzato, la logica dominante era il "purché funzioni". il varo da parte della Commissione europea delle Linee Guida sulle Buone Prassi di Distribuzione (2015) ne ha mutato il quadro. Le spedizioni a temperatura controllata hanno logiche proprie e questo influisce chiaramente sulla scelta e le tipicità dei mezzi di trasporto, sulle attività e competenze degli addetti. Non può essere dimenticato il fatto che in un'operazione di trasporto, a temperatura controllata o no, sono mediamente coinvolte circa 150 persone (dalla produzione alla consegna), un quantitativo difficile da armonizzare. Il rischio di inquinamento e contaminazione, fra le varie tappe di un viaggio, è senz'altro quanto mai concreto, anche perché gli aeroporti internazionali hanno lo scopo primario del trasporto passeggeri, contestualmente al trasporto merci. Tra queste, figurano anche prodotti sensibili come i farmaci a temperatura controllata». In quest'ultimo ambito si è tuttavia compiuto più di un passo in avanti, specie con la stesura datata al 2014 di uno specifico manuale IATA e la nascita, in tempi ancor più recenti, della certificazione CEIV Pharma (Center for Excel-



«Gli ultimi anni hanno visto un generale aumento di attenzione e qualità»

Marco Carminati Vertical Market Manager Healthcare di DB Schenker

lence for Perishable Logistics) che ha trovato per la prima volta applicazione all'aeroporto di Singapore. Molto si è fatto in tema di risk management, agendo sugli imballi protettivi e la tracciabilità, grazie alla più massiccia introduzione di sistemi GPS e data logger di misurazione; non da ultimo all'identificazione di scali e transit point qualificati e a temperatura controllata fino a un più attento rispetto delle procedure. I professionisti e le società coinvolte sono legati da rigorosi quality agreement e a conferire ulteriore qualità al trasporto è l'istituzione di strutture dedicate di cross docking. La condivisione dei dati tra gli attori della catena ha accelerato poi, secondo Carminati, la loro conoscenza: aziende di trasporto e spedizionieri sono nel novero dei fornitori critici e il loro operato è regolato e monitorato per il tramite di audit mirati. Il controllo della tracciabilità non avviene solo al livello di produzione di principi attivi farmaceutici, ma anche sulle fasi di successiva manipolazione, incluso il trasporto. Un efficace controllo presuppone collaborazione, anche in relazione alla sicurezza e integrità delle informazioni in gioco.