



UNIVERSITÀ DI PISA

**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'ENERGIA DEI SISTEMI
DEL TERRITORIO E DELLE COSTRUZIONI**

**RELAZIONE PER IL CONSEGUIMENTO DELLA
LAUREA MAGISTRALE IN INGEGNERIA GESTIONALE**

***Implementazione di un sistema track and trace per la
serializzazione di farmaci***

SINTESI

RELATORI

Prof. Ing. Valeria Mininno
*Dipartimento di Ingegneria
dell'Energia, dei Sistemi, del Territorio e delle Costruzioni*

Dott. Asif Naqui Ali
Kedrion S.p.A.

IL CANDIDATO

Nicholas Salotti

Sessione di Laurea Magistrale del 15/07/2020
Anno accademico 2019/2020
Consultazione non consentita

Sommario

Questo lavoro di tesi è il risultato della personale esperienza di tirocinio svolta presso l'azienda Kedrion S.p.A. di Castelvechio Pascoli (LU), multinazionale italiana specializzata nello sviluppo, produzione e distribuzione di farmaci plasma-derivati. L'oggetto di tale esperienza riguarda il progetto di implementazione della piattaforma TraceLink Life Sciences Cloud, scelta dall'azienda come sistema track and trace nell'ambito del processo di serializzazione dei farmaci destinati al mercato russo. Dopo alcuni cenni introduttivi sulla serializzazione farmaceutica, ed una presentazione dell'azienda nella quale è stato svolto il progetto, verranno descritti brevemente la struttura e le funzionalità del software, ed in modo più dettagliato le varie fasi del progetto. Il progetto si compone infatti di una prima parte di analisi della supply chain coinvolta nella distribuzione dei prodotti in Russia, seguita dalla fase di configurazione del sistema, per poi concludersi con l'esecuzione su di esso dei test di convalida. Tutto ciò è illustrato ovviamente, con particolare attenzione alle attività svolte in prima persona durante il periodo di permanenza in azienda.

Abstract

This thesis work is the result of my personal internship experience at Kedrion S.p.A. company in Castelvechio Pascoli (LU), Italian multinational specialized in the development, production and distribution of plasma-derived medicinal products. The subject of this experience concerns the implementation project of TraceLink Life Sciences Cloud platform, chosen by the company as a track and trace system, part of the serialization process for drugs distributed in the Russian market. After some introductory hints on pharmaceutical serialization and a presentation of the company involved in the project, structure and functionalities of the software, and the main steps of the project will be described. In fact, the project is divided into a first part of the involved supply chain analysis, followed by the system configuration phase, and finally ended with the execution of validation tests. Consequently, this thesis mostly focuses on the tasks I fulfilled during my stay in the company.

1 Introduzione

1.1 Presentazione del problema

Recentemente il fenomeno della contraffazione dei farmaci unitamente a quello dell'importazione parallela di prodotti non autorizzati, registra un trend in crescita, che coinvolge seppur in misura e con caratteristiche diverse, Paesi in via di sviluppo e Paesi industrializzati. In risposta a ciò, più di 40 Paesi hanno già introdotto leggi relative al tracciamento e al controllo dei farmaci, e in generale sia le economie più sviluppate che quelle in via di sviluppo hanno predisposto una roadmap di normative in materia, o sono comunque in procinto di farlo. Questa risposta oltre a contrastare la contraffazione e le catene di distribuzione parallele non autorizzate, è volta a migliorare la visibilità della supply chain del farmaco, data la difficoltà nel tracciare i resi o i prodotti richiamati, e la scarsità di strumenti data-driven per prevedere il comportamento dei pazienti. In tal senso sebbene ogni Paese abbia definito requisiti diversi, la quasi totalità si affida a un elemento centrale: la serializzazione.

1.2 Obiettivo

Il presente lavoro, realizzato a seguito della personale esperienza di tirocinio realizzata presso Kedrion S.p.A., ha in oggetto il progetto di implementazione di un sistema per la serializzazione dei farmaci, conforme ai requisiti normativi previsti per la distribuzione in Russia, che ne fa uno dei sistemi centralizzati più avanzati per il tracciamento e il controllo di prodotti farmaceutici. In particolare, all'interno di tale progetto, l'obiettivo del lavoro di tesi è stato l'implementazione di una piattaforma in cloud, scelta dall'azienda per essere parte del sistema track and trace nell'ambito del processo di serializzazione dei farmaci.

2 Cenni sulla serializzazione farmaceutica

Al fine di acquisire conoscenze utili per la stesura del lavoro, è in questo contesto che ho effettuato una ricerca di letteratura scientifica sul database accademico Scopus, che mi ha permesso di consultare diverse fonti e approfondire maggiormente l'argomento.

2.1 Una definizione

«*Serialization includes the processes of generating, encoding, and verifying the unique identity of individual physical items.*» è la definizione di serializzazione data dal NCPDP¹.

¹ Il National Council for Prescription Drug Programs è un'organizzazione no-profit per lo sviluppo di standard, accreditata ANSI, che con oltre 1575 membri rappresenta la maggior parte dei settori dell'industria farmaceutica.

La teoria alla base della serializzazione si fonda sul fatto che assegnando numeri univoci a ciascun prodotto, si riduce sostanzialmente il numero di prodotti che potenzialmente possono attraversare la catena di distribuzione senza essere individuati.

2.2 L'architettura di sistema

La serializzazione è un tipo di processo che deve essere controllato da un sistema complesso distribuito su più livelli, come definito dallo standard internazionale dell'International Society of Automation, ISA-95. Ogni sottosistema contenuto nei cinque livelli dell'architettura gestisce una fase del processo, ma scambia informazioni con altri sistemi aziendali appartenenti a livelli diversi, che rende pertanto necessaria una forte interconnessione.

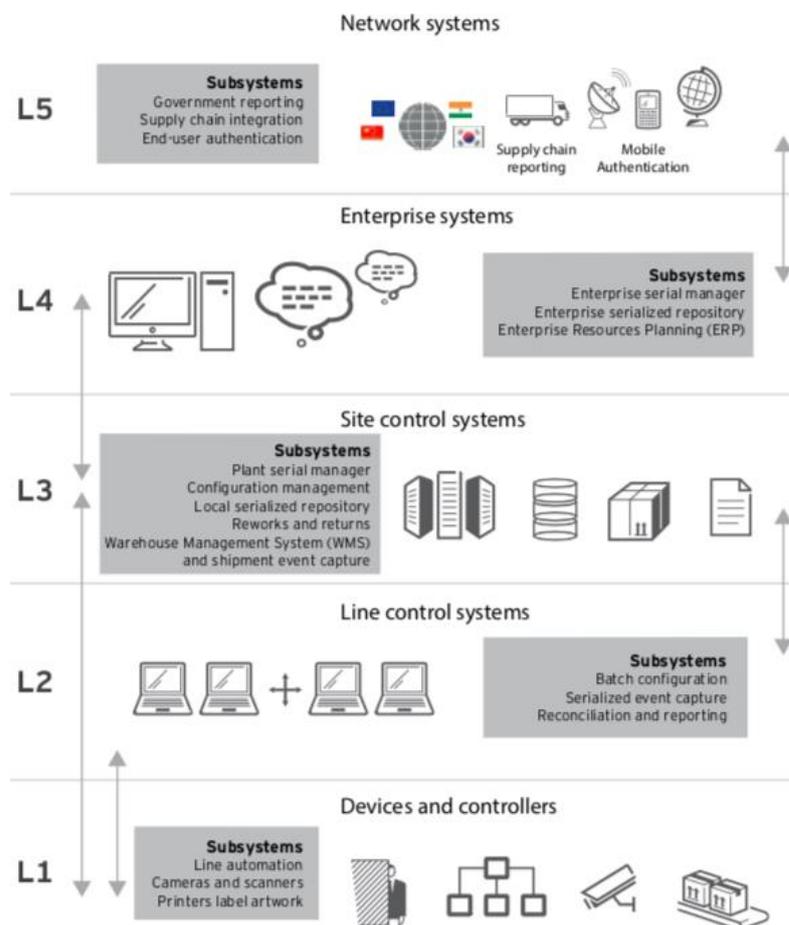


Figura 1 (Architettura di sistema per il processo di serializzazione)

La piattaforma oggetto di implementazione nel lavoro è il sistema L4, che ha la funzione di quello che in Figura 1 è menzionato come Enterprise serial manager ed Enterprise serialized repository.

3 Kedrion S.p.A.

Al fine di approfondire la conoscenza dell'azienda in cui si è svolto progetto, ho provveduto in questa parte a raccogliere informazioni su di essa attraverso la visione di documenti interni e interviste ai dipendenti.

3.1 L'azienda

Kedrion S.p.A. è un'azienda biofarmaceutica multinazionale specializzata nello sviluppo, produzione e distribuzione di farmaci plasma-derivati. Con sede a Castelvecchio Pascoli (LU) è la capogruppo di una costellazione di società distribuite in tutto il mondo, ed ha sedi produttive a Bolognana (LU), S. Antimo (NA), Gödöllő (Budapest), Melville (NY).

Lo stabilimento di Bolognana è l'unico in Italia in grado di produrre l'intera gamma di prodotti plasma-derivati, mentre quello di S. Antimo è specializzato nella produzione di immunoglobuline specifiche e virus del plasma inattivati. Lo stabilimento di Gödöllő era originariamente dedicato alle forniture per i mercati europei e asiatici, ma a seguito dell'importante ristrutturazione che ha più che raddoppiato la sua capacità, dalla fine del 2012 produce anche prodotti intermedi per lo stabilimento di Bolognana. Lo stabilimento di Melville attualmente fraziona il plasma principalmente per il mercato statunitense.

3.2 Il processo produttivo

È stato importante analizzare il processo di produzione per evidenziarne il legame con il processo di serializzazione da implementare, anche nell'ottica della successiva analisi del flusso fisico dei prodotti distribuiti in Russia.

Il processo produttivo di Kedrion può essere scomposto in alcuni sotto-processi principali:

- Controllo del plasma;
- Scongelo e frazionamento;
- Purificazione;
- Inflaconamento (e liofilizzazione a seconda del prodotto);
- Confezionamento.

Esattamente a questo punto inizia fisicamente il processo di serializzazione. I lotti sono poi sottoposti al Controllo di Stato prima di essere rilasciati sul mercato.



Figura 2 (Schema del processo produttivo)

4 Il caso di serializzazione per la Russia

In questa parte dapprima ho preso in esame i requisiti richiesti per la serializzazione dei prodotti destinati al mercato russo, attraverso una lettura delle normative e delle linee guida di riferimento; poi ho acquisito conoscenze sulla struttura e le funzionalità della soluzione scelta da Kedrion in tal senso, attraverso la visione di materiale fornito dal vendor.

4.1 I requisiti per un produttore farmaceutico

Nel 2019 e nel 2020 in Russia sono previsti i primi passi di un'ambiziosa roadmap che prevede l'entrata in vigore obbligatoria della marcatura digitale per diverse tipologie di beni venduti nel Paese, e che porterà all'adozione di un sistema track and trace nazionale unico. Tale sistema, chiamato Chestny ZNAK (tradotto letteralmente "segno onesto"), è stato creato dal CRPT² per l'implementazione di progetti globali nell'economia digitale.

Ciò che distingue questo sistema track and trace da quelli adottati in altri Paesi del mondo, è la modalità con la quale è garantita l'autenticità dei prodotti. Infatti, se la tipologia di sistema più diffusa si basa principalmente sulla codifica da parte di un produttore dell'identificativo unico del singolo articolo in un 2D DataMatrix, e sulla sua successiva verifica, in Russia viene inserito un ulteriore elemento che aggiunge un livello di sicurezza in più alle informazioni. Tale elemento, inserito nel 2D DataMatrix, consiste in un codice di verifica (crypto-code), che viene generato dal CRPT utilizzando tecnologie di crittografia.

4.2 TraceLink Life Sciences Cloud

Kedrion al fine di ottemperare ai requisiti normativi previsti dalla Russia, ha scelto come soluzione per il sistema L4: TraceLink Life Sciences Cloud (TL LSC). Questa soluzione è un sistema SaaS (Software as a Service) che si basa sull'architettura cloud nativa di Amazon Web Services con una piattaforma multi-tenant di rete, che consente scalabilità e connettività B2B. Una singola connessione («single instance») che punta alla piattaforma consente quindi a qualsiasi azienda di ottenere una connettività globale completa con tutti i suoi partner commerciali.

La struttura della piattaforma è modulare, con un insieme di moduli base della soluzione per la serializzazione, più dei moduli aggiuntivi che variano a seconda dei requisiti normativi del Paese per il quale l'azienda utilizza il sistema di serializzazione. I moduli base del sistema sono:

² Il Center for Research in Perspective Technologies è un progetto congiunto di USM, Rostec State Corporation e Elvis-Plus Group, che funziona sulla base di un partenariato pubblico-privato.

- **Master Data Exchange (MDX)**, che ha lo scopo di memorizzare i dati identificativi dell'azienda e dei relativi partner commerciali, e memorizzare inoltre le anagrafiche di prodotto e i relativi codici di imballaggio a livello di unità per la gestione dei seriali.
- **Serial Number Manager (SNM)**, che ha lo scopo di generare i seriali per tutti i livelli di imballaggio del prodotto e per tutti i Paesi in cui esso viene venduto.
- **Serial Number Exchange (SNX)**, che ha lo scopo di distribuire i seriali in tutti i siti dell'azienda. Non si limita però soltanto alla distribuzione, in quanto lo scambio dei seriali permette di gestire e tracciare il provisioning degli stessi, la loro messa in servizio e l'aggregazione, interagendo con le linee di confezionamento interne.
- **Serialized Operations Manager (SOM)**, che ha lo scopo di gestire le operazioni effettuate sui seriali in post-produzione, sia nei siti e nei magazzini dell'azienda produttrice, che nei siti di partner come CMO e 3PL.

5 Il progetto di implementazione

5.1 Aspetti preliminari

La Russia ha inizialmente fissato come date per la conformità ai requisiti di serializzazione, il 1° ottobre 2019 per le 12 nosologie VED³ e il 1° gennaio 2020 per tutti gli altri tipi di farmaci. Per questo l'intero progetto di introduzione di Kedrion ha previsto due fasi successive:

1. Implementazione nello stabilimento di S. Antimo (SA), per il confezionamento e la serializzazione di tutti i flaconi liofilizzati e delle siringhe (da gennaio 2020);
2. Implementazione nello stabilimento di Bolognana (BOL), per il confezionamento e la serializzazione di tutti i flaconi liquidi (da marzo 2020).

Lo scope del progetto oggetto del lavoro di tesi ha riguardato l'implementazione della piattaforma TL LSC all'interno dell'azienda, legata alla fase dello stabilimento di SA.

Il principale obiettivo in questo senso è stato quello di rendere il sistema tecnicamente installato e funzionante.

La metodologia utilizzata a tal fine ha seguito l'approccio tipico orientato al ciclo di adozione di un sistema informativo, adattato alle peculiarità dell'ambito farmaceutico. Il lavoro è stato quindi suddiviso nelle fasi di:

- Analisi;
- Configurazione;

³ VED (Vital and Essential Drugs) è un elenco federale di farmaci salvavita il cui prezzo è controllato dal governo al fine di garantire la prevenzione e il trattamento di alcune malattie, tra cui quelle con il più alto tasso di incidenza in Russia.

- Testing.

Durante il corso del progetto vi è stato l'annuncio da parte delle autorità russe della pubblicazione di una deroga che ha posticipato l'entrata in vigore della normativa, e quindi l'obbligatorietà di serializzazione, al 1° Luglio 2020. Questo ha comportato lo slittamento del Go-Live ufficiale al di fuori del periodo di tirocinio effettuato in azienda, rendendone pertanto impossibile l'inclusione nel lavoro di tesi.

5.2 Analisi

Dopo il Kick-off Meeting iniziale il Global Project Manager di Kedrion ha innanzitutto distribuito a tutti i soggetti coinvolti il GANTT di progetto, riferimento per le tempistiche delle attività legate al progetto stesso.

Dopodiché si è potuto iniziare con l'analisi della supply chain coinvolta nella distribuzione dei farmaci destinati al mercato russo. Questo in particolare, ha significato effettuare in primis una mappatura del flusso fisico dei prodotti lungo la catena di distribuzione, principalmente per individuare i soggetti coinvolti e definire le responsabilità dell'azienda nei confronti della normativa. Ciò ha permesso poi di effettuare una mappatura del flusso informativo legato agli aspetti di serializzazione, aggregazione e reporting, con focus rivolto alle operazioni da compiersi attraverso la piattaforma TL LSC.

Inizialmente ho raccolto in una tabella l'elenco dei farmaci venduti in Russia, specificandone dosaggio e tipologia. Poi, attraverso la visione di documenti interni e interviste, ho ricostruito il percorso dei diversi prodotti, dalla loro produzione alla loro vendita in Russia.

I prodotti con stesso percorso sono stati raggruppati logicamente, per facilitare la successiva mappatura dei flussi fisici, visibile in Figura 3.

Dalla mappa si può osservare innanzitutto come vi siano tre diverse casistiche di flusso fisico a seconda della tipologia di farmaco:

- Liquidi, che vengono prodotti, inflaconati e serializzati a BOL;
- Liofilizzati, che vengono prodotti a BOL, ma inflaconati e serializzati a SA;
- Immunoglobina specifica, che viene prodotta, inflaconata e serializzata a SA.

In ogni caso i lotti sono poi spediti al magazzino Kuhene+Nagel di Sizzano (PV) in attesa dell'autorizzazione al rilascio sul mercato.

Da notare che successivamente Kedrion non adotta una distribuzione diretta, ma vende i prodotti ad un partner che si occupa sia dell'importazione che della distribuzione in Russia degli stessi.

Ciò è stato importante per delimitare le responsabilità dell'azienda riguardo al reporting nei confronti delle autorità russe.

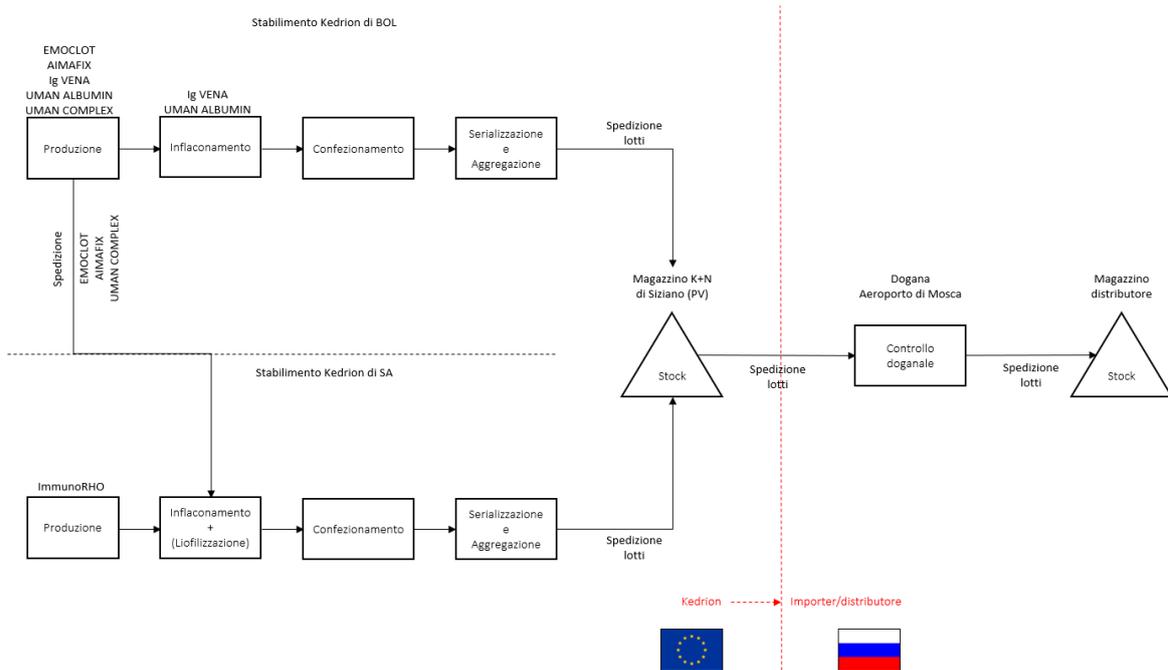


Figura 3 (Mappa del flusso fisico dei prodotti distribuiti in Russia)

Successivamente, seguendo le linee guida tecniche pubblicate dalle autorità russe e adoperando le conoscenze acquisite sulla struttura e le funzionalità del software, ho effettuato una mappatura del flusso informativo relativo al processo di serializzazione, aggregazione e reporting, visibile nella Figura 4.

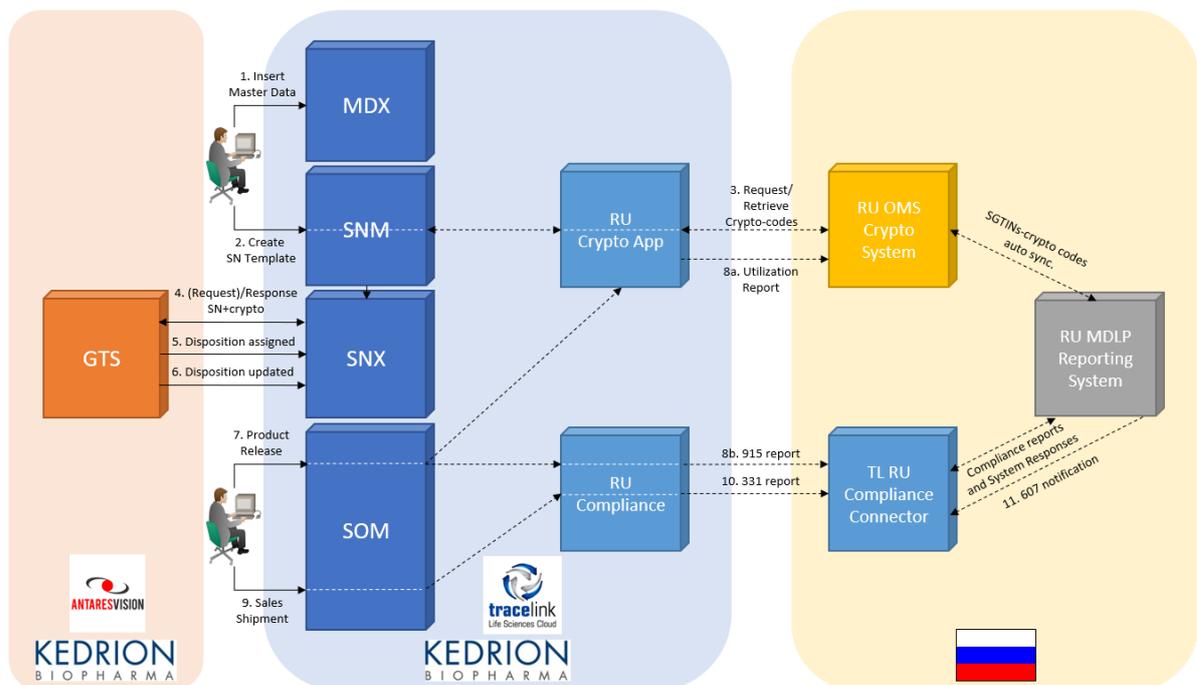


Figura 4 (Diagramma di rete con flusso informativo che coinvolge la piattaforma TL LSC)

Nel diagramma si possono osservare le operazioni che gli utenti devono svolgere manualmente sulla piattaforma, importante per la successiva creazione dei ruoli; e la sequenza di scambi informativi che TL LSC effettua con il sistema L3 del sito Kedrion di SA da un lato, e con i sistemi L5 governativi russi dall'altro.

5.3 Configurazione

Prima di iniziare con le attività pratiche di configurazione del sistema, ho partecipato a webinar organizzati dal vendor e a sedute settimanali di training impartite telematicamente da consulenti di LifeBee⁴, riguardanti i procedimenti da utilizzare nella configurazione della piattaforma.

Dopodiché ho potuto iniziare a collaborare attivamente nella configurazione del sistema in ambiente iTest, che ha previsto le seguenti attività:

- Inserimento dei Master Data;
- Creazione dei template di seriali;
- Creazione dei ruoli e assegnazione agli utenti.

Per quanto riguarda l'**inserimento dei Master Data**, in particolare sono stati inseriti: Company Master Data, Partner Master Data e Product Master Data.

I Company Master Data includono i dati anagrafici relativi sia alla sede legale che alle sedi operative dell'azienda.

I Partner Master Data includono, in modo analogo ai precedenti, dati anagrafici relativi alle sedi dei soggetti con i quali l'azienda scambia transazioni durante l'intero processo; in questo caso, le due aziende che Kedrion adotta per l'importazione e la distribuzione dei suoi prodotti in Russia.

I Product Master Data includono i dati relativi ai prodotti distribuiti in Russia; in particolare sono richiesti: Item Codes, Target Markets, Item Information e Packaging Information.

Dato che la piattaforma consente l'importazione diretta dei dati anagrafici in file CSV, invece di compilare manualmente i campi richiesti attraverso l'interfaccia utente, sono state raccolte le informazioni e gli identificativi richiesti in tabelle create su Microsoft Excel.

Per quanto riguarda la **creazione dei template dei seriali** si è invece dovuto utilizzare l'interfaccia utente attraverso il modulo SNM. I template sono dei modelli per la generazione dei seriali, che consentono di effettuare un auto-replenishment del pool di seriali del GTS dello stabilimento, a seguito del raggiungimento di determinati valori di soglia. In questo

⁴ Società partner di TraceLink che offre consulenza informatica nei progetti di introduzione della piattaforma LSC.

senso, da specificare che per l'inserimento di tali valori di soglia sono stati utilizzati i dati relativi alla batch size dei lotti di prodotto in termini di pezzi (standard nel caso di Kedrion), cui è stato applicato un margine di sicurezza stabilito in base ai dati indicati dal fornitore.

Anche per quanto riguarda la **creazione dei ruoli e l'assegnazione agli utenti** si è dovuta utilizzare l'interfaccia utente. Vi è da precisare che TL LSC prevede di default tre tipi di ruoli (Company Administrator, Service Manager, Service Member) ma offre anche la possibilità di creare ruoli ad hoc specificando le singole funzioni alle quali l'utente ha accesso, ed in che modo, ovvero se vi ha pieno accesso o ha accesso per sola lettura. Questo è importante dato che la segregazione dei dati sul sistema è relativamente povera, non permettendo ad esempio la possibilità di segregare i dati in base alla dislocazione geografica degli stabilimenti. Quindi per una efficace gestione del sistema, si è deciso di creare tre nuovi ruoli coerentemente alle operazioni da effettuare sulla piattaforma emerse in fase di analisi. I tre nuovi ruoli (Kedrion User, Serialization User, RU Lot Release User) sono stati dapprima definiti in una tabella descrittiva, poi configurati manualmente sulla piattaforma. Fatto ciò, utilizzando ancora l'interfaccia, si è infine assegnato almeno un utente ad ogni ruolo creato.

5.4 Testing

La fase di testing si inserisce nel più ampio contesto di Computer System Validation, ovvero la validazione di sistema informatizzato, che in un'azienda farmaceutica è vincolante per l'approvazione del farmaco presso i Ministeri della Salute, e quindi per il rilascio sul mercato dei lotti di prodotto.

L'approccio utilizzato per la convalida ha seguito la GAMP 5, la più nota guida di settore, pubblicata da ISPE⁵. Questo approccio prevede l'esecuzione di tre protocolli di test (IQ, OQ, PQ)⁶ che hanno lo scopo di comprovare l'adeguatezza del sistema alle specifiche progettuali (DS, FS, URS)⁷. I protocolli per i test IQ/OQ sono eseguiti direttamente da TL, di cui provvede sempre a fornire un certificato al momento del rilascio di un nuovo upgrade o update, sia per la piattaforma in ambiente iTest che in ambiente Prod. Il protocollo di PQ invece, in conformità al Validation Plan redatto da PQE⁸, è quello applicato ai test svolti in questa fase all'interno dell'azienda, sulla piattaforma in ambiente iTest. Esso rappresenta una verifica

⁵ International Society for Pharmaceutical Engineering.

⁶ Installation Qualification, Operational Qualification, Performance Qualification.

⁷ Design Specifications, Functional Specifications, User Requirements Specification.

⁸ Società che offre servizi di consulenza sulla validazione di sistemi.

documentata che il sistema, inserito nel processo (e quindi collegato con gli altri sistemi e dispositivi necessari) può operare efficacemente e in modo riproducibile.

In questa fase ho collaborato con il testing team nell'esecuzione dei test, svolgendo in prima persona azioni di prova relative ai primi tre dei sei test contenuti nel protocollo, visibili nella Tabella 1.

Test Code	Test Object
T&T.PQT.001	Role Management and User Access
T&T.PQT.002	Master Data Management
T&T.PQT.003	Serial Number Template Creation
T&T.PQT.004	Serial Number Provisioning
T&T.PQT.005	Serialized Production Order Processing
T&T.PQT.006	Aggregation and Report Management

Tabella 1 (Elenco dei test presenti nel protocollo di PQ)

Seguendo le istruzioni contenute nel protocollo ho eseguito le azioni di prova sulla piattaforma, raccolto gli screenshot ad evidenza di ogni azione, e compilato il documento cartaceo con il risultato (Passed/Failed).

6 Conclusioni

Essendosi completata con successo la fase di testing del sistema TL LSC in ambiente iTest, dato il superamento dei sei test inclusi nel protocollo di PQ senza alcuna deviazione, si può concludere come l'obiettivo del lavoro di implementazione della piattaforma sia stato raggiunto. Il sistema è stato infatti reso installato e funzionante: pronto da un lato ad essere utilizzato in ambiente iTest per lo svolgimento di sedute di training impartite agli utenti finali; dall'altro ad essere utilizzato in ambiente Prod per finalizzare la convalida, ripetendo il protocollo di PQ su lotto concorrente, ovvero non utilizzando placebo nell'esecuzione del processo, ma il primo vero e proprio lotto di farmaci spediti in Russia.

Nonostante lo spostamento della data di Go-Live in seguito al posticipo di entrata in vigore della normativa, dovuto alla scarsa readiness di molti produttori farmaceutici e relativa supply chain, Kedrion è riuscita a rimanere allineata con le iniziali date indicate dalla legge, diventando in questo modo una fra le prime dieci aziende al mondo a serializzare comunque i farmaci destinati in Russia nel periodo transitorio.

Oltre a una possibile integrazione con il sistema ERP aziendale, che potrebbe portare vantaggi in termini di efficienza nello svolgimento del processo, gli sviluppi futuri di questo progetto di implementazione riguarderanno sicuramente l'allargamento dell'uso della piattaforma TL LSC, sfruttando la modularità e la scalabilità di questa soluzione, alla serializzazione e al tracciamento di prodotti destinati ad altri mercati oltre a quello russo.