

POLITECNICO DI TORINO

Collegio di Ingegneria Gestionale
Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Gestionale (L31)



Tesi di Laurea Magistrale

Analisi della supply chain dei vaccini anti Covid-19

Relatori

Prof.ssa Anna Corinna Cagliano

Candidato
Gianrichard Agojo

A.A. 2020/2021

INDICE

Introduzione.....	5
1. Il Covid-19: panorama generale e i vaccini	7
1.1 Proprietà e struttura del virus.....	8
1.1.1 La replicazione virale della Sars-Cov-2.....	10
1.2 I sintomi	11
1.2.1 La trasmissibilità del virus	12
1.3 Modalità di individuazione del virus	14
1.3.1 Tracciamento	16
1.3.2 Trattamenti principali anti-covid	17
1.4 Aggressività e letalità del virus.....	19
1.4.1 Statistiche dei decessi da Coronavirus.....	20
1.5 Il vaccino anti Covid-19	22
1.5.1 Sviluppo dei vaccini anti-Covid-19	23
1.5.2 Negoziazioni contrattuali e finanziamenti	26
1.5.3 Caratteristiche tecnologiche e proprietà	31
1.5.4 Statistiche sulla vaccinazione	33
1.5.5 Prospettive future	34
1.6 Il modello Supply Chain Operations Reference (SCOR).....	36
1.6.1 Analisi della letteratura	39
2. Fase di produzione dei vaccini anti Covid-19.....	43
2.1 Modello di business:i CDMO	45
2.2 Vaccino Pfizer-BioNTech:Overview	47
2.2.1 Approvvigionamento	48
2.2.2 Produzione	50
2.2.3 Distribuzione.....	53
2.2.4 Criticità	55
2.3 Vaccino Moderna:Overview	56
2.3.1 Approvvigionamento e produzione.....	56
2.3.2 Distribuzione	59
2.3.3 Criticità	60
2.4 Vaccino Janssen:Overview	61
2.4.1 Approvvigionamento, produzione e distribuzione.....	62
2.4.2 Criticità.....	64
2.5 Vaccino Astrazeneca:Overview	66
2.5.1 Approvvigionamento, produzione e distribuzione.....	66
2.5.2 Criticità.....	70
2.6 Possibili soluzioni per l'efficientamento della catena logistica	72
2.6.1 Best practice sulla gestione operativa e infrastrutturale.....	74
2.6.2 Best practice sulla gestione delle transazioni commerciali.....	77

3. Mappatura dei processi di distribuzione dei vaccini anti-Covid tramite modello SCOR: il caso italiano.....	80
3.1 Il piano vaccinale anti-Covid italiano:Overview	80
3.2 La supply chain dei anti-Covid	82
3.3 Mappatura dei processi di distribuzione	84
3.4 Processi logistici dell’hub nazionale.....	88
3.4.1 Pianificazione della supply chain.....	89
<i>Identificazione e prioritizzazione della supply chain.....</i>	<i>91</i>
<i>Definizione e comunicazione della supply chain.....</i>	<i>93</i>
<i>Identificazione e prioritizzazione dei requisiti di prodotto.....</i>	<i>95</i>
<i>Identificazione delle risorse disponibili e bilanciamento tra requisiti e risorse.....</i>	<i>97</i>
<i>Pianificazione dell'approvvigionamento.....</i>	<i>101</i>
3.4.2 Approvvigionamento.....	102
<i>Pianificazione degli arrivi e ricezione del prodotto</i>	<i>103</i>
<i>Verifica del prodotto</i>	<i>104</i>
<i>Stoccaggio del prodotto</i>	<i>105</i>
<i>Identificazione della condizione di difetto del prodotto.....</i>	<i>107</i>
3.4.3 Spedizione.....	108
<i>Identificazione dei requisiti di spedizione.....</i>	<i>108</i>
<i>Identificazione delle risorse di spedizione bilanciamento tra requisiti e risorse.....</i>	<i>109</i>
<i>Generazione dei piani di spedizione.....</i>	<i>111</i>
<i>Spedizione e trasporto.....</i>	<i>111</i>
3.4.4 Gestione dei dati e delle informazioni della supply chain.....	113
<i>Tracciabilità.....</i>	<i>115</i>
3.4.5 Gestione delle risorse umane.....	118
3.4.6 Gestione del rischio nella supply chain.....	120
3.4.7 Gestione delle performance nella supply chain.....	121
3.5 Processi logistici degli hub a livello regionale: caso dell’ASL della città di Torino.....	122
3.5.1 Pianificazione della supply chain	123
<i>Pianificazione delle modalità di somministrazione.....</i>	<i>126</i>
<i>Punti vaccinali territoriali straordinari</i>	<i>128</i>
3.5.2 Approvvigionamento e programmazione: testimonianza ASL della città di Torino.....	131
<i>Approvvigionamento, stoccaggio e trasporto</i>	<i>132</i>
<i>Pianificazione delle risorse, valutazione della capacità di stoccaggio e criticità.....</i>	<i>134</i>
<i>Allocazione e distribuzione dei vaccini nei punti vaccinali.....</i>	<i>136</i>
<i>Gestione informativa</i>	<i>137</i>
<i>Criticità nella pianificazione.....</i>	<i>138</i>
3.6 Processi logistici degli hub a livello di punto vaccinale.....	139

3.6.1 Smaltimento dei rifiuti	141
3.7 Indici di performance.....	142
3.8 Criticità e proposte di miglioramento.....	149
3.8.1 Fase di somministrazione	149
3.8.2 Localizzazione e spazi dei punti di somministrazione.....	150
3.8.3 Logistica inversa.....	151
3.8.4 Distribuzione dell'ultimo miglio e unità mobili.....	151
3.8.5 Pianificazione e gestione degli appuntamenti.....	152
3.8.6 Monitoraggio e tracciabilità.....	156
4. Conclusioni.....	158
4.1 Benefici e valore aggiunto del lavoro di tesi	158
4.2 Limitazioni del lavoro di tesi e prospettive future per la ricerca	160
Bibliografia.....	162
Sitografia.....	164
Ringraziamenti.....	168

INTRODUZIONE

Il presente elaborato sviluppa un'analisi dettagliata dei processi logistici relativi alla distribuzione dei vaccini anti Covid-19, dalla produzione fino alla distribuzione finale nei punti di somministrazione.

La motivazione è data dal fatto che la pandemia recentemente causata dal Coronavirus, scoppiata a fine 2019, ha portato allo sviluppo dei vaccini, che di fatto sono l'unico rimedio efficace per la lotta all'epidemia in corso. A partire da questa strategia di risposta sono stati implementati in tutti i paesi del mondo dei piani vaccinali, i cui fattori critici di successo risiedono nella gestione della catena logistica dei suddetti farmaci. Dall'analisi della letteratura emerge una carenza di studi e articoli dedicati alle strategie vaccinali dal punto di vista logistico e il più delle volte focalizzate su aspetti specifici della filiera, come la pianificazione, lo stoccaggio, il trasporto. Pertanto, la presente trattazione si pone un duplice obiettivo: realizzare un'analisi organica e strutturata della supply chain dei vaccini anti Covid-19, con particolare attenzione alla gestione italiana e in secondo luogo integrare nell'analisi best practice e proposte di miglioramento, in base a consultazioni di documenti ufficiali governativi e intergovernativi e confronti diretti con responsabili operativi nelle pratiche logistiche in materia di gestione e distribuzione dei vaccini anti Covid-19.

Il lavoro è articolato in quattro capitoli, di cui l'ultimo è il conclusivo.

Il primo capitolo si concentra sul background generale della pandemia e sulle caratteristiche principali che hanno portato allo sviluppo dei vaccini. In particolare, sono analizzati aspetti come: i sintomi, la modalità di trasmissione, modalità di tracciamento, la letalità virale fino ad arrivare ad un dettagliato excursus sui vaccini anti Covid-19, dallo sviluppo clinico alle forme di negoziazione contrattuale mentre l'ultima parte è dedicata alla presentazione del modello SCOR, utilizzato in seguito per l'analisi della supply chain vaccinale, e ad una breve revisione sulla letteratura scientifica corrente relativa alla logistica dei vaccini anti-Covid. In conclusione del primo capitolo della tesi, viene introdotta una disamina sullo stato dell'arte della letteratura della supply chain relativa ai vaccini anti-Covid, per comprendere quali tematiche vengono maggiormente trattati e quali questioni presentano invece una carenza nella ricerca scientifica.

Il secondo capitolo descrive la fase produttiva e l'approvvigionamento delle case farmaceutiche con un focus sulle diverse filiere implementate. Per ogni vaccino vengono individuati le principali criticità che impediscono in particolare un flusso di materie prime e personale sostenibile per i

ritmi di produzione e alcune potenziali soluzioni, sia da un punto di vista delle transazioni commerciali sia per quel che riguarda gli aspetti operativi dei trasferimenti di prodotto.

Il capitolo successivo, che costituisce la parte più corposa del lavoro, si concentra sul processo di approvvigionamento e distribuzione dei vaccini anti Covid-19 focalizzata sulla gestione italiana. La trattazione è articolata su tre livelli territoriali: l'hub centrale, le aziende sanitarie locali (livello regionale) e il punto vaccinale. Sfruttando il modello di riferimento SCOR, è stata effettuata l'operazione di mappatura, associando le attività previste nella campagna vaccinale in termini logistici con le attività previste dal modello di riferimento, permettendo di descrivere i processi as is, e mediante la consultazione dei documenti disponibili sono state proposte delle raccomandazioni e buone pratiche per ogni singola attività. Inoltre, a livello regionale, è stato analizzato il caso di studio della città di Torino, realizzando delle interviste sul campo, coinvolgendo le strutture Farmacie Ospedaliere e Tecnologie dell'ASL di Torino deputate rispettivamente allo stoccaggio, preparazione materiale dei vaccini per la spedizione finale e alla pianificazione nei punti vaccinali, a cui sono state poste questioni relative alla pianificazione delle attività logistiche pre-campagna vaccinale e ai processi operativi gestiti attualmente. Sono infine stati individuati degli indicatori di performance, a supporto del monitoraggio delle prestazioni globali della catena di approvvigionamento dei vaccini anti Covid-19.

I benefici portati alla letteratura dal presente lavoro di tesi sono principalmente legati alla mappatura delle attività logistiche tramite modello SCOR, che hanno permesso di individuare le inefficienze reali e criticità, grazie anche all'esperienza condivisa dagli attori coinvolti sul campo e sulla base delle quali sono state avanzate proposte di miglioramento, in particolare nella fase di ultimo miglio e somministrazione finale del vaccino, pianificazione e gestione delle vaccinazioni e monitoraggio dei vaccini durante la fase di trasporto e distribuzione. Oltre a ciò, sono stati individuati degli indicatori di performance utili, al fine di monitorare i processi logistici che vengono gestiti nei tre nodi della supply chain presi in esame, fornendo una panoramica dell'andamento complessivo delle attività, in maniera tale da agire proattivamente per garantire lo standard richiesto per i singoli processi.

1. IL COVID-19: PANORAMA GENERALE E I VACCINI

In questo primo capitolo verrà ripercorso in sintesi l'evoluzione della pandemia causata dal COVID-19, evidenziando gli aspetti scientifici salienti, dal meccanismo di funzionamento virale agli impatti sociali; nella seconda parte verrà presentato un excursus generale relativo ai vaccini anti-Covid, dallo sviluppo clinico alle forme di negoziazione contrattuale mentre l'ultima parte è dedicata alla presentazione del modello SCOR, strumento utilizzato successivamente per l'analisi della supply chain vaccinale, e ad una breve revisione sulla letteratura scientifica corrente in tema di logistica dei vaccini anti-Covid.

I primi casi da COVID-19 (coronavirus disease 2019), la malattia associata alla sindrome respiratoria acuta grave Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), il nome dato al nuovo coronavirus del 2019, sono stati comunicati dalle autorità cinesi a seguito di una insolita polmonite virale in alcuni pazienti nel dicembre 2019 nella città di Wuhan, in Cina.

Dall'analisi completa della sequenza genetica della SARS-CoV-2, gli esperti hanno dimostrato che la SARS-CoV-2 ha un'origine zoonotica, ovvero trasmessa dagli animali all'uomo.

Il messaggio genetico della SARS-CoV-2 è contenuto in un unico filamento di RNA (acido ribonucleico) e in base alle sue proprietà genomiche è stato associato ai Coronavirus (CoV), che costituiscono la sottofamiglia Orthocoronavirinae appartenente alla famiglia dei Coronaviridae, dell'ordine Nidovirales. I CoV sono classificati in quattro generi importanti che includono Alphacoronavirus (Alpha-CoV), Betacoronavirus (β -CoV, a cui appartiene la SARS-CoV-2), Gammacoronavirus e Deltacoronavirus.

La SARS-CoV-2 è stato così denominata perché presenta una mappa genomica al 75-80% identico a quello del virus SARSCoV (Severe Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus), il ceppo virale responsabile dei focolai della sindrome respiratoria acuta grave, che si verificò tra il 2002 e il 2004 nella provincia del Guangdong in Cina, e diffusosi in altri 29 Paesi; il virus responsabile della pandemia in corso è il settimo dei Coronavirus noti per aver infettato gli esseri umani ed è tragicamente quella più aggressiva avendo causato al 21/07/2021, 127044 vittime in Italia e più di 4 milioni nel mondo [1].

1.1 PROPRIETÀ E STRUTTURA DEL VIRUS

Morfologicamente il genoma della SARS-CoV-2, difeso all'interno di un piccolo guscio denominato capside, è formato da un singolo filamento di RNA a polarità positiva (ssRNA+), superiore rispetto agli altri virus a RNA, poiché possiede un genoma di oltre 29891 nucleotidi (considerati come i “mattoncini” del codice genetico), che codifica per 9.860 aminoacidi.

Questo genoma si compone in geni (dove per geni s'intendono segmenti del RNA e quindi si possono considerare segmenti di nucleotidi) che codificano per le proteine strutturali e geni che codificano per proteine non-strutturali.

Le proteine strutturali concorrono a formare la struttura di SARS-CoV-2 (vedi Figura 1), mentre le proteine non strutturali (nsp) regolano e governano i processi di replicazione e assemblaggio del virus.

Procedendo esternamente vi sono diverse proteine strutturali che contribuiscono alla formazione delle componenti della capsula sferica che contiene l'RNA del SARS-CoV-2:

- Il *pericapside*, ricco di proteine E (da envelope che significa involucro), costituito da un duplice strato fosfolipidico derivato dalle cellule infettate. Quest'ultimo strato circonda il capside in cui è contenuto il genoma del virus ed è responsabile dell'“inganno” alle difese immunitarie delle cellule ospiti, che non riescono a riconoscerlo come una minaccia esterna.
- Le *proteine E* svolgono un ruolo funzionale molto importante: esse, infatti, sono di supporto all'assemblaggio e al rilascio dei virioni, cioè la forma matura del virus, formata da una molecola di acido nucleico racchiusa dal capside.
- *Proteine di membrana (M)* o *Matrice* che formano uno strato che si interpone fra il capside e il pericapside. La proteina M di SARS-CoV-2 oltre a caratterizzare la forma del pericapside, interagisce con le proteine E, N ed S, contribuendo all'assemblaggio dei nuovi virioni all'interno dell'ospite. In particolare, l'interazione tra la proteina M e la proteina S permette l'incorporazione lo sviluppo di quest'ultima nei nuovi virioni; l'interazione tra la proteina M e la proteina N stabilizza il nucleocapside (ossia il complesso che rappresenta il capside e il genoma virale contenuto al suo interno), infine l'interazione con le proteine E, contribuisce alla formazione del pericapside.

- Sulla superficie del capside si osservano delle punte (dette spicole) che attraversano il pericapside. Queste sono le glicoproteine S, ovvero le proteine “*spike*”, che consentono al virus di attaccare le cellule umane e conferiscono al virus la caratteristica forma a corona (Figura 2). Ulteriori dettagli saranno presentati nel prossimo paragrafo relativo al meccanismo d’azione del virus, dove le proteine spike rivestono un’importanza essenziale nel processo d’infezione virale.
- La proteina nucleocapsidica (*N*), è l'unica proteina di SARS-CoV-2 in grado di legarsi al genoma virale ed è coinvolta anche nella trascrizione e nella replicazione dell'RNA virale. Grazie a questa proprietà, è determinante nel processo di confezionamento dell'RNA virale all'interno dei nuovi virioni. L' interazione le proteine N e M stabilizza il nucleocapside e promuove l'assemblaggio finale dei virioni.
- La proteina emoagglutinina-esterasi (HE) è una proteina del rivestimento, più piccola della glicoproteina S, svolge una funzione centrale durante la fase di rilascio del virus all’interno della cellula ospite [2].

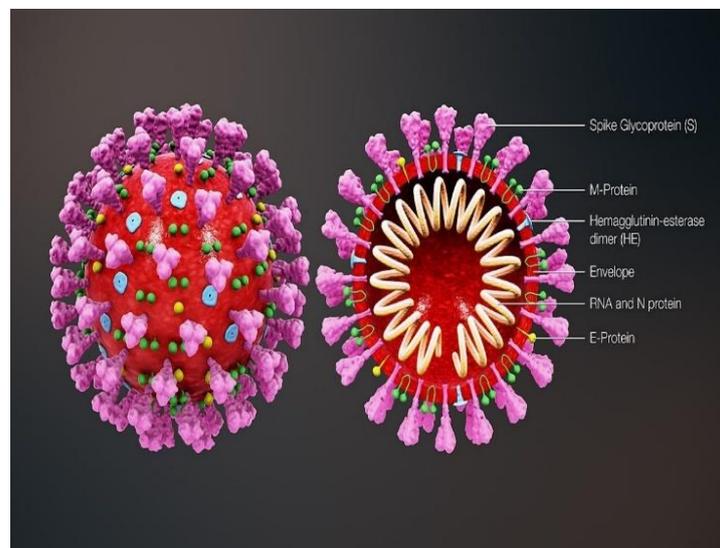


Figura 1: Rappresentazione della struttura SARS-CoV-2 [2]

1.1.1 LA REPLICAZIONE VIRALE DELLA SARS-COV-2

La codificazione e la replicazione della SARS-CoV-2 non avviene autonomamente, ma necessita di una cellula ospite che predisponga loro tutta la componente biosintetica per la replicazione. La SARS-CoV-2 penetra pertanto nelle cellule epiteliali del polmone (ma anche in altre parti dell'organismo come il cuore, il rene e l'intestino) e mediante la proteina di superficie spike è in grado di connettersi al recettore della cellula ospite, chiamato enzima di conversione dell'*angiotensina II* (*ACE2*), posto sulla superficie della membrana plasmatica e che funge da punto di accesso nelle cellule per il coronavirus in questione. La proteina spike si compone di due subunità, una (detta S1) ospita una sequenza di aminoacidi noto come RBD (acronimo inglese che sta per "Receptor Binding Domain", ossia dominio di legame al ricettore), che si lega al ricettore cellulare ACE2 e l'altra (detta S2) che provvede all'ingresso del virus nella cellula una volta che è avvenuto il collegamento con il ricettore cellulare. In particolare, la proteina S si presenta come un trimero con tre teste (cioè formato da catene proteiche identiche) che specificatamente individua ACE2 come ricettore.

Quando il virus non sta infettando nessuno, la proteina spike è in forma inattiva, ed è solo nel momento in cui il virus incontra un potenziale organismo da infettare che transita ad una forma attiva: affinché le proteine spike vengano attivate e penetrino le membrane cellulari è necessario, infatti, l'intervento di specifiche proteasi cellulari dell'ospite stesso (detti anche enzimi proteolitici).

Queste proteasi sono la *serin proteasi transmembrana 2* (*TMPRSS2*) e le *proteasi lisosomiali catepsine*,

che sono enzimi in grado di processare e spezzare il punto di confine tra S1 e S2 (sito di taglio proteolitico).

Questo permette un cambio di conformazione strutturale che consente alla particella virale di legarsi al recettore, avvicinare la propria membrana virale alla membrana plasmatica della cellula ospite con conseguente fusione tra membrane e liberarsi del capsido che lo protegge diffondendo il materiale genetico grazie agli enzimi lisosomiali, ricche di proprietà degradanti.

La SARS-CoV-2 infine si libera del capsido che lo protegge e diffonde il materiale genetico grazie agli enzimi lisosomiali ricche di proprietà degradanti.

La corretta replicazione cellulare viene interferita dall'RNA del virus che inizia a produrre proteine strutturali e ausiliarie per replicarsi.

Mediante il coinvolgimento di due specifici enzimi virali, la *proteasi principale (Mpro)*, che è una proteasi simile alla chimotripsina (3CLpro) e la *proteasi simile alla papaina (PLpro)*, le poliproteine vengono tagliate in punti ben precisi generando le 16 proteine non strutturali distinte (nsp) che formano il *complesso di replicazione-trascrizione (RTC)*, responsabile della replicazione del virus dentro una cellula ospite.

Grazie ad un meccanismo di esocitosi o a causa della morte della cellula che le ospita, le neo-cellule infette sono in grado di uscire dalle cellule ospiti andando successivamente a colpire le altre cellule epiteliali con tutte le conseguenze funzionali dell'organo colpito.

L'azione enzimatica e la catena virale che ne consegue hanno generato i gravi sintomi e i tassi preoccupanti di mortalità dei soggetti infetti [3].

1.2 I SINTOMI

A più di un anno dall'inizio della pandemia, le ricerche scientifiche sul virus e sulle sue implicazioni si sono affinate e molti aspetti, inizialmente oggetto di studio, hanno riscontrato maggiori certezze. Anche i sintomi che si manifestano nelle persone contagiate da COVID-19 sono stati approfonditi. Le manifestazioni cliniche sono disomogenee e il decorso dell'infezione può variare in base a diversi fattori relativi al soggetto contagiato, fra cui: età, genetica, malattie croniche pregresse (ad esempio cardiovascolari, polmonari, diabete etc.), sesso (in base ai dati epidemiologici disponibili, la comunità scientifica ha mostrato una marcata differenza tra uomini e donne nel contrarre l'infezione da Sars-CoV-2 e nello sviluppare il Covid-19. La maggior parte dei sintomi, soprattutto nelle persone colpite con una forma lieve, sono in comune con la classica influenza stagionale.

Negli scenari peggiori, invece, la progressione della malattia può evolversi in polmonite, insufficienza multiorgano, insufficienze respiratorie gravi e insufficienze renali e altre complicazioni, che possono portare al decesso dei soggetti, specialmente quelli più vulnerabili. I sintomi maggiormente diffusi, dunque, sono: febbre, stanchezza, dolori muscolari (mialgia) e dolori articolari (artralgia) per quanto riguarda sintomi a livello sistematico; tosse secca e difficoltà respiratorie (dispnea) tra i sintomi respiratori; mal di gola, rinorrea (più conosciuta come il naso che cola), congestione nasale (il naso chiuso), iposmia (la riduzione dell'olfatto) o anosmia (la perdita completa dell'olfatto) per quanto riguarda manifestazioni cliniche concernenti patologie otorinolaringoiatriche; la malattia può anche manifestarsi, ma con

minor incidenza, con disturbi gastrointestinali, accompagnata in alcuni casi da nausea e vomito; infine, si segnalano sintomatologie neurologiche come la cefalea.

Come è emerso in diverse occasioni, analizzando la sintomatologia da Covid-19, una grande criticità risulta essere l'aspecificità dei sintomi, potenzialmente riconducibili ad una pletera di patologie (e non solo al Covid-19). Allo stesso tempo la manifestazione di un solo sintomo difficilmente può significare univocamente un'infezione da Covid-19, anche se non può escluderla del tutto. Ed infine un terzo grande problema, con grande impatto sistemico, è la difficoltà di anticipare preventivamente la presenza della patologia a causa dell'asintomaticità di molti soggetti (soprattutto nelle fasce di età più giovani) che contraggono il virus o l'assenza di manifestazioni cliniche nello stadio iniziale della malattia. Queste criticità hanno determinato oggettive difficoltà nella diagnosi del COVID-19 e consequenzialmente nel contenimento dei contagi. Ed è stata proprio la difficoltà nel limitare i contagi, oltre alle oggettive complessità di gestione di una pandemia inattesa e in cui la conoscenza sul tema era molto scarsa, a generare la grave situazione che si è riscontrata in Italia e nel resto del mondo, prevalentemente nel corso del 2020 [4].

1.2.1 LA TRASMISSIBILITÀ DEL VIRUS

Dall'inizio della pandemia, la comunità scientifica ha cercato di comprendere il meccanismo generale di funzionamento del virus, a partire dalla sua modalità di trasmissione. Comprendere come si sviluppano i contagi è fondamentale soprattutto per i decisori politici responsabili dell'implementazione di piani strategico-operativi di preparazione e risposta alla pandemia e di strategie di contenimento efficaci e mirate. Un primo aspetto rilevante che è emerso dalle ricerche scientifiche è che le persone positive al virus hanno una carica infettiva quando si trovano ancora nel periodo di incubazione. Secondo diversi studi, di cui uno pubblicato su *The Lancet Microbe*, la carica virale è molto più alta nei primi cinque giorni dalla manifestazione dei sintomi, ma anche nei 2-3 giorni antecedenti alla manifestazione clinica si è in grado già di trasmettere il virus. Per tale ragione è fondamentale isolarsi preventivamente non appena si ha il sospetto di contagio, anche se non si percepiscono sintomi.

Ma come si diffonde il virus? Le ricerche della comunità scientifica evidenziano come il virus SARS-CoV-2 possa diffondersi tra le persone secondo differenti modalità. Le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità sintetizzano queste modalità (non mutualmente esclusivi) nel modo seguente:

- *Inalazione*: il virus si diffonde principalmente tra persone che sono a stretto contatto con altre persone infette, generalmente entro 1 metro (a corto raggio). Le persone rilasciano infatti fluidi durante l'espiazione (nell'atto della respirazione o mentre parlano, cantano, tossiscono, starnutiscono, etc.) sotto forma di goccioline. Queste goccioline si depositano molto velocemente nell'aria e le particelle di aerosol che si formano quando queste goccioline si asciugano, sono sufficientemente piccole da poter rimanere sospese nell'aria per minuti o ore. Queste goccioline sono in grado di trasportare il virus e trasmettere quindi l'infezione. Una persona rischia di essere infettata quando gli aerosol o le goccioline contenenti il virus vengono inalati.
- *Deposizione*: le goccioline e le particelle espirate contenenti il virus infetto possono depositarsi direttamente sulle membrane mucose esposte della bocca, nel naso o negli occhi attraverso schizzi e spruzzi diretti.
- *Superfici e oggetti contaminati*: le piccole gocce che vengono prodotte, e potenzialmente contenenti il virus, sono in grado non solo di raggiungere direttamente un'altra persona nelle vicinanze, ma anche di depositarsi sulle superfici degli oggetti e raggiungere un altro individuo in un istante successivo, che toccando le superfici contaminate dal virus, verrà molto probabilmente contagiato quando si toccherà gli occhi, il naso o la bocca senza disinfettarsi le mani.

Proprio alla luce delle considerazioni effettuate che i vari governi locali e nazionali, hanno cercato di adottare strategie di contenimento mirate in base alle specificità territoriali, declinata attraverso provvedimenti cautelativi, hanno potenziato i canali di comunicazione, cercando di sensibilizzare la popolazione all'osservazione del distanziamento sociale e di favorire comportamenti utili alla prevenzione, come l'igiene delle mani, la sanificazione degli ambienti e l'utilizzo dei dispositivi di protezione individuale, come le comuni mascherine. Le mascherine sono utilizzate principalmente per il controllo della fonte dell'infezione (indossate da un individuo infetto per prevenire la trasmissione ad altri) ma possono anche essere utilizzate per la protezione di persone sane (indossate per proteggersi quando sono in contatto con un individuo infetto) [5]-[6].

1.3 MODALITÀ DI INDIVIDUAZIONE DEL VIRUS

Esistono diversi test per individuare il virus, con differenti risultati per affidabilità, finalità e modalità di applicazione. I test di laboratorio costituiscono un pilastro nevralgico nel contrasto a Covid-19. Non è un caso che la strategia delle 3 T (testare, tracciare, trattare), adottata sin dall'inizio della pandemia, inizi proprio con la capacità di individuare chi è positivo al virus. Nelle prime fasi della pandemia l'unico esame a disposizione era l'ormai noto "tamponi", mentre successivamente sono stati studiati, testati e adottati diversi sistemi più rapidi per verificare l'eventuale positività a Sars-Cov-2. Una caratteristica, quella della velocità, fondamentale per poter tempestivamente bloccare lo sviluppo di qualsiasi focolaio. In seguito, si propone una descrizione dei test attualmente commercializzati:

- *Test Molecolare*: è il cosiddetto "tamponi", il test attualmente più affidabile, quello che oggi viene utilizzato per la diagnosi di infezione da Sars-Cov-2. L'affidabilità è basata sulla capacità di rilevare se, in quell'esatto momento, è in atto nell'organismo un'infezione da Covid-19. L'esame consiste in un prelievo tramite bastoncino simile ad un cotton-fioc del muco, presente nelle vie respiratorie del paziente, nella mucosa nasofaringea. A seguito di ciò è possibile stabilire se un soggetto è positivo (ha un'infezione da Covid-19 in atto) o negativo (non ce l'ha). L'analisi richiede mediamente dalle due alle sei ore dal momento in cui il campione viene avviato alla processazione in laboratorio. La disponibilità degli esami è di circa 24-48 ore. Il tamponi molecolare è sicuramente il test diagnostico più attendibile per individuare l'infezione e tutte le istituzioni internazionali riconoscono come "gold standard", quindi come modello fondamentale essenziale di rilevamento del virus, ma spesso la lunga attesa per conoscere l'esito degli esami, dovuta alla saturazione raggiunta dal sistema di tracciamento (come nel caso delle Regioni italiane) è stata anche concausa dell'incremento dei contagi. Vi sono infatti molti soggetti potenzialmente infetti che circolano liberamente, rimanendo in attesa di essere sottoposti al test per giorni. Si è cercato pertanto di individuare altre strategie utili a identificare rapidamente il maggior numero di contagi.
- *Il test rapido antigenico*: comunemente conosciuto come test rapido, serve a rilevare rapidamente la positività al virus: circa 15-30 minuti contro le 24-48 ore del molecolare.

Questa tipologia di esame è basata sulla ricerca, nei campioni respiratori del paziente, delle proteine virali (o antigeni). Il sistema di prelievo è la medesima, ossia attraverso un tampone naso-faringeo, ma la sensibilità è decisamente inferiore in quanto il test è in grado di rilevare soltanto le proteine superficiali del virus (antigeni) e non il genoma virale (come accade invece con il test molecolare). In caso di esito negativo, si esclude la presenza del virus nel paziente, ma non un futuro contagio, mentre in caso di diagnosi positiva, il risultato deve essere confermato da un secondo tampone molecolare.

- *Test sierologico classico:* Il test sierologico (o immunologico) ha l'obiettivo di identificare la presenza e/o la quantità i principali anticorpi prodotti dall'organismo per la lotta al virus nelle varie fasi del contagio. Avviene attraverso un semplice prelievo del sangue, grazie al quale viene rilevata l'esatta quantità di anticorpi prodotti dall'organismo. Gli anticorpi coinvolti sono le immunoglobuline IgA, IgM e IgG. Le prime due sono prodotte nella fase iniziale dell'infezione e tendono poi a scomparire nel giro di qualche settimana. Gli anticorpi "IgG" sono prodotti tardivamente e si ritrovano nel sangue a partire da un paio di settimane dopo la comparsa dei sintomi (ma possono comparire anche prima) e dovrebbero permanere poi per molto tempo. Se il test sierologico dà esiti positivi per tutti e tre significa quindi che l'infezione è in corso ed è stata contratta; solo IgA e igM positive significa che l'esposizione all'antigene è molto recente mentre solo IgG positiva significa che l'infezione c'è stata ma non è recente. Ad ogni modo, neanche l'esito negativo per tutti e tre gli anticorpi è indice di affidabilità, poiché l'esposizione al patogeno potrebbe essere avvenuta da troppo poco tempo, non consentendo all'organismo di sviluppare una reazione immunitaria rilevabile. Il test sierologico non ha pertanto valore diagnostico, se non in determinati casi, e non sostituisce il test molecolare che, al momento, è l'unico in grado di rilevare un'infezione in corso. La ricerca degli anticorpi specifici effettuata con i test sierologici è invece estremamente utile negli studi epidemiologici, per la valutazione della reale circolazione di un virus nella popolazione dopo un evento epidemico.
- *Test salivari:* di recente sono stati approvati per la commercializzazione test che utilizzano la saliva come campione da analizzare. Il raccoglimento del campione risulta più semplice e meno invasivo rispetto al tampone naso-faringeo o al prelievo di sangue quindi l'adozione di questo test è considerata una valida alternativa per lo screening di

grandi numeri di pazienti. Le ricerche scientifiche hanno confermato infatti l'attendibilità del rilevamento virale anche nei campioni di saliva di asintomatici o pre-sintomatici, e ciò si presta bene negli screening ripetuti per motivi professionali, in individui molto anziani o disabili, o in carenza di tamponi. Vista la velocità dell'ottenimento dell'esito del test è probabile che verranno utilizzati soprattutto in ambienti meno rischiosi come le scuole dove è necessario un primo riscontro rapido. Nel caso di positività, come avviene per gli altri test, devono comunque essere seguiti dei test molecolari di conferma [6]-[8].

1.3.1 TRACCIAMENTO

Fin dall'inizio della diffusione virale in tutto gli stati sono stati implementati sistemi di monitoraggio e tracciamento della situazione pandemica. In Italia, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) si è attivato fin da subito nella sorveglianza sanitaria, monitoraggio dell'andamento epidemiologico, elaborazione di linee di indirizzo e strategie operative al fine di fronteggiare l'emergenza sanitaria. Come anticipato nel precedente paragrafo, un punto cardine del contenimento pandemico è la strategia delle 3T. Il secondo pilastro di questa strategia è il contact tracing (tracciamento dei contatti), che è il processo di individuazione dei soggetti potenzialmente esposti ad un caso probabile o confermato di malattia durante il periodo di contagiosità del caso. Si tratta di un'azione nevralgica di sanità pubblica per sconfiggere l'epidemia in corso in quanto permette di evitare preventivamente che i contatti possano a loro volta trasmettere l'infezione, rompendo così la catena di trasmissione. Il contatto di un caso da COVID-19 può essere un "contatto stretto" (esposizione ad alto rischio) o a basso rischio e a seconda del livello di rischio di esposizione, vengono stabilite poi le modalità di gestione del caso:

- *Effettuazione del tampone*: la strategia nazionale adottata prevede l'effettuazione di un test diagnostico (tampone) solo sui contatti sintomatici, anche con manifestazioni cliniche lievi.
- *Quarantena e isolamento*: la prima si riferisce alla restrizione dei movimenti di persone sane per la durata del periodo di incubazione, ma che potrebbero essere state esposte ad un agente infettivo o ad una malattia contagiosa, con l'obiettivo di monitorare l'eventuale comparsa di sintomi e identificare tempestivamente nuovi casi.

L'isolamento dei casi di documentata infezione da SARS-CoV-2 si riferisce invece alla separazione delle persone infette dal resto della comunità per la durata del periodo di contagiosità, in ambiente e condizioni tali da prevenire la trasmissione dell'infezione.

- *Monitoraggio/Sorveglianza*: La sorveglianza sanitaria dei contatti è di responsabilità del Dipartimento di Prevenzione dell'azienda sanitaria locale (ASL) delle Regioni, nell'ambito del territorio di competenza. L'operatore di sanità pubblica contatti quotidianamente (via mail, telefono o messagistica) la persona in quarantena, per avere notizie sul suo stato di salute. In alcune situazioni invece il monitoraggio può essere effettuato attraverso la sorveglianza passiva (automonitoraggio dei sintomi).
- *Re-immissione in comunità alla fine del periodo di quarantena o isolamento* [9].

1.3.2 TRATTAMENTI PRINCIPALI ANTI-COVID

Negli ultimi mesi oltre allo sviluppo vaccinale come soluzione più efficace per la prevenzione dall'infezione virale, la ricerca farmacologica si è concentrata anche nello sviluppo di nuovi farmaci per il trattamento della malattia. Attualmente vi sono più di 600 farmaci tra quelli in fase di sperimentazione e in commercio, anche se quest'ultimi hanno registrato risultati poco soddisfacenti. Probabilmente, quindi, ci vorranno ancora ulteriori mesi prima di vedere alla luce trattamenti farmacologici con elevata efficacia. Le categorie sintomatologiche del virus, come detto in precedenza, sono di natura e intensità diverse e poiché non si è ancora giunti ad una conoscenza esauriente del tema, la prudenza nella scelta del tipo di trattamento è d'obbligo. In questo paragrafo verranno esposte sinteticamente le principali soluzioni terapeutiche contro la malattia da SARS-CoV-2:

- *Farmaci antivirali*: impediscono al virus di replicarsi nelle cellule, impedendone quindi lo sviluppo e la propagazione. Esercitano un'azione di carattere terapeutico o preventivo, risultano efficaci nelle fasi precoci della malattia e forniscono protezione per un certo lasso di tempo. Sebbene i vaccini rimangano la soluzione primaria nella lotta al COVID-19, l'aumento dell'offerta farmacologica attraverso la produzione di questi medicinali si inserisce in un quadro strategico più ampio. Come si affronterà successivamente, un grande problema legato alla diffusione epidemiologica sono le mutazioni del virus. Nonostante le tecnologie attuali consentano di produrre in tempi relativamente rapidi

vaccini efficaci per nuove varianti potenzialmente resistenti ai vaccini attualmente in uso e poiché la replicazione virale è particolarmente attiva durante la fase precoce della malattia, l'uso di questi farmaci potrebbe essere una soluzione efficace nella lotta alla pandemia, poiché si interverrebbe già agli inizi della malattia prima che conduca a ricoveri in terapia intensiva o al decesso del paziente, riducendo così la pressione ospedaliera.

- *Anticorpi monoclonali*: gli anticorpi, denominati anche immunoglobuline, sono proteine prodotte dalle cellule del plasma quando il nostro organismo individua un agente, ad esempio un virus, estraneo al nostro corpo. Essi agiscono riconoscendo una o più molecole caratteristiche dell'agente infettivo, dette antigeni, si legano ad esse, inattivando il microorganismo e portandolo poi ad essere distrutto dal nostro sistema di difesa immunitario. Quando il virus attacca l'organismo, il sistema immunitario reagisce producendo una serie di anticorpi diretti verso differenti proteine del virus. Le classi di anticorpi, come visto in precedenza, si distinguono in base alla loro struttura in immunoglobuline denominate IgA, IgM e IgG. Le diverse classi di anticorpi hanno poi differenti antigeni virali bersaglio: S, M, E ed N (vedi primo paragrafo). Gli anticorpi monoclonali sono proteine create in laboratorio che hanno le medesime proprietà di quelle prodotte dal nostro organismo e che si legano ad un solo antigene dell'agente che si vuole combattere. Dato che gli anticorpi monoclonali agiscono direttamente sull'agente patogeno, ma non sono in grado di stimolare il nostro sistema immunitario, la temporanea immunizzazione data dalla loro somministrazione viene definita "passiva", in grado di difendere istantaneamente un soggetto dall'attacco del virus in quanto ciò che viene somministrato è "pronto all'uso".

- *Plasma iperimmune*: le terapie a base di plasma iperimmune si fondano sullo stesso principio alla base degli anticorpi monoclonali, infatti, aiutano il sistema immunitario dei pazienti, fornendo gli anticorpi contro il virus nelle fasi precoci della malattia, trasferendo da un paziente che ha contratto il virus o sottoposto a vaccinazione a uno ammalato il plasma, che contiene gli anticorpi specifici prodotti in risposta all'infezione. Il plasma di un paziente può contenere diversi tipi di anticorpi, più o meno efficaci, e in quantità diverse. Quando si parla di plasma iperimmune, si indica invece il plasma ottenuto da persone con una elevata quantità di anticorpi (immunoglobuline iperimmuni) contro uno specifico microorganismo o antigene. Gli studi clinici ad oggi

condotti, tuttavia, evidenziano risultati contrastanti e incerti sulla sua efficacia terapeutica e, pertanto, questa terapia è ancora da considerarsi sperimentale [10]-[12].

1.4 AGGRESSIVITÀ E LETALITÀ DEL VIRUS

Durante la fase pandemica si sono riscontrati dati interessanti ed essenziali sul diverso impatto che il virus ha nei diversi pazienti contagiati. Il virus, infatti, non ha avuto i medesimi effetti biologici e il grado di aggressività è stato demograficamente disomogeneo. Come detto in precedenza, un numero prevalente di contagiati non presenta manifestazioni cliniche o al massimo condizioni di paucisintomaticità. I pazienti che invece presentano sintomi che necessitano l'ospedalizzazione rappresentano il 29% del totale dei contagiati mentre vi è un 1% che sviluppa una sintomatologia grave tale da necessitare il ricovero in una struttura clinica.

Questi pazienti mostrano le classiche crisi respiratorie e presentano parametri vitali sotto pressione, pertanto, viene richiesto un costante monitoraggio e supporto medico di base. All'interno di questa categoria vi sono infine un sottoinsieme di soggetti caratterizzati da criticità ancora maggiori, ovvero i sintomatici da terapia intensiva. La malattia che colpisce queste persone evolve rapidamente e porta ad un aggravamento del quadro clinico, caratterizzato soprattutto da insufficienza respiratoria, shock e sindromi da malfunzionamento di altri organi a causa della scarsa ossigenazione. Questa condizione richiede il ricovero immediato in un reparto di terapia intensiva. In questi reparti, si cerca di stabilizzare le funzioni vitali dei pazienti gravi attraverso un monitoraggio avanzato del paziente e l'utilizzo di tecnologie che supportano in primis le funzioni respiratorie e cardiocircolatorie (ventilazione invasiva) e permettono all'organismo di svolgere le operazioni di ossigenazione del sangue.

Inoltre, si può affermare che il virus discrimina in base all'età delle persone e al loro quadro clinico. Statisticamente, infatti, l'età media dei ricoverati, prima della campagna vaccinale che ha attutito gli effetti della pandemia, variava tra i 60-70 anni. Il virus, infatti colpisce più aggressivamente i soggetti che presentano patologie pregresse e dalle condizioni cliniche già precarie. In questa categoria rientrano, ad esempio persone che soffrono di discrasie polmonari critiche, scompenso cardiaco, obesità, ipertensione, diabete.

Dai principali dati pubblicati dalle istituzioni governative, le fasce più giovani della popolazione invece presentano un grado di aggressività e tasso di letalità (indicatore epidemiologico più corretto per valutare l'aggressività del virus, in quanto calcolata come rapporto fra numero di decessi sul totale dei contagiati al virus) statisticamente nullo, eccetto rari casi di soggetti con

patologie pregresse e/o immunodepressi. Infine, sotto il profilo del genere, si evidenzia come le donne siano meno colpite degli uomini. Diversi studi spiegano queste discrepanze di genere sulla base di una questione ormonale e genetica e di abitudini come il fumo (gli uomini fumano maggiormente rispetto alle donne e il fumo rappresenta un fattore di rischio per contrarre la malattia e per sviluppare un quadro clinico più grave) [13] – [15].

1.4.1 STATISTICHE DEI DECESSI DA CORONAVIRUS

In questo paragrafo vengono presentate alcuni dei dati statistici più rilevanti relativi ai decessi da coronavirus. I seguenti grafici forniscono una panoramica statistico-descrittiva sotto diverse prospettive riguardo ai 127.044 pazienti deceduti e positivi a SARS-CoV-2 in Italia riportati dalla Sorveglianza Integrata COVID-19 e coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), nel periodo 21/02/2020 (data del primo decesso ufficiale) – 21/07/2021.

Come si evince dai risultati rappresentati nella Tabella 1, la distribuzione dei casi è simile per i due generi, mentre i risultati sul tasso di letalità, che vedono i dati relativi all'uomo superiore a quello della donna, fungono da controprova analitica delle osservazioni effettuate precedentemente sulla differenza degli effetti del virus fra i due generi. Le donne sono meno colpite degli uomini, infatti le decedute sono in termini assoluti 55.248, pari al 43,5% del totale. Le donne decedute dopo aver contratto infezione da SARS-CoV-2 hanno un'età più alta rispetto agli uomini (età mediana: donne 85 anni – uomini 80 anni). Solo nella fascia di età ≥ 90 anni il numero di decessi delle donne supera quelli di sesso maschile. Questo dato è correlato al fatto che la popolazione di età ≥ 90 anni in Italia è costituita per circa il 72% da donne.

Come previsto si riscontra inoltre un tasso di letalità notevolmente variabile a seconda della fascia di età colpita. L'età media dei pazienti risultati positivi a SARS-CoV-2 e deceduti per Covid-19 è circa 80 anni. Come si evince chiaramente dalla Figura 2, il rischio di contrarre la malattia nella sua forma più grave, con conseguente aumento delle possibilità di morte, aumenta significativamente a partire dai 60 anni, infatti, in Italia il 95,27% dei morti avevano un'età ≥ 60 . Nelle fasce di età più giovani è stato riscontrato un tasso di letalità statisticamente trascurabile, e i rari casi di decesso riguardavano soggetti con un quadro clinico compromesso e patologie pregresse. I pazienti deceduti per Covid-19 e positivi di età inferiore ai 50 anni sono infatti 1.479 (1,2% del totale).

In particolare, 355 di questi avevano meno di 40 anni (221 uomini e 134 donne). Di questi 355, per 105 non sono disponibili informazioni cliniche; degli altri, 206 presentavano gravi patologie preesistenti (patologie cardiovascolari, renali, psichiatriche, diabete, obesità). Quest'ultimo

dettaglio risulta pertanto corroborativo della tesi esposta in precedenza riguardo alle concause di morte preesistenti a Covid-19) [16] – [17].

Classe di età (anni)	Soggetti di sesso maschile					Soggetti di sesso femminile					Casi totali				
	N. casi	% casi totali	N. deceduti	% del totale deceduti	Letalità %	N. casi	% casi totali	N. deceduti	% del totale deceduti	Letalità %	N. casi	% casi per classe di età	N. deceduti	% deceduti per classe di età	Letalità %
0-9	122.091	5,8	6	<0,1	<0,1	113.887	5,2	6	<0,1	<0,1	235.978	5,5	12	<0,1	<0,1
10-19	219.074	10,4	9	<0,1	<0,1	200.905	9,2	7	<0,1	<0,1	419.979	9,8	16	<0,1	<0,1
20-29	262.559	12,5	44	0,1	<0,1	252.914	11,5	25	<0,1	<0,1	515.477	12,0	69	0,1	<0,1
30-39	262.376	12,5	162	0,2	0,1	274.564	12,5	96	0,2	<0,1	536.944	12,5	258	0,2	<0,1
40-49	327.883	15,6	787	1,1	0,2	360.168	16,4	337	0,6	0,1	688.052	16,0	1.124	0,9	0,2
50-59	364.227	17,3	3.255	4,5	0,9	378.249	17,3	1.270	2,3	0,3	742.478	17,3	4.525	3,6	0,6
60-69	244.543	11,6	9.496	13,2	3,9	226.312	10,3	3.606	6,5	1,6	470.856	11,0	13.102	10,3	2,8
70-79	173.588	8,3	21.697	30,2	12,5	168.288	7,7	10.364	18,8	6,2	341.876	8,0	32.061	25,2	9,4
80-89	104.344	5,0	27.835	38,8	26,7	150.598	6,9	23.432	42,4	15,6	254.949	5,9	51.267	40,4	20,1
≥90	21.318	1,0	8.503	11,8	39,9	66.615	3,0	16.104	29,1	24,2	87.933	2,0	24.607	19,4	28,0
Età non nota	47	<0,1	2	<0,1	4,3	52	<0,1	1	<0,1	1,9	99	<0,1	3	<0,1	3,0
Totale	2.102.050	48,9	71.796	56,5	3,4	2.192.552	51,1	55.248	43,5	2,5	4.294.621	-	127.044	-	3,0

NOTA: LA TABELLA NON INCLUDE I CASI PER CUI NON È NOTO IL SESSO

Tabella 1: Distribuzione dei casi e decessi per Covid-19 in Italia per fascia di età e genere

[17]

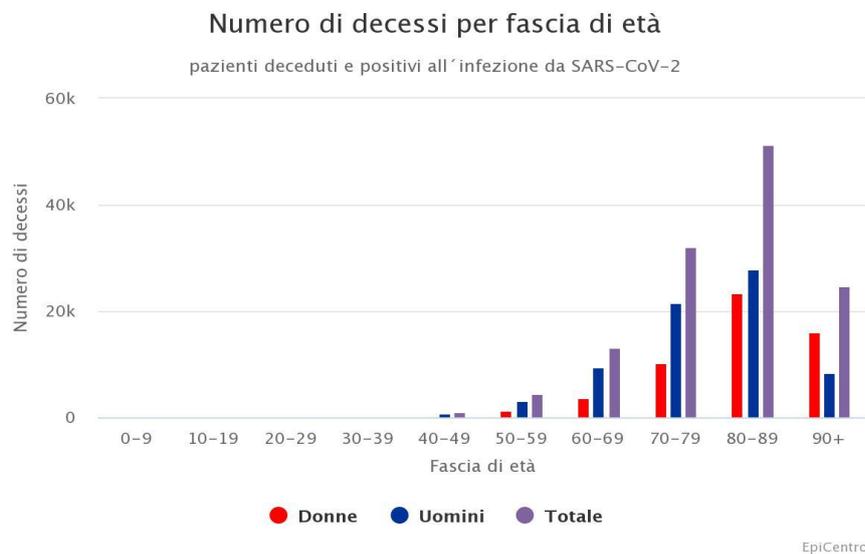


Figura 2: Numero di decessi per fascia di età [17]

1.5 IL VACCINO ANTI COVID-19

Nei paragrafi seguenti saranno esposti gli aspetti nevralgici relativi al vaccino anti-Covid, che è stato considerato fin da subito lo strumento di prevenzione per eccellenza contro l'infezione da coronavirus. Dopo che la sua sequenza genetica del nuovo coronavirus venne pubblicata l'11 gennaio 2020 e preso atto della gravità della pandemia, che si stava diffondendo a macchia d'olio in tutto il mondo, i governi, le grandi industrie farmaceutiche e organizzazioni filantropiche si sono attivati immediatamente per trovare rapide ed efficienti soluzioni, organizzando e pianificando urgentemente le risorse per la ricerca sui vaccini, con l'obiettivo di renderli ampiamente disponibili quanto prima possibile, incentivando anche alleanze transnazionali, tramite la creazione di team di ricerca nazionali ed internazionali.

La strategicità del vaccino nella lotta alla pandemia è data dal fatto che esso è in grado di attivare il nostro sistema immunitario senza farci ammalare, prevenendo in questo modo l'infettività del virus.

Il nostro sistema immunitario, infatti, ha la capacità di discernere le cellule e le molecole che appartengono al corpo da quelle che non gli appartengono come gli agenti patogeni (virus, batterio, un parassita, ecc.) e di impedire a quest'ultimi la diffusione all'interno dell'organismo. Quando si contrae una malattia, il sistema immunitario innesca una serie di risposte per neutralizzare i microbi e limitarne gli effetti deleteri e la stessa esposizione alla medesima malattia spesso ci rende immuni, perché il sistema immunitario riconosce quel virus e avendo "memorizzato" le informazioni necessarie su di esso, attiva la risposta immunitaria.

Ciò implica però che prima di reagire alla minaccia di una malattia, il meccanismo di protezione naturale debba entrare in contatto per la prima volta con un'infezione, pertanto in assenza d'informazioni, il sistema immunitario può non reagire reattivamente durante lo sviluppo infettivo e come abbiamo visto nel caso del Coronavirus, può portare anche all'esito più drammatico.

Di fronte a questo scenario la vaccinazione risulta essere la difesa migliore. Il vaccino, infatti, attivando nell'organismo un allarme non patogeno (cioè senza provocare la malattia), fornisce al nostro sistema immunitario le informazioni necessarie per poter eliminare i pericoli dell'infezione, ancor prima che questi si manifestino per la prima volta.

I vaccini contengono tipicamente degli agenti infettivi virali indeboliti, uccisi, o inattivati o anche componenti di microrganismi o proteine sintetiche, contro i quali il sistema immunitario reagisce costruendo le proprie difese come se si trattasse di un'infezione naturale. Questa sorta di "allenamento" del sistema immunitario permette al vaccinato di acquistare delle difese in grado

di neutralizzare i virus pericolosi al momento del contagio e di evitare sia la malattia e soprattutto le sue complicazioni.

Quando i principi attivi del vaccino incontrano il sistema immunitario del corpo, questo produce cellule immunitarie e anticorpi che riconosceranno il vero microbo. In presenza della malattia si innesca subito una risposta immunitaria adeguata e prolungata che la previene.

I vaccini anti-Covid, al pari di tutti gli altri, funzionano secondo un meccanismo simile e il processo di sviluppo che li ha portati ad una rapida sperimentazione, autorizzazione e successiva immissione sul mercato, ha avuto il successo sperato, permettendo di immunizzare una buona parte della popolazione dei paesi più esposti e di smorzare l'esponenziale crescita dei contagi e dei decessi. La campagna vaccinale nel mondo è iniziata a fine 2020 ed è tuttora in fase di esecuzione. Al 24 agosto 2021, sono state somministrate 4.98 miliardi di singole dosi nel mondo, con un 27% della popolazione mondiale completamente vaccinata. Alla luce degli ottimi risultati ottenuti, c'è un ampio margine di confidenza che entro la prima metà del 2022 la situazione possa stabilizzarsi definitivamente [18] - [19].

1.5.1 SVILUPPO DEI VACCINI ANTI COVID-19

In seguito al diffondersi della pandemia, lo sviluppo di questi vaccini in grado di indurre l'immunità acquisita contro la COVID-19, causata dal virus SARS-CoV-2, è diventato fin da subito l'obiettivo di un vasto sforzo scientifico a livello mondiale.

La tempistica standard di sviluppo del vaccino è stata compressa, vista l'urgenza della situazione, combinando i diversi stadi del processo. Ciò ha portato nell'arco di meno di un anno alla disponibilità dei primi vaccini, contro i tempi richiesti invece normalmente, che può arrivare sino a dieci anni fra ricerca preliminare e messa in commercio. Lo sviluppo dei vaccini anti-covid, al pari di tutti gli altri, ha seguito comunque queste fasi di sviluppo:

- *Sperimentazione preclinica*: il primo passo consiste nell'allestimento dei preparati vaccinali. Una volta ottenuto, il preparato passa alla fase di sperimentazione preclinica in cui se ne osserva il comportamento e il livello di tossicità. In laboratori altamente specializzati vengono effettuati studi in vitro e su modelli animali attraverso i quali si cerca di definire il meccanismo d'azione (cioè la capacità di indurre la risposta immunitaria). In questa fase si valutano anche il profilo tossicologico e le prime evidenze di efficacia protettiva e sicurezza su un organismo vivente complesso. Questa fase è

fondamentale per la selezione della formulazione che è risultata più promettente nei modelli sperimentali. Quest'ultima verrà poi avviata alla fase clinica sull'uomo, che sarà scandita in quattro fasi; le prime tre precedono l'autorizzazione all'immissione in commercio e la quarta viene condotta quando il vaccino è già disponibile sul mercato.

- *Fase II o fase degli expanded trials*: passata la fase I, la somministrazione del vaccino è ampliata a centinaia di volontari suddivisi in gruppi differenti. Qui si valuta ulteriormente l'efficacia del vaccino sia in termini di effetti tossici (ad esempio il tipo e la frequenza con cui si manifestano eventuali reazioni avverse) che di immunogenicità, cioè appunto la capacità del vaccino di indurre una risposta immunitaria valida.

- *Fase III*: è l'ultimo stadio della fase clinica, in cui il vaccino viene testato su decine di migliaia di volontari, di solito arruolati in più centri di ricerca. Questi test hanno uno scopo confermativo e servono a valutare nuovamente l'efficacia del vaccino, l'immunogenicità e la reattogenicità. Gli studi di terza fase coinvolgono soggetti trattati con il vaccino in studio e gli effetti di quest'ultimi vengono confrontati con gli effetti di soggetti trattati con un vaccino simile già autorizzato o con un trattamento inerte (placebo). Inoltre, gli studi sono stocastici, dal momento che l'assegnazione dei soggetti fra l'uno e l'altro trattamento avviene in maniera casuale. Questo approccio metodologico risulta pertanto scientificamente robusto per dimostrare l'efficacia e la sicurezza di un vaccino, così come di qualsiasi farmaco, poiché permette di attribuire con ragionevole certezza le differenze osservate nei pazienti coinvolti nel test esclusivamente al medicinale/vaccino.

Sulla base dei risultati ottenuti in quest'ultimo ciclo di test, le autorità deputate all'approvazione del vaccino esamineranno il permesso o meno alla diffusione del vaccino di cui, anche dopo l'eventuale commercializzazione sul mercato, si continuerà a sorvegliare attraverso studi post-autorizzativi, con l'obiettivo di verificarne l'efficacia, la sicurezza del vaccino nelle sue reali condizioni d'uso e che il rapporto costo-beneficio rispetto alla malattia e/o ad altri vaccini; è pertanto necessario che le percentuali di efficacia siano molto alte e che quindi il numero di soggetti che rispondono in maniera adeguata al vaccino sia elevato. Pertanto, in ogni momento di tutto questo processo, lo sviluppo del vaccino o la sua commercializzazione possono essere interrotti, qualora venga meno queste condizioni fondamentali.

Come anticipato, l'abbreviazione dell'iter di sviluppo dei vaccini anti-Covid è stato possibile accelerando i tempi di valutazione e semplificando i passaggi burocratici; tutto questo ha permesso di parallelizzare le fasi della sperimentazione clinica (effettuando simultaneamente fase 1 e fase 3), riducendo così i tempi nell'arco di mesi, diversamente da quello che accade in un processo standard, che è tipicamente condotto sequenzialmente e dalla durata di 3-5 anni. Tutto ciò senza ridurre i livelli di qualità scientifica.

Nel caso dell'Unione Europea, per esempio, l'Agenzia europea per i medicinali (EMA), in una situazioni di emergenza come quella attuale, ha snellito burocraticamente il processo di sviluppo adottando il cosiddetto *rolling review*: l'EMA offre alle aziende orientamento e supporto per presentare la domanda di approvazione, e si avvale di procedure di analisi realizzate in tempi e con modalità molto più agili del normale, valutando i dati che via via si rendono disponibili e non, come generalmente si usa fare, solo dopo il completamento di tutti gli studi. Nelle situazioni di emergenza, questa procedura, garantisce una valutazione il più veloce possibile e, al contempo, completa e approfondita di tutti i requisiti necessari in termini di efficacia, sicurezza, e qualità del vaccino.

Un altro aspetto favorevole è stata la possibilità di far partire la produzione del vaccino da parte delle case farmaceutiche, parallelamente agli studi e ancora prima di procedere con l'autorizzazione da parte degli organismi di competenza. In situazioni "normali" questo fatto non si verifica mai perché produrre grandi quantità di un prodotto che potrebbe non essere autorizzato alla messa in commercio o neanche approvato in prima istanza, avendo investito enormi capitali nella ricerca, è troppo rischioso per le aziende farmaceutiche. Grazie però al fatto che i governi e altri finanziatori intergovernativi o privati (ad esempio la Fondazione Gates) hanno pagato il rischio d'insuccesso attraverso lo stanziamento straordinario di miliardi di fondi per la ricerca, hanno permesso che questo avvenisse.

Oltre a ciò, anche la semplificazione normativa è stata determinante. Nel caso dell'Unione europea, al termine del processo di valutazione, l'EMA può infatti raccomandare la cosiddetta *autorizzazione condizionata all'immissione in commercio (CMA)*, che a differenza di un'autorizzazione all'immissione in commercio standard, consente agli sviluppatori di presentare i dati supplementari sul vaccino anche dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio (contrariamente alle autorizzazioni normali, per le quali tutti i dati devono essere presentati prima del rilascio). L'autorizzazione per l'uso di emergenza non autorizza però un vaccino, bensì l'uso temporaneo di un vaccino non autorizzato, con validità annuale e rinnovabile.

La legislazione dell'UE richiede inoltre agli Stati membri di eliminare la responsabilità amministrativa e civile dal produttore e dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, quando questo uso di emergenza è raccomandato o richiesto dallo Stato membro (nel caso specifico da tutti gli Stati membri, poiché tutti coinvolti nella pandemia). Le autorità regolatorie, durante la pandemia, hanno fatto ricorso a questo tipo di strumento, poiché il beneficio della disponibilità immediata del vaccino era stato valutato chiaramente superiore al rischio legato al fatto che non tutti i dati erano ancora disponibili.

Infine, la grande varietà di tecnologie innovative e le ricerche avviate in passato per lo sviluppo di vaccini per i virus della famiglia Coronaviridae, finalizzate in particolare per prevenire la sindrome respiratoria acuta grave (SARS) del 2002-2004 e della sindrome respiratoria mediorientale (MERS) del 2012, hanno contribuito altrettanto significativamente nella celerità della ricerca sul vaccino anti-Covid [20] - [23].

1.5.2 NEGOZIAZIONI CONTRATTUALI E FINANZIAMENTI

In questo paragrafo si affronterà il tema degli investimenti effettuati per la ricerca dei vaccini, il sistema contrattuale adottato nell'acquisto e la forma di coordinamento impiegata a livello internazionale per garantire una maggior perequazione distributiva. L'accelerazione dei processi e la mobilitazione di enormi capitali da parte dei governi, ricercatori del settore pubblico, case farmaceutiche, organizzazioni filantropiche, iniziata ad aprile 2020, hanno riguardato oltre 200 candidati vaccini sperimentali in tutto il mondo, ma di queste solo 18 sono state approvate e utilizzate in almeno uno stato, mentre solo 8 di queste utilizzate in almeno 40 paesi. I vaccini maggiormente utilizzati sono: AstraZeneca, Pfizer-BioNTech, Moderna, Sinopharm, Johnson & Johnson, Sputnik V, CoronaVac. Secondo i dati del Graduate Institute of International and Development Studies di Ginevra, raccolti dal primo quadrimestre del 2020 al primo quadrimestre del 2021, i Paesi che hanno finanziato maggiormente la ricerca vaccinale sono Stati Uniti e Germania, con un ammontare pari a circa 2,3 mld \$ e 1,5 mld \$, seguiti da un numero relativamente piccolo di altri paesi (per lo più) ad alto reddito, ad eccezione della Cina, come si osserva in Figura 3. Il finanziamento pubblico è prevalente nella maggioranza dei dati raccolti (circa il 90,69% dei 6,6 miliardi di dollari dei flussi finanziari). Le diverse definizioni applicate negli accordi di finanziamento, la natura sensibile degli investimenti in R&D e la riservatezza dei contratti, al fine di proteggere le negoziazioni e le informazioni sensibili come le informazioni finanziarie e i piani di sviluppo e produzione, non permettono di accedere a dati

totalmente completi e attendibili. Inoltre, a causa della mancanza di trasparenza sui contenuti degli accordi, non è stato possibile discernere le diverse tipologie di fonti di investimento all'interno di un unico contratto o accordo, per esempio per l'accelerazione dello sviluppo clinico, non è possibile distinguere la quota parte attribuita agli investimenti in R&D e quella invece che è da imputare al *APA* (*advance purchase agreement*, ovvero acquisto anticipato), che è stata la formula contrattuale più utilizzata e che consiste in accordi di acquisto preventivo stipulato prima ancora che il vaccino venga raccomandato dall'autorità di competenza.

Source of COVID-19 vaccine R&D investments, by source country, funder type and type of investments

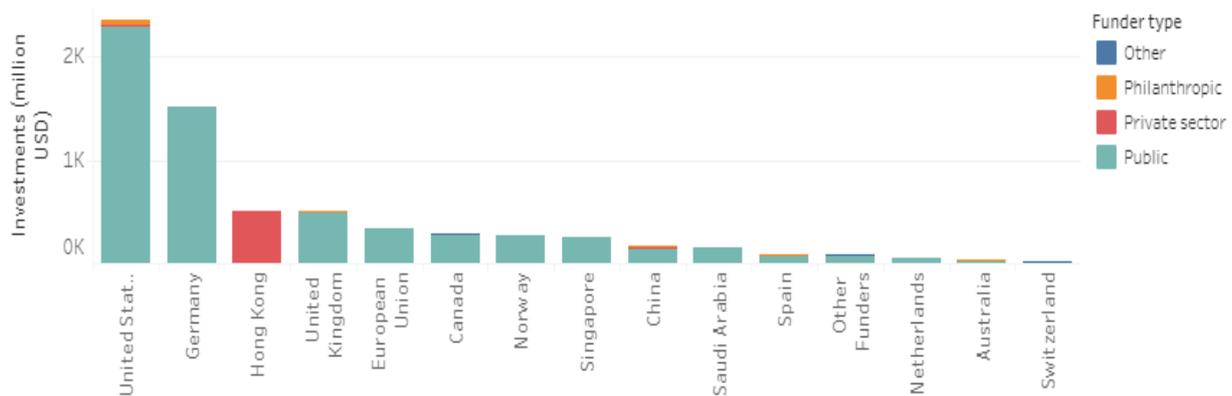


Figura 3: Investimenti nella ricerca dei Paesi principali finanziatori [28]

Nella figura 4 possiamo osservare i maggiori sottoscrittori degli APA in termini di investimenti e che conseguentemente sono anche tra i paesi con il tasso di vaccinazione maggiore. Tra questi vi sono l'Unione europea e gli Stati Uniti con un valore di acquisto rispettivamente pari a 22,538 mld \$ e 18,67 mld \$. Per quanto riguarda gli Stati Uniti, il sistema di finanziamento è stato delineato nell'operazione Warp Speed (OWS) annunciato ufficialmente il 15 maggio 2020, che consiste in una partnership pubblico-privata avviata dal governo degli Stati Uniti e dall'allora presidente Donald Trump, per facilitare e accelerare lo sviluppo, la produzione di massa e la distribuzione di vaccini, di terapie e strumenti diagnostici per contrastare il COVID-19. Per raggiungere questi obiettivi, il governo americano ha stanziato inizialmente un budget di 10 mld \$, destinati in buona parte per la ricerca delle case farmaceutiche, la pianificazione della rete di distribuzione e soprattutto per livellare correttamente la capacità produttiva, finanziando sia le aziende che sviluppano i vaccini sia investendo nelle varie fasi della catena produttiva con il coinvolgimento di altri attori, come forme preesistenti di partnership tra la Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA), l'ufficio del Dipartimento della salute e dei servizi umani (HHS) degli Stati Uniti responsabile dell'approvvigionamento e dello

sviluppo di contromisure mediche, ed aziende private. Questo modello di pianificazione ha permesso che la catena di fornitura e produzione fosse efficacemente adeguata, e gli accordi APA hanno consentito al governo di prenotare anticipatamente milioni di dosi per la popolazione americana.

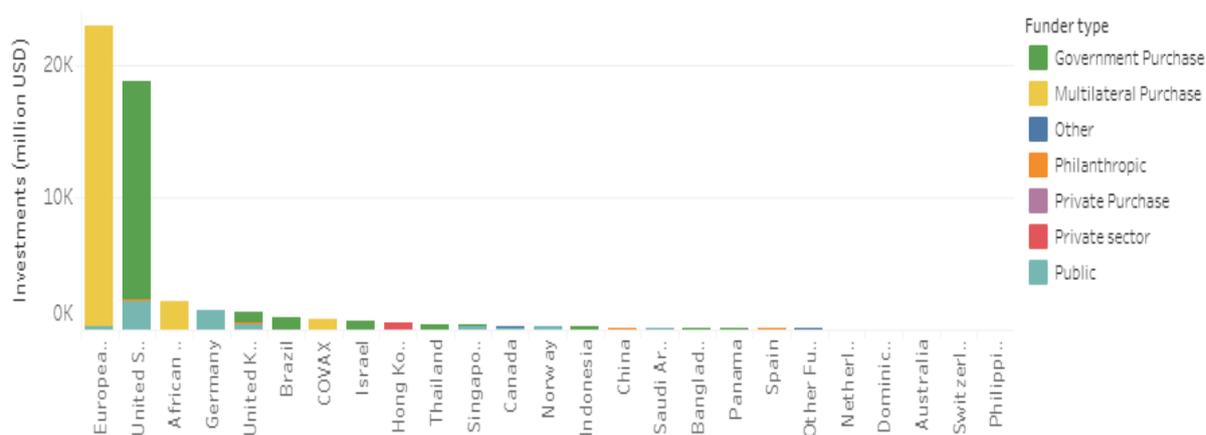


Figura 4: Ammontare dei contratti di acquisto stipulati dei principali Paesi [28]

Sistema più complesso è invece quello che ha visto gestire l'Unione europea, che ha privilegiato un processo contrattuale di acquisto di tipo multilaterale.

La Commissione europea, insieme a un gruppo di negoziazione congiunto e in rappresentanza di tutti i membri dell'UE, conduce i negoziati con i fornitori dei vaccini, discutendo e riesaminando tutti gli aspetti principali dell'accordo di acquisto anticipato (APA). I criteri presi in considerazione per la valutazione della proposta sono molteplici, tra questi: solidità dell'approccio scientifico e della tecnologia utilizzata, la velocità di consegna su larga scala, capacità di produzione, tempistiche per la fornitura, prezzo per dose. Nel processo di negoziazione, gli Stati membri comunicano poi alla Commissione la quantità di un determinato vaccino che desiderano ordinare, in accordo con l'azienda interlocutrice (valutata positivamente), fermo restando che l'assegnazione dei vaccini avviene coerentemente con la dimensione della popolazione dei paesi e con la disponibilità dei vaccini.

La Commissione, tuttavia, non firma contratti per le consegne ai singoli paesi, poiché gli APA firmati consentono semplicemente alla Commissione di "prenotare" un certo numero di dosi. Spetta poi a ciascun paese acquistare i vaccini quando divengono disponibili, una volta testata l'efficacia e la sicurezza, attivando eventuali opzioni incluse nell'accordo per ordinare dosi aggiuntive e concludere contratti specifici con le aziende. Sono possibili, inoltre, trasferimenti

delle quantità di vaccini tra gli Stati membri, in base alle loro esigenze. Ad esempio, uno Stato membro può decidere di non acquistare vaccini aggiuntivi dalle opzioni negoziate consentendo ad altri Stati membri di poter opzionare l'acquisto dei vaccini disponibili.

Al netto di informazioni contrattuali o finanziamenti privati non accessibili a livello di documentistica,

le tabelle 2 e 3 riassumono rispettivamente i finanziamenti (in mln di dollari) per R&D ricevuti dai principali progetti vaccinali da parte dei maggiori paesi finanziatori e i principali flussi finanziari che coinvolgono i paesi più attivi negli accordi contrattuali e i vaccini maggiormente acquistati in termini di valore contrattuale. È da notare come in quest'ultima tabella i vaccini Curevac, Sanofi/Pasteur GSK, Novovax, pur non essendo ancora stati autorizzati, sono stati già prenotati acquistati nell'ambito di accordi APA. Tra i principali finanziatori nella ricerca vi è anche la Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI), una delle più grandi fondazioni di raccolta di donazioni, basata su una partnership pubblico-privata, che prevede come missione principale, lo sviluppo vaccini contro le malattie infettive emergenti (EID) come il Covid-19 e che ha stanziato al momento fondi per circa 1,3 mld \$. Il CEPI, insieme a Gavi Alliance e l'OMS, coordina il COVAX, ovvero il pilastro principale del progetto Access to COVID-19 Tools Accelerator, iniziativa avviata nell'aprile 2020 dalla stessa OMS con lo scopo di supportare la ricerca, la produzione di un'ampia gamma di candidati al vaccino COVID-19 e favorirne una distribuzione equa.

Per i paesi più ricchi che si autofinanziano e che hanno già accordi bilaterali con i produttori di vaccini, l'adesione a COVAX funge da "polizza assicurativa", poiché permette di aumentare le loro possibilità di assicurarsi dosi di vaccino nei momenti di urgenza. Ma COVAX, attraverso la raccolta di aiuti pubblici allo sviluppo, contributi del settore privato e della filantropia, garantisce soprattutto che i 92 paesi a reddito medio e basso che non possono permettersi di pagare completamente i vaccini e non hanno sufficiente potere negoziale (per esempio sul prezzo), abbiano pari accesso al farmaco.

COVAX, come detto contribuisce anche alla produzione di vaccini e per far ciò si avvale di due importanti organi di supporto: il "COVAX Manufacturing Task Force" che cerca di facilitare l'istituzione di processi commerciali globali per la libera circolazione di materie prime e componenti del vaccino e semplificare i trasferimenti volontari di tecnologia tra i produttori partner; la seconda è il "COVAX Marketplace", che facilita l'identificazione di "matchmaking" tra produttori di vaccini e i fornitori di materie prime [24] - [30].

<i>Finanziatore</i> →	Stati Uniti	Germania	Unione Europea	Singapore	Regno Unito	Cina	CEPI
<i>Vaccino</i> ↓							
Janssen	1027,85						
Moderna	3455	957,3					
CureVac		741,68					
BioNTech/ Pfizer		219,31	330,98	250			
Novavax							534,45
Sichuan Clover							328
Astrazeneca					118,01		
Sinovac						500	
Sinopharm						144,96	

Tabella 2: Finanziamenti R&D [28]

<i>Finanziatore</i> →	Stati Uniti	Unione europea	Regno Unito	Unione Africana	Brasile	Covax
<i>Vaccino</i> ↓						
BioNTech/ Pfizer	5972,48	11340				
Curevac		2767,5				
Sanofi/Pasteur GSK	2100	2790				
Moderna	4500	2880				
Janssen	1000	1700		2200		
Novovax	1600					
Astrazeneca	1060		1358		942,65	750

Tabella 3: Valore acquisti [28]

1.5.3 CARATTERISTICHE TECNOLOGICHE E PROPRIETÀ

L'incredibile background scientifico e tecnologico accumulato in questi anni, in particolare nel campo della

genomica e della biologia cellulare, ha permesso di sviluppare una moltitudine di vaccini candidati a

neutralizzare SARS-CoV-2. Alcuni vaccini sono realizzati sfruttando la medesima tecnologia (o "piattaforma") di vaccini attualmente in uso mentre altri sono stati realizzati utilizzando nuovi approcci nello sviluppo di vaccini contro SARS e Ebola. L'obiettivo di tutti questi vaccini, come detto in precedenza, è quello di produrre una risposta immunitaria al fine di neutralizzare il virus e impedire l'infezione delle cellule. Le principali piattaforme utilizzate sono le seguenti:

- *Vaccini a RNA*: appartengono a questa tipologia i vaccini Pfizer e Moderna e si basano su molecole di acido ribonucleico (da cui la denominazione vaccini a mRNA). I vaccini trasportano in alcune cellule della persona immunizzata un piccolo segmento di mRNA che codifica le istruzioni per produrre temporaneamente la proteina Spike, presente sulla superficie del coronavirus SARS-Cov-2. In questi vaccini, il piccolo segmento di mRNA del virus è inserito all'interno di microscopiche vescicole lipidiche che, fondendosi con le cellule umane, lo introducono all'interno della cellula. Una volta dentro, il segmento di mRNA virale avvia la produzione temporanea delle proteine Spike che, riconosciute come estranee, stimolano la risposta immunitaria, con l'attivazione dei linfociti T e la produzione di anticorpi. Dopo la vaccinazione, alcuni dei linfociti che hanno reagito contro la proteina Spike sopravvivono per vari mesi. La presenza di questi "linfociti memoria" permetterà al sistema immunitario della persona immunizzata di attivare rapidamente una formidabile risposta contro un'eventuale invasione del virus del COVID-19. Pfizer e Moderna differiscono principalmente nella composizione delle nanoparticelle che contengono il segmento di mRNA

Una chiara evidenza di ciò è che il vaccino Pfizer è meno resistente alle temperature sopra allo 0 rispetto a quello Moderna, avendo trovato una formulazione delle nanoparticelle che protegge meglio l'mRNA dalla degradazione dovuta alla temperatura. In ogni caso sono simili per le procedure di immunizzazione: entrambi i vaccini devono essere somministrati due volte allo stesso soggetto.

- *Vaccini a vettore virale*: appartengono a questa tipologia i vaccini AstraZeneca, Janssen e il vaccino russo Sputnik V. Un vaccino a vettore virale utilizza un virus per portare all'interno della cellula un 'pezzo' dell'agente infettivo di cui deve prevenire l'infezione. Questi vaccini utilizzano in particolare gli adenovirus, virus molto comuni responsabili del raffreddore e della faringite, per fare arrivare all'interno delle cellule umane il frammento di DNA che contiene le istruzioni per produrre la proteina Spike presente sulla superficie del virus del COVID-19.

Gli adenovirus utilizzati come trasportatori sono stati resi incapaci di replicarsi e quindi non possono diffondersi nell'organismo. In seguito alla vaccinazione, questi adenovirus trasportatori penetrano in alcune cellule della persona vaccinata dove il frammento di DNA che codifica le istruzioni per la produzione temporanea della proteina Spike. Così come avviene per i vaccini a RNA, le fasi della risposta immunitaria sono identiche. I tre vaccini citati differiscono tecnologicamente nella scelta dell'adenovirus; AstraZeneca utilizza un adenovirus tipico degli scimpanzé mentre Janssen e Sputnik V sfruttano un adenovirus umano. Il vaccino Janssen, a differenza degli altri due e degli altri vaccini più diffusi che prevedono due dosi, viene somministrata con una dose sola.

- *Vaccino a virus inattivato*: sono realizzati con questa piattaforma i vaccini cinesi Sinovac e Sinopharm sono vaccini costituiti da particelle virali, batteri o altri agenti patogeni che sono stati coltivati in coltura e quindi uccisi per distruggere la capacità di produrre malattie. Gli agenti patogeni per i vaccini inattivati vengono coltivati in condizioni controllate e vengono uccisi, tipicamente tramite calore o la formaldeide, per ridurre l'infettività e quindi prevenire l'infezione dal vaccino stesso. Il virus viene ucciso usando un metodo come il calore o la formaldeide in modo che perdano qualsiasi capacità di replicazione o di causare la malattia. A discapito di una maggiore sicurezza, però, questi vaccini solitamente inducono una risposta immunitaria minore, per tale motivo occorre somministrare più dosi di vaccino.
- *Vaccini proteici*: di questa tipologia fa parte il vaccino Novavax, attualmente in fase di imminente autorizzazione, dai risultati promettenti. I vaccini proteici utilizzano una sequenza RNA del virus preparato in laboratorio da cui si sintetizzano proteine o frammenti di proteine del capsido virale. Conseguentemente, iniettandole nell'organismo combinate con sostanze che esaltano la risposta immunitaria, si induce la risposta anticorpale da parte dell'individuo [31] - [33].

1.5.4 STATISTICHE SULLA VACCINAZIONE

A fine agosto 2021, sono stati somministrati più di 5,4 miliardi di dosi di vaccino, pari a circa 71 dosi ogni 100 abitanti della Terra, ma la distribuzione dei vaccini nel mondo non presenta tendenze uniformi nei vari paesi.

I differenti risultati in termini di copertura vaccinale attuale sono determinati dalla forza economica del singolo paese e dalla sua capacità di contrattazione, evidentemente determinanti per l'accesso ai vaccini, ma altri fattori hanno concorso nello stato di vaccinazione degli stati.

In primo luogo, è stata determinante la prontezza alla risposta alla pandemia ed in particolare la data in cui i paesi hanno iniziato le campagne nazionali di vaccinazione: il Regno Unito, per esempio, ha iniziato la vaccinazione comunitaria l'8 dicembre 2020, mentre molti paesi sempre nello stesso periodo avevano steso preliminarmente il piano nazionale di vaccinazione.

In secondo luogo, il tasso di vaccinazioni nel tempo: paesi come Israele, oltre ad esser stato tra i primi ad aver iniziato le vaccinazioni, ha anche mantenuto un tasso di vaccinazioni costantemente alto nel tempo, determinato in parte da fattori come la capacità organizzativa e la capacità logistica, e soprattutto da un chiaro quadro di priorità e strategie comunicative efficaci di sensibilizzazione dell'opinione pubblica.

Un terzo aspetto da considerare sono le strategie di prioritizzazione nei diversi tra i paesi.

Alcuni paesi come il Regno Unito hanno adottato un approccio "first dose first", ritardando la consegna di una seconda dose di vaccino per ottenere una più ampia copertura della singola dose all'interno della popolazione totale. Altri, invece, come Germania e Israele, hanno posto maggiore enfasi sulla somministrazione di due dosi a una quota minore della popolazione, inducendo una maggiore risposta immunitaria soprattutto nelle fasce più critiche della popolazione e aumentando così il tasso di popolazione con vaccinazione completa.

Il grafico seguente mostra i tassi di vaccinazione di alcuni paesi appartenenti a differenti fasce di reddito pro-capite. Come previsto i paesi ricchi e teoricamente con una maggiore capacità organizzazione hanno tassi di vaccinazione (con almeno una dose somministrata) che si assesta sopra il 60%, i paesi del terzo mondo presentano tassi già notevolmente più bassi, mediamente tra il 20-50%, ed infine i paesi del quarto mondo con tassi sotto il 10%. Infine, la percentuale di chi ha ottenuto la vaccinazione completa (2 dosi, tranne il vaccino Janssen), rispetto al numero di vaccinati con almeno 1 dose, varia di paese in paese, in base alle strategie di prioritizzazione [34].

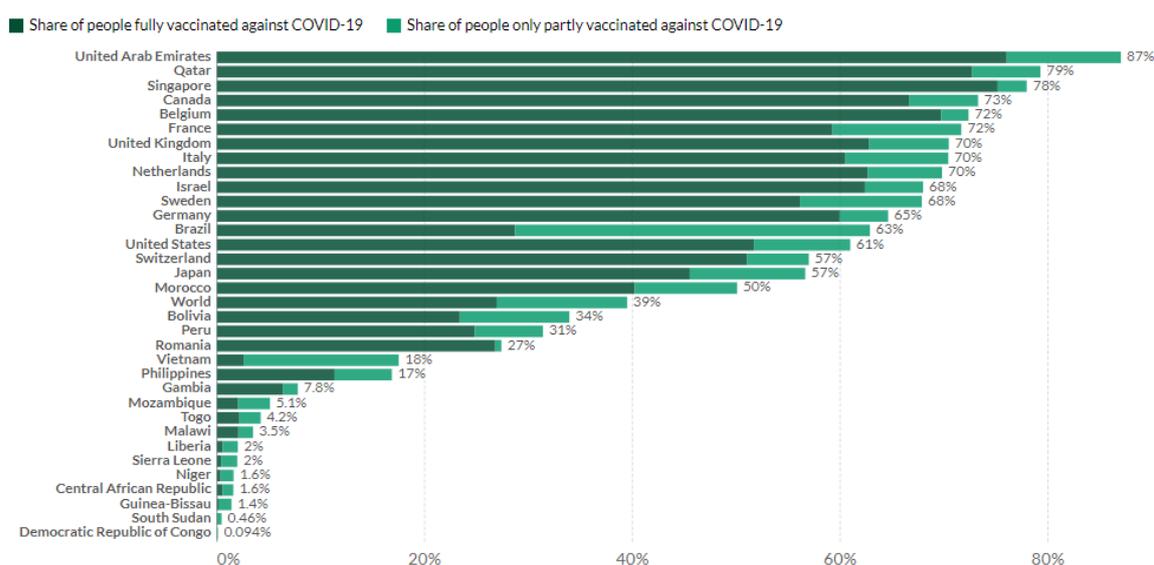


Figura 5: Tassi di vaccinazione per paese [34]

1.5.5 PROSPETTIVE FUTURE

Nel contesto epidemiologico attuale, nonostante le campagne di vaccinazione stiano procedendo in molte parti del mondo, vi è un tema che sin dalla fine del 2020, ad un anno dell'inizio della pandemia e con la partenza delle prime somministrazioni vaccinali, ha destato molta incertezza e preoccupazione a livello internazionale: la diffusione delle varianti del Coronavirus.

Analogamente a qualsiasi altro virus, anche la SARS-CoV-2 presenta una predisposizione alla mutazione dando origine a “varianti” diverse e fin dalle primissime fasi della pandemia ne sono state osservate in tutto il mondo. La riproduzione di un virus implica, infatti, la realizzazione di molte copie del virus stesso e del suo patrimonio genetico (genoma), pertanto questo processo aumenta la possibilità che si verifichino errori e si formino le cosiddette mutazioni.

Tuttavia, mentre alcune di esse hanno un impatto benefico per il virus, altre possono conferirgli una maggiore trasmissibilità, una maggior patogenicità dovuto al cambiamento nella presentazione clinica della malattia e la possibilità di “aggirare” l'immunità acquisita da un soggetto grazie alla vaccinazione o alla pregressa contrazione dell'infezione.

Queste varianti definite preoccupanti (dette VOC, ovvero Variants of Concern) al momento sono:

- La variante Alpha (B.1.1.7), isolata per la prima volta nel Regno Unito nel settembre 2020.
- La variante Beta (B.1.351), isolata per la prima volta in Sudafrica nel maggio 2020.
- La variante Gamma (P.1), individuata per la prima volta in Brasile nel novembre 2020.
- La variante Delta (B.1.617.2), individuata per la prima volta in India nell'ottobre 2020 e fra le quattro citate, dai dati risulta quella più aggressiva.

Il problema è fortemente dibattuto e complesso in quanto queste varianti potrebbero avere un impatto significativo sull'efficacia dei vaccini. Gli studi recenti affermano comunque che il ciclo completo dei quattro vaccini già autorizzati rimane protettivo nei confronti di tutte le VOC, mentre l'efficacia e la protezione immunitaria tendono a diminuire dopo la prima dose.

La maggior parte di queste varianti sembra attualmente non avere particolari effetti sui vaccini in uso nell'Unione Europea, in particolar modo su quelli a mRNA (Pfizer e Moderna).

Diversi studi hanno confermato che il vaccino Pfizer funziona contro la variante Alpha senza problemi, mentre contro la variante Beta si è dimostrato efficace, anche se a livelli leggermente minori.

I problemi con la variante Delta, invece, derivano dal fatto che sembra essere meno efficace con una sola dose di vaccino, anche se, come noto, al netto della risposta individuale, la protezione è maggiore dopo la seconda dose.

L'efficacia con una sola dose è ora stimata al 35% nel prevenire forme sintomatiche, mentre con due dosi è pari al 79%. L'efficacia contro l'ospedalizzazione è dell'80% con una dose e del 96% con due dosi, mentre con la vaccinazione completa, Pfizer dimostra un'efficacia del 96% e AstraZeneca un'efficacia del 92%. Contro la possibilità di contagio, l'efficacia di Pfizer si attesta al 79% contro il 60% di AstraZeneca.

Alla luce di questi nuovi sviluppi, si è cominciato a parlare con insistenza durante l'estate del 2021, mentre procedevano le vaccinazioni complete, dell'introduzione della terza dose, con lo scopo di aumentare l'efficacia contro l'infezione.

La priorità dei paesi resta quindi l'accelerazione della campagna vaccinale: tutti i vaccini al momento inducono una risposta immunitaria alta contro le forme gravi di COVID-19 e continuare con le vaccinazioni permetterebbe di raggiungere più velocemente l'"immunità di gregge", che indica il raggiungimento di una percentuale alta di popolazione coperta contro l'infezione, limitando così definitivamente la circolazione del virus [35] - [37].

1.6 IL MODELLO SUPPLY CHAIN OPERATIONS REFERENCE (SCOR)

Nel seguente paragrafo viene esposto il modello della Supply-Chain Operations Reference (SCOR). La logica dell'inserimento di questo paragrafo è dovuta all'utilizzo del modello in questione per la mappatura e lo studio dei processi della supply chain dei vaccini anti-Covid applicato al caso della campagna vaccinale italiana nel Capitolo 3.

Il modello SCOR è stato realizzato e approvato dal Supply-Chain Council, successivamente assorbita dalla Association Supply Chain Management (APICS), nel 1996 ed è stato sottoposto a continui aggiornamenti, l'ultima versione 12.0 pubblicata nel 2017 (APICS, 2017). Lo SCOR è uno strumento per l'analisi dei processi di gestione di una specifica catena logistica. Esso fornisce un framework univoco in grado di collegare processi, metriche, best practice e competenze in un'unica struttura col fine di migliorare la comunicazione tra gli attori di una supply chain. L'uso di questo modello di processo di riferimento consente, dunque, a tutti gli stakeholders della filiera di comunicare tra loro usando una nomenclatura condivisa, descrizioni standardizzate degli elementi del processo e indicatori univoci che supportano la comprensione dell'intera Supply Chain e di adottare medesime soluzioni operative a problematiche assimilabili. Alla base di questo framework vi è la codifica di quattro pilastri: *processi, performance, practices, people*.

Il modello SCOR si basa su cinque principali processi di business:

- Plan, ossia la pianificazione delle attività, che comprende l'identificazione delle risorse, l'allineamento tra la domanda e offerta, i metodi di comunicazione e di consegna del prodotto e l'identificazione delle migliori pratiche dei cinque processi principali (pianificazione, approvvigionamento, produzione, spedizione e resi).
- Source, che comprende i processi atti a ricavare beni in modo da soddisfare la domanda della clientela: negoziazione, approvvigionamento, ricevimento di materiali, prodotti, servizi.
- Make, ossia tutte le attività di pianificazione della produzione e realizzazione, imballaggio e pianificazione della domanda di prodotti per il mercato.
- Deliver, cioè le attività di gestione degli ordini, delle spedizioni, della distribuzione e di tutti i processi relativi alla consegna dei prodotti.
- Return, che comprende tutto ciò che è legato ai processi di restituzione e smaltimento di rifiuti.

- Enable, è un ulteriore elemento introdotto nel 2012, di supporto in particolare ai processi relativi alla gestione della catena di fornitura, come ad esempio regole aziendali, banche dati, gestione del rischio, requisiti legali, contrattuali e commerciali, domini tecnologici.

Questi processi vengono definiti su più livelli gerarchici. Il primo livello distingue la tipologia di processo considerato (plan, source, make, deliver, return), il livello successivo definisce le configurazioni secondo cui viene scomposto il processo individuato, infine, il terzo livello descrive, secondo una logica ancora più “granulare”, tutte le attività che compongono un macroprocesso.

Nel modello SCOR vengono poi individuati al livello tre, degli indicatori di prestazione o KPI, utili a valutare e diagnosticare le prestazioni della catena di approvvigionamento. Questi indicatori sono di cinque tipologie:

- Reliability (Affidabilità), sono gli indicatori che misurano la capacità di eseguire i compiti come richiesto. L’affidabilità si concentra in particolare sull’accuratezza del risultato di un processo. Le metriche, generalmente espresse in percentuale, riguardano per esempio a come i processi vengono eseguiti, se in tempo, nella giusta quantità e con la giusta documentazione.
- Responsiveness (Reattività), sono indicatori che descrivono la velocità con cui vengono eseguite le attività. Esempi di metriche sulla reattività includono il tempo di ciclo relativo all’approvvigionamento, produzione e consegna.
- Agility (Flessibilità), sono gli indicatori che misurano la capacità di rispondere a fattori esogeni che modificano la condizione iniziale standard su cui si basa un processo. Queste influenze esterne includono vanno dagli aumenti o diminuzioni non prevedibili della domanda, fornitori o partner che falliscono, disastri naturali, atti di (cyber) terrorismo, disponibilità di risorse finanziarie (l’economia), problemi di lavoro.
- Cost (Costi), si riferiscono agli indicatori economici dei singoli processi, ad esempio il costo delle spedizioni, il costo dello stoccaggio, etc.
- Asset management (Gestione degli asset), sono indicatori che misurano la capacità di utilizzare in modo efficiente i singoli beni nei processi della supply chain, come ad esempio il magazzino e la gestione delle scorte.

Una volta codificati i processi e le misure di performance, è fondamentale identificare quali sono quelle best practices, ovvero quei metodi strutturati o procedure più significative per avere un impatto positivo sui risultati operativi desiderati. Questo può includere aspetti unici come l'ordine delle operazioni, l'automazione, tecnologie specifiche, competenze speciali, e/o metodi unici per distribuire le informazioni e collegare i processi tra le organizzazioni. Le pratiche sono relative ad uno o più processi, una o più metriche e, dove applicabile, ad una o più abilità delle persone.

Il modello SCOR riconosce tre tipi principali di pratiche che possono esistere per qualsiasi organizzazione in qualsiasi momento specifico.

- Pratiche standard: rappresentano i metodi di default con cui l'organizzazione conduce le proprie attività logistiche.
- Migliori pratiche: sono metodi consolidati, affidabili e ripetibili che hanno dimostrato un impatto provato e positivo sulla performance della catena di fornitura.
- Pratiche emergenti: introducono nuove tecnologie, conoscenze o modi radicalmente diversi di eseguire i processi. Possono produrre un cambio di passo nelle prestazioni o nella capacità, ma possono anche richiedere una trasformazione significativa e una gestione del cambiamento che può essere una barriera all'adozione.

Un ultimo aspetto di valutazione del modello riguarda la progettazione organizzativa necessaria per un'implementazione efficiente della supply chain. La sezione People dello SCOR fornisce uno standard per descrivere le competenze richieste al capitale umano per eseguire i compiti e gestire i processi. Gli elementi chiave includono: competenze, esperienza e formazione.

Il modello SCOR utilizzato nel capitolo 3 si focalizzerà in particolare sulle attività gestite coordinatamente dalla struttura commissariale italiana e dalle Regioni italiane (nel caso analizzato, si considererà l'attività svolta dall'ASL di Torino), in particolare riguardo al processo di pianificazione, approvvigionamento, distribuzione, gestione dei rifiuti e gestione informativa. La fase di make non è naturalmente contemplata da parte della struttura commissariale, pertanto, verrà analizzato in un capitolo a parte [38] – [40].



Figura 6: Rappresentazione grafica del modello SCOR [40]

1.6.1 ANALISI DELLA LETTERATURA

In conclusione del primo capitolo della tesi, viene introdotta una disamina sullo stato dell'arte della letteratura della supply chain relativa ai vaccini anti-Covid. Questa operazione è fondamentale per comprendere quali aspetti dell'argomento vengono maggiormente trattati e quali questioni non sono state affrontate o trovano ancora spazio per le ricerche, in modo tale da colmare così la research gap.

Dall'analisi della letteratura emerge una carenza di studi e articoli dedicati, da attribuire naturalmente a motivazioni temporali, dato il recente sviluppo della pandemia e del conseguente sviluppo dei vaccini. Emerge inoltre che, per motivi di riservatezza, molte informazioni di natura commerciale, finanziaria e soprattutto aspetti operativi quali i piani di sviluppo e produzione, non sono accessibili direttamente all'opinione pubblica e questo in gran parte giustificata dalla natura altamente competitiva del mercato globale dei vaccini. Anche le informazioni relative alle strategie vaccinali implementate dai governi, che comprendono naturalmente le fasi critiche di pianificazione, approvvigionamento, spedizione, gestione dei dati, risultano molto carenti e poco dettagliate. Queste prime considerazioni pongono inevitabilmente dei limiti all'analisi della catena logistica dei vaccini anti-Covid.

Cionondimeno nell'operazione di literature review, è stato possibile individuare il più importante filone di studio affrontato. Diversi articoli affrontano il problema della distribuzione dei vaccini, in particolare nell'ultimo miglio, che prevede quindi il trasferimento dei prodotti da un hub logistico alla sua destinazione finale (tipicamente centri vaccinali territoriali) mediante la programmazione lineare misto-intera (MILP).

Un primo articolo (Sinha et al.,2021) propone un modello di ottimizzazione delle scorte multi-livello (multi-echelon), relativo alla distribuzione vaccinale dell'India, per identificare i nodi (dal

centro di stoccaggio nazionale dei vaccini, ai centri di stoccaggio statali/regionali/distrettuali fino ai centri ospedalieri locali) che richiedono allocazioni aggiuntive di scorte per garantire un livello di servizio minimo sotto la condizione di possibili interruzioni delle consegne e prolungamento del lead time.

Successivamente, viene valutata l'efficacia del modello, attraverso la sua applicazione al caso della distribuzione nel paese dei vaccini contro l'encefalite giapponese. I nodi individuati che non soddisfano il livello di servizio sono critici, pertanto, richiedono un'analisi di efficientamento, che può riguardare l'installazione di migliori strutture per la catena del freddo, l'acquisto di furgoni di maggiore qualità per il trasporto, formazione del personale per l'acquisizione delle competenze per la gestione della filiera del freddo. Idealmente, le condizioni per identificare i nodi critici per la distribuzione del vaccino anti-Covid possono essere derivate separatamente sostituendo i valori parametrici specifici della distribuzione dei vaccini nel modello proposto.

Un secondo studio (Georgiadis et al., 2021) offre un nuovo quadro per affrontare simultaneamente la pianificazione ottimale delle catene di approvvigionamento dei vaccini anti-Covid e la pianificazione ottimale delle vaccinazioni giornaliere nei centri di vaccinazione. Attraverso un modello MILP vengono definite le quantità di scorta ottimali sia degli hub centrali sia dei centri di vaccinazione e la quantità ottima giornaliera di vaccini da distribuire nei centri stessi. Le variabili decisionali ottenute cercano di minimizzare i costi totali, comprendenti i costi di stoccaggio e di trasporto, i costi relativi al personale, nonché i costi indiretti dovuti alle dosi inutilizzate e di soddisfare i vincoli individuati, che vanno dalle speciali tecnologie di stoccaggio a freddo, alla limitata durata di conservazione dei vaccini mRNA in condizioni refrigerate fino a garantire gli obiettivi di vaccinazione sottoposti ad un'estrema pressione temporale.

Il terzo articolo (Zabinsky et al., 2020), invece, descrive uno strumento di ottimizzazione, basato su un foglio di calcolo Excel realizzato dall'Università di Washington e dall'organizzazione no-profit VillageReach, per la pianificazione dei percorsi per il trasporto dei vaccini sotto risorse vincolate come veicoli inadeguati, magazzini frigoriferi limitati, disponibilità di strade e condizioni meteorologiche. In particolare, attraverso questo modello viene pianificata la distribuzione del vaccino anti-Covid nelle comunità rurali e urbane del Mozambico. Lo strumento può essere utilizzato periodicamente per operazioni di routine, in situazioni di emergenza o pandemie come il COVID-19 e può anche essere usato per la pianificazione strategica quando si deve valutare l'effetto dei cambiamenti nella situazione come l'apertura o la chiusura di nuovi centri sanitari chiusi, veicoli in più o in meno, nuove forniture mediche o nuovi frigoriferi sui piani di distribuzione.

È stato poi individuato un articolo relativo alla tracciabilità dei vaccini anti-Covid (Stichele et al., 2021), che propone un modello di identificazione univoco a livello globale dei vaccini anti-Covid, in modo da permettere di collegare marchi commercializzati in diversi paesi allo stesso vaccino, poiché condividono la stessa sostanza, forma di dosaggio ed efficacia. Inoltre, viene proposto un sistema di identificatori standard internazionali per la catena di approvvigionamento locale in grado di tracciare il vaccino dalla produzione fino al punto di somministrazione attraverso i più recenti codici a barre bidimensionali (2D).

Si evidenziano, infine, alcune pubblicazioni che offrono una panoramica sulle catene di approvvigionamento vaccinale e farmaceutico. Uno studio (Trump et al., 2020) si concentra sulla revisione letteraria della resilienza delle catene logistiche dei vaccini, fondamentale affinché le reti globali non falliscano a causa di interruzioni dei flussi dei fattori produttivi. Dall'analisi, tuttavia, emerge la carenza di modelli per la resilienza della catena di approvvigionamento e la maggior parte di essi si concentra su singole porzioni della catena piuttosto che concentrarsi su una strategia globale necessaria per incrementare la produzione e la distribuzione dei vaccini in contesti di emergenza. La lacuna nella letteratura evidenzia quindi la necessità di sviluppare metodi quantitativi di analisi in tempo reale e strumenti decisionali per rafforzare la catena di fornitura del vaccino anti-Covid.

Un'ulteriore pubblicazione (Illahi, et al., 2020) fornisce utili best practice di esperienze passate per progettare un'efficace risposta a eventuali attacchi bioterroristici, disastri pandemici, etc e attraverso l'analisi della letteratura sono stati identificati settori chiave da valutare in fase di preparazione, per garantire l'efficienza complessiva delle operazioni logistiche per la distribuzione di vaccini e altri farmaci, tra questi: localizzazione di strutture di supporto per la distribuzione (ad es. centri di stoccaggio, centri di distribuzione finale), gestione dell'inventario, pianificazione della capacità di stoccaggio dei prodotti, gestione informativa, trasporto e pianificazione delle spedizioni.

Questi ultimi due articoli, tuttavia, sono limitate nell'obiettivo, in gran parte qualitative e trattano parzialmente la supply chain dei vaccini anti-Covid.

Infine, dall'analisi bibliografica effettuata, non emergono sufficienti articoli dedicati all'applicazione di modelli di riferimento per il processo di gestione della catena logistica dei vaccini anti-Covid, che rappresenta, pur con le dovute limitazioni, l'obiettivo del presente elaborato. Solo un articolo (Finkenstadt et al., 2021) assume un'impostazione metodologica basata sullo SCOR, con lo scopo proprio di diagnosticare colli di bottiglia e ritardi che esistono all'interno di questa catena di approvvigionamento.

Attraverso interviste sul campo agli stakeholders coinvolti nella città di Torino e la mappatura dei processi mediante il modello SCOR della supply chain dei vaccini anti-Covid, con riguardo particolare alle fasi di fase di pianificazione, approvvigionamento, stoccaggio, trasporto e distribuzione dell'ultimo miglio (somministrazione, monitoraggio e sorveglianza), il presente elaborato si pone l'obiettivo di analizzare la catena logistica as is ed individuare eventuali "strozzature" che impediscono una robusta risposta alla pandemia, cercando di fornire raccomandazioni per eventuali modellazioni della supply chain dei vaccini in contesti futuri affini a quelli vissuti in epoca Covid-19 [41]-[46].

2. FASE DI PRODUZIONE DEI VACCINI ANTI COVID-19

Nel presente capitolo si affronterà la catena logistica che è stata adottata dalle quattro aziende farmaceutiche produttrici dei vaccini attualmente autorizzati nell'Unione Europea: Pfizer, Moderna, Janssen e Astrazeneca. In particolare, attraverso l'analisi di documenti governativi accessibili al pubblico e pubblicazioni scientifiche, la sezione descriverà la catena di produzione e approvvigionamento da parte delle aziende produttrici, analizzando le diverse filiere implementate. L'analisi delle filiere è stata effettuata per far emergere i colli di bottiglia e altre strozzature che hanno compromesso la produzione, pertanto, a valle di queste considerazioni sono state proposte delle soluzioni potenzialmente efficaci per superare gli ostacoli.

La fase propriamente di produzione, che viene avviata a valle della fase di ricerca e sviluppo e dei test clinici (affrontati nel primo capitolo), si distingue in due fasi spesso separati e valida per tutte le tipologie di piattaforme utilizzate. La prima fase della produzione consiste nella formulazione e realizzazione della sostanza farmaceutica in un prodotto.

Questa prima fase non è integrata nei processi interni delle aziende titolari del vaccino, ma viene spesso data in outsourcing ad aziende specializzate nella produzione "fisica" del vaccino, che si occuperanno anche delle attività di approvvigionamento delle risorse necessarie, come attrezzature specializzate per la catena di montaggio (ad es. bioreattori e pompe di filtrazione), sacchetti per bioreattori monouso, filtri, materiale cellulare e personale qualificato in grado di gestire le tecnologie di produzione.

La seconda fase di produzione consiste in una combinazione della sostanza, output della prima fase, con altri ingredienti farmaceutici, diversi a seconda del vaccino, tra cui eccipienti, adiuvanti e conservanti, sostanze che facilitano la produzione del medicinale a diversi livelli e che ne influenzano le proprietà farmaceutiche, e sempre di responsabilità dell'azienda specializzata.

Conclusa la fase di produzione farmacologica, segue un altro processo core della fase logistica dei vaccini (non solo per quelli anti-covid), che è rappresentata dal cosiddetto "*fill and finish*". Nell'industria farmaceutica, il fill and finish (riferito anche come fill finish, fill-finish o fill/finish) è il processo che si occupa del riempimento delle fiale con il composto vaccinale e del confezionamento dei farmaci pronti per la distribuzione nei centri nazionali o regionali (come vedremo nel caso di Pfizer).

Gli impianti di riempimento e finitura delle aziende terze a cui viene affidato il processo, richiedono attrezzature specializzate per la catena di montaggio, oltre a materiali come le fiale di vetro, i tappi e anche materiali specifici per l'imballaggio e la spedizione.

Una volta terminata la fase di riempimento delle fiale di vetro contenenti i vaccini, avviene l'ultima fase, successiva la quale i farmaci saranno in gestione dei governi acquirenti, che è la consegna. I vaccini vengono spediti in appositi kit, contenenti materiali aggiuntivi necessari per le somministrazioni come aghi, siringhe, salviette antiseptiche e altri ingredienti farmaceutici aggiuntivi come i diluenti. A causa della fornitura limitata, i prodotti inclusi nei kit non sono sempre stati garantiti. Pertanto, al fine di soddisfare la domanda di forniture, i governi nazionali hanno dovuto agire anche di propria iniziativa per garantire forniture adeguate dei prodotti necessari.

La forte pressione per soddisfare in tempi celeri l'elevata domanda di vaccini (all'incirca 14 miliardi di dosi, considerando una popolazione stimata di 7 miliardi e che la maggior parte dei vaccini prevede un vaccino a doppia dose) e i colli di bottiglia riscontrati, specialmente nella fase approvvigionamento, che hanno determinato frequenti interruzioni nella filiera e senza i quali, molto probabilmente, si sarebbero potuto salvare più vite di quante già ne sono state tutelate, saranno descritte e valutate, alla luce anche di alcune iniziative politiche e strumenti normativi applicati da alcuni dei principali governi in prima linea sul fronte vaccini, i cui effetti sulle organizzazioni logistiche non possono essere trascurati e integrando osservazioni e best practices potenzialmente efficaci per eventuali scenari pandemici di portata globale come quello vissuto. Nella figura 7 una rappresentazione esplicativa [47].

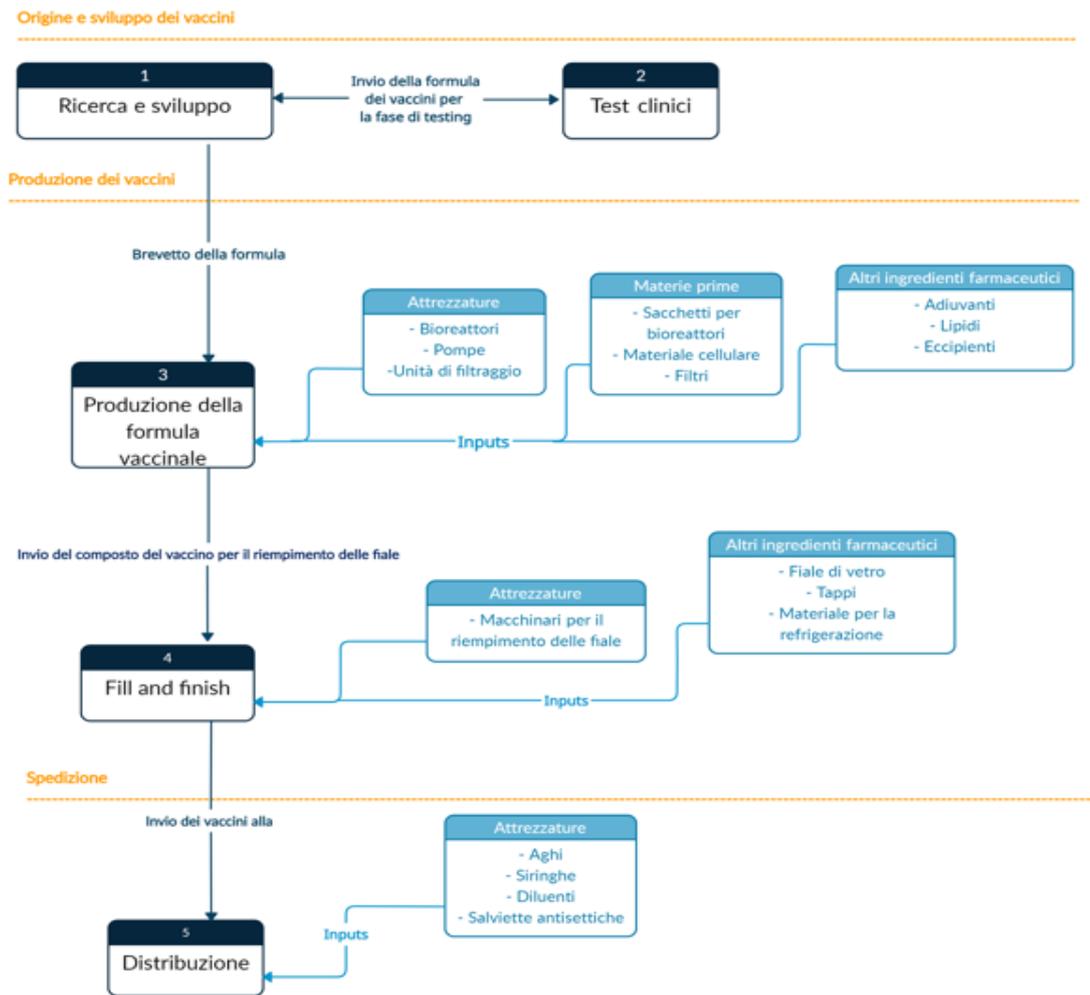


Figura 7: Diagramma di flusso del processo di produzione dei vaccini anti-Covid

2.1 MODELLO DI BUSINESS: I CDMO

Per l'organizzazione della supply chain dei vaccini anti-Covid, l'industria farmaceutica ha impiegato diverse strategie, ma con alcuni punti di convergenza. Fra questi, il modello di business adottato: molte aziende, infatti, pur avendo ruoli chiave nei processi logistici, come anticipato, non internalizzano tutte le attività, prediligendo quindi in una scelta di *make or buy*, in particolare relativa alla fase 3 e 4 della figura 9 che comprende la formulazione delle dosi vaccinali e il riempimento delle fiale, l'opzione *buy*, affidando i suddetti processi produttivi ad aziende specializzate. Per assicurare la disponibilità di capacità di produzione delle dosi di vaccino anti-Covid, infatti, le grandi industrie farmaceutiche protagoniste hanno inevitabilmente dovuto

“scalare” la propria produzione, firmando decine di partnership con i cosiddetti comparti della produzione farmaceutica conto terzi.

Si trattano di società che sviluppano e/o producono farmaci “per conto” delle grandi multinazionali farmaceutiche e sono conosciute anche con l’acronimo *Contract Development and Manufacturing Organization (CDMO)*. Queste aziende, per poter agire sul mercato, necessitano di essere certificate e se rientrano in questa categoria, possono produrre materialmente i farmaci sottostando alle disposizioni delle case farmaceutiche per quel che riguarda gli impianti, la manutenzione, la qualità e la sicurezza, ma pur operando sotto l’egida della casa madre hanno un ruolo di primaria importanza nella produzione globale del farmaco. I CDMO permettono di produrre e commercializzare su larga scala una grande quantità di farmaci (vaccini nella fattispecie) per quelle organizzazioni che non hanno una struttura aziendale adeguata o non possiedono specifici know-how o che per strategie di business vogliono specializzarsi sulla fase di sviluppo e ricerca.

I fattori che hanno contribuito a rafforzare l’alternativa dell’outsourcing per la produzione dei vaccini ai CDMO è da ricercare nell’esperienza tecnica, nelle conoscenze e soprattutto negli assets tecnologici a disposizione di queste aziende, in grado di garantire le cosiddette *GMP*, ovvero le *Good Manufacturing Practices* (o *Buone Pratiche di Fabbricazione*), che stabiliscono le condizioni operative ed i requisiti necessari per un farmaco di qualità. Inoltre, sostenere gli investimenti in attrezzature, gli alti costi fissi associati a tali asset e altre risorse allocate per la capacità di produzione, con la possibilità poi che la fase III della ricerca clinica possa fallire, impedendo quindi la commercializzazione del prodotto farmaceutico, sarebbe molto rischioso, pertanto, non è raro che le aziende farmaceutiche ricorrano all’esternalizzazione, con la possibilità anche di espandere le proprie capacità tecniche limitando i rischi finanziari. Anche nella fase di sviluppo dei vaccini, risulta vantaggioso ricorrere ai CDMO, ed in particolare ai loro servizi di cell banking, strutture che immagazzinano grandi quantità di materiale cellulare di uno specifico genoma ai fini di progetti vari per la ricerca farmaceutica e che necessitano di spazio e adeguato capitale umano per la gestione, ampiamente garantiti. I servizi di cell banking di CDMO possono fornire, quindi, processi più efficienti e permettere alla casa madre di manipolare più farmaci.

La separabilità di questi costi fissi ha contribuito a spezzare il processo di produzione dei vaccini e dato l’opportunità alle aziende farmaceutiche di specializzarsi in una fase, lasciando che il resto fosse fatto da altre aziende attraverso contratti di libera concorrenza. Questa nuova prospettiva di business ha caratterizzato l’industria farmaceutica degli ultimi anni, ancor prima dello scoppio del Covid-19. Questo dovuto a diversi fattori come la riduzione delle tariffe e delle barriere

commerciali, l'aumento di efficienza delle spedizioni e della logistica, la possibilità di disporre di tecnologie dell'informazione avanzate. A questi vantaggi, vanno però parallelamente valutati le criticità delle partnership con i CDMO: la casa farmaceutica che usufruisce dei servizi di un CDMO non avrà il controllo diretto del progetto per quanto concerne la programmazione, i costi, la qualità o la responsabilità, perciò, è fondamentale selezionare le aziende più efficienti e con sufficienti competenze tecniche. Un altro aspetto da curare quando si intraprendono queste forme di partenariato è quello relativo alle definizioni contrattualistiche, specialmente in merito alla condivisione della proprietà intellettuale e altri dati sensibili, le modalità di trasferimento tecnologico. Infine, non è raro che la produzione possa fermarsi per più ragioni, ad esempio una mancata conformità di determinati requisiti di qualità a seguito di un'ispezione da parte degli organismi di vigilanza (es. FDA, EMA, etc.). Queste interruzioni possono comportare un grande ritardo nella distribuzione finale, pertanto, è sempre opportuno agire proattivamente attraverso adeguate politiche di risk management [48]-[50].

2.2 VACCINO PFIZER-BIONTECH: OVERVIEW

Nel presente paragrafo vengono presentati sinteticamente gli aspetti principali che hanno caratterizzato la fase di produzione e la successiva immissione al commercio del vaccino Pfizer. Questo permette di inquadrare meglio il contesto evolutivo della produzione vaccinale che si affronterà in seguito. Anche per gli altri vaccini è stato inserito un paragrafo introduttivo di presentazione.

Il vaccino anti COVID-19 Pfizer-BioNTech o BNT162b2 (nome in codice), conosciuto anche con la denominazione internazionale Tozinameran e commercializzato come Comirnaty, è stato sviluppato congiuntamente da due importanti players internazionali nel campo farmaceutico: la BioNTech, un'azienda biotecnologica con sede a Mainz, in Germania, specializzata principalmente nello sviluppo e nella produzione di immunoterapie attive per il trattamento di pazienti con malattie gravi, con un fatturato di circa 120 milioni di dollari (2019) e la Pfizer, la più grande società del mondo operante nel settore della ricerca, della produzione e della commercializzazione di farmaci, con sede a New York e fatturato attorno ai 50 miliardi di dollari (2019). L'accordo di partnership tra le due società, siglato il 17 marzo 2020, prevede lo sviluppo congiunto, la produzione e la distribuzione dei vaccini anti Covid-19 sfruttando una piattaforma a base di acido ribonucleico messaggero (mRNA). Le due aziende, tra l'altro, avevano già sperimentato relazioni commerciali fin dal 2018, quando avviarono una

collaborazione per la ricerca di vaccini a base di mRNA per la prevenzione dell'influenza. Gli studi clinici sono iniziati nell'aprile 2020 ed entro il novembre 2020, il vaccino è entrato negli studi clinici di fase III, con la partecipazione di oltre 40.000 persone. Il 2 dicembre 2020, il Pfizer è stato il primo vaccino in assoluto ad essere approvato per l'uso emergenziale, da parte dell'Agenzia regolatrice inglese dei farmaci, seguita poi dalle approvazioni negli Stati Uniti e in Europa l'11 e il 21 dicembre e da parte dell'OMS il 31 dicembre.

In data 23 agosto 2021, il FDA americano ha autorizzato definitivamente il farmaco, in quanto gli elevati standard di sicurezza, efficacia e qualità di produzione sono stati soddisfatti [51].

2.2.1 APPROVVIGIONAMENTO

Per la produzione dei vaccini Pfizer (e questo vale per qualsiasi vaccino anti-Covid) il principale collo di bottiglia nel processo di produzione è stata la fase di combinazione tra i filamenti di mRNA con le nanoparticelle lipidiche. Pertanto, la formulazione preparata nelle strutture in Michigan e in Belgio ha fin da subito richiesto la pianificazione delle forniture di LNP. Questi lipidi sono caratterizzati da catene di approvvigionamento specializzate. BioNTech, non essendo specializzata in questo processo di combinazione, ha avviato una partnership con l'azienda canadese Acuitas, chiedendo in licenza la tecnologia e il know-how di quest'ultima, da adottare nello stabilimento europeo. I LNP utilizzati da Pfizer, invece, sono stati prodotti da Avanti Polar Lipids, in Alabama, una filiale della società britannica Croda, con un contratto quinquennale firmato a novembre del 2020. Croda possiede anche un impianto a Snaith nel Regno Unito e originariamente costituiva la fonte delle nanoparticelle di lipidi usate nello stabilimento belga di Pfizer. BioNTech ha successivamente stipulato contratti con le aziende Evonik e Merck KGaA per produrre lipidi in impianti all'interno dell'Unione europea riducendo la dipendenza dalla società inglese. Questa scelta strategica è stata dettata anche da fattori perlopiù politici, in quanto il flusso di esportazioni di LNP dalla Gran Bretagna aveva impedito inizialmente alla Commissione europea di imporre restrizioni all'esportazione dei vaccini di AstraZeneca (società anglo-svedese) all'inizio del 2021, quando stavano emergendo le prime segnalazioni di effetti indesiderati. Le crescenti tensioni fra Regno Unito-UE sul vaccino di AstraZeneca, che è stato poi soggetto di sospensione in vari paesi, fra cui l'Italia, avrebbero potuto compromettere le catene di approvvigionamento dei lipidi, pertanto, conseguirono strategiche azioni di mitigazione del rischio.

Dati i risultati incoraggianti sull'efficacia del vaccino Pfizer/BioNTech, la domanda è aumentata gradualmente, inducendo le due aziende ad ampliare le loro catene di approvvigionamento statunitensi ed europee per aumentare la capacità (Figura 11).

Pfizer ha quindi incominciato a produrre nanoparticelle lipidiche in uno dei suoi stabilimenti nel Connecticut, ha aggiunto una nuova capacità di formulazione dei vaccini nel Michigan e per la fase di fill and finish e finitura è stata eseguita una reingegnerizzazione dello stabilimento in Kansas per renderlo più funzionale alle nuove operazioni. Infine, è stato firmato un accordo con Exelead, un CDMO con know-how nella produzione di nanoparticelle lipidiche, per aiutare a scalare la produzione. Nel continente europeo, l'aumento di capacità di produzione si è declinato attraverso l'utilizzo di uno degli impianti di Pfizer in Irlanda e l'impianto a Marburg, in Germania, rilevato da BioNTech a Novartis e diventato operativo nel febbraio 2021. BioNTech ha altresì ingaggiato altre aziende per formulare i principi attivi dell'mRNA o produrre lipidi o per la fase di riempimento, avviando collaborazioni con Siegfried, Delpharm, Sanofi, Novartis e Thermo Fisher, riducendo parte del carico dall'impianto Pfizer in Belgio (che tuttavia ha anche ampliato la capacità). Per quanto concerne le strategie di espansione nel resto del mondo si segnala l'accordo siglato a maggio 2021 con il governo di Singapore per la costruzione di un nuovo impianto di produzione a Singapore, anche se l'operatività del sito è prevista non prima del 2023. Difficoltà sono state riscontrate anche in Cina: nonostante una partnership con Shanghai Fosun Pharmaceutical nel marzo 2020 per distribuire il vaccino in Cina, solo nel maggio 2021 è avvenuta la formalizzazione della joint venture per la realizzazione di un impianto di produzione per i vaccini. Sul lato africano, invece, nel luglio 2021 Pfizer e BioNTech hanno firmato un accordo con l'Istituto Biovac in Sud Africa per utilizzare l'impianto di quest'ultimo in Città del Capo per la fase di fill and finish dei vaccini provenienti dall'Europa per la distribuzione in tutta l'Unione Africana a partire dal 2022. Sulla base dei dati disponibili e delle attuali proiezioni, sono stati prodotti globalmente fino a 50 milioni di dosi di vaccino nel 2020 e si prevede che possano arrivare a 1,3 miliardi di dosi nel 2021[48], [51].

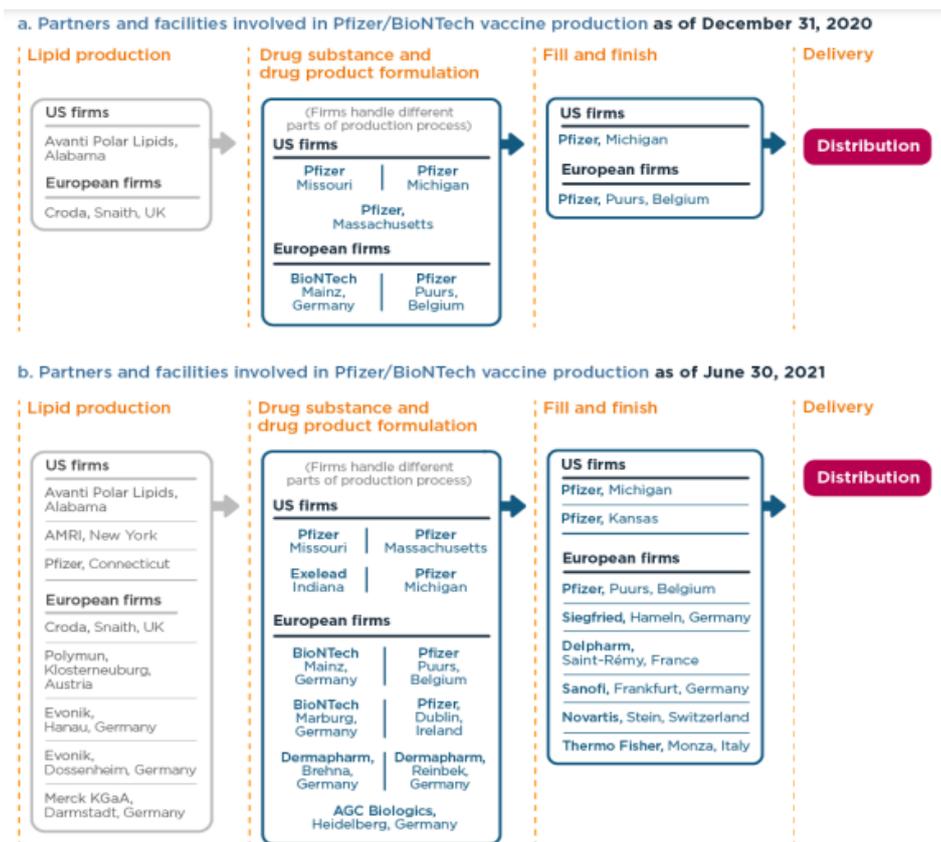


Figura 11: Stabilimenti e partner coinvolti nella produzione dei vaccini Pfizer-BioNTech [48]

2.2.2 PRODUZIONE

Il vaccino, come anticipato nel primo capitolo, sfrutta una piattaforma base di acido ribonucleico messaggero (mRNA). La produzione dei vaccini mRNA si basa su un processo prettamente chimico che si compone di tre fasi. La prima fase prevede la clonazione molecolare dei plasmidi del DNA attraverso un processo di fermentazione biologica, infondendo i plasmidi in una soluzione color ambra contenente i batteri *Escherichia coli*, all'interno di bioreattori (Figura 8). Una volta completata, la soluzione passa attraverso un processo di purificazione che rimuove tutto tranne le microscopiche anse di DNA. Successivamente, queste anse vengono "raddrizzati" o "linearizzati", usando enzimi per tagliare i cerchi. Le linee di DNA nella soluzione ormai trasparente vengono quindi confezionate in speciali sacchetti (sottoposti preventivamente a controlli per verificare la compatibilità con le linee guida di produzione) ad alta tecnologia e congelati a meno 112 F (- 80°C) per la conservazione. Successivamente si procede con il test di qualità del materiale utilizzato per i plasmidi del DNA, per verificare che soddisfi i severi requisiti del vaccino. Una volta che i modelli di DNA hanno superato i test necessari, si passa

alla fase successiva. Il DNA viene utilizzato come stampo in un processo di trascrizione in vitro catalizzato da enzimi per produrre la sostanza farmacologica mRNA che codifica per la proteina desiderata, in questo caso la proteina spike. L'mRNA grezzo viene poi sottoposto a reazioni chimiche per stabilizzarlo e renderlo biologicamente attivo. Una volta fabbricato e purificato, la maggior parte dell'mRNA viene congelato in sacchetti di plastica dalle dimensioni di una grande borsa della spesa mentre il resto viene sottoposto in qualità di campione ad intensi test per garantire la qualità del prodotto. Solo i lotti che superano rigorosi test di garanzia della qualità possono essere inviati all'ultimo processo, che prevede la combinazione dell'mRNA con delle *nanoparticelle lipidiche* (o *LNP*, *Lipid nanoparticles*), essenziali per rendere veramente efficace il vaccino durante la somministrazione poiché garantiscono stabilità alla dose permettendo la corretta dissoluzione nelle cellule. Terminata anche questa fase, segue il fill-and-finish, utilizzando macchine per il riempimento dei flaconi ad alta velocità (Figura 9), viene inserita per ogni fiala una quantità precisa di sei dosi. Le fiale si spostano poi su una linea di ispezione dove vengono controllate per assicurarsi che siano pure. Segue, infine, un ultimo set di controllo di qualità dove ogni lotto di vaccino viene testato per garantirne la qualità del prodotto sotto il profilo della potenza, purezza e sicurezza. Il vaccino è distribuito in fiale multidose contenenti 6 dosi da 0,3 ml ciascuna. I lotti che passano il test vengono confezionate ed etichettate e reinserite in appositi congelatori a -80 °C, ricchi di ghiaccio secco per mantenere le elevate temperature richieste, in attesa di essere spedite nei vari hub nazionali (Figura 10).

Le due società hanno cominciato a impostare l'organizzazione della supply chain del vaccino parallelamente ai test clinici in modo da sostenere prontamente la massiccia richiesta proveniente dai numerosi governi acquirenti. La produzione ha coinvolto inizialmente una rete di impianti esistenti, la maggior parte appartenenti a Pfizer. Inizialmente si lavorava per lotti costituiti da 1 a 3 milioni di dosi di vaccino, con una durata di produzione originaria di circa 110 giorni, poi scesa a soli 60 giorni per lotto dopo valutazioni di ottimizzazione dei layout degli impianti utilizzati. Per la prima fase è stato utilizzato l'impianto di Chesterfield nel Missouri, dove sono presenti enormi tini contenenti centinaia di galloni di appositamente progettati per la fabbricazione di trilioni plasmidi di DNA nell'arco di due settimane.



Figura 8: Suite di produzione di plasmidi presso lo stabilimento Pfizer di Chesterfield, Missouri [52]

Questi plasmidi vengono poi congelati, imballati, congelati e spediti in due stabilimenti: uno stabilimento Pfizer ad Andover nel Massachusetts, e un sito BioNTech a Mainz in Germania, dove mediante un processo altamente tecnico, i filamenti lineari di DNA vengono trasformati in mRNA in vasi da 40 litri ricchi di enzimi e sostanze chimiche nel corso di tre o quattro giorni. Questa fase avviene in una suite di produzione estremamente high-tech. L'aria viene filtrata, l'attrezzatura viene costantemente testata e tutti i dipendenti seguono rigidi protocolli di lavoro, come l'utilizzo di speciali tute per garantire che il vaccino non venga assolutamente contaminato da qualsiasi agente esterno. Sono state poi raddoppiate le linee di produzione al fine sostenere la crescita della domanda. Una volta che l'mRNA è stato creato e purificato, viene congelato nei sacchetti di plastica dalle dimensioni di una grande borsa della spesa, ciascuno dei quali può contenere fino a dieci milioni di dosi, i quali vengono posti su camion che li trasportano negli stabilimenti successivi. Sono due i siti utilizzati per l'ultima fase di formulazione, riempimento e finitura. L'mRNA di Andover viene inviato allo stabilimento della Pfizer in Kalamazoo (Michigan) mentre l'mRNA di Mainz viene trasportato fino allo stabilimento della Pfizer a Puurs, in Belgio. Nello stabilimento americano i lavori sono schedati su tre turni da 30 a 40 persone per 24 ore al giorno, sette giorni alla settimana. Anche questa fase richiede l'osservazione di severi protocolli di sicurezza, come l'utilizzo di indumenti asettici e il costante monitoraggio dell'ambientale di lavoro per proteggere la purezza del vaccino. L'intero processo di combinazione dell'mRNA con nanoparticelle lipidiche, di riempimento e la finitura delle fiale, contenenti ciascuno sei dosi, richiede solo tre giorni, mentre il controllo di qualità e i test richiedono settimane [48], [51], [52].



Figura 9: Linea di riempimento delle fiale, sito produttivo Pfizer a Kalamazoo [52]



Figura 10: Congelatori ultrafreddi, sito produttivo Pfizer a Kalamazoo [52]



Figura 11: Operazione di riempimento con ghiaccio dei contenitori dei vaccini per la spedizione [52]

2.2.3 DISTRIBUZIONE

Per la delicata fase di distribuzione, Pfizer ha sviluppato dei piani logistici dettagliati, sfruttando strumenti tecnologici di supporto per il trasporto, lo stoccaggio e il monitoraggio della temperatura dei vaccini. La distribuzione basata su un sistema flessibile just-in-time e modalità di trasporto sia stradali sia via aereo tramite i principali vettori partner, tra cui, United Parcel Service Inc. (UPS), FedEx e DHL International GmbH (soprattutto per le spedizioni nei paesi europei) che garantiscono in media 20 voli al giorno su cargo-jet e centinaia di viaggi in camion ogni giorno a partire dai principali siti di produzione di Kalamazoo e Puurs e altri stabilimenti minori direttamente nei punti di vaccinazione e non, come nel caso degli altri vaccini, in hub intermedi, come può essere un hub centrale/nazionale, a causa della temperatura di

conservazione a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ e della difficoltà di gestione di stoccaggio a queste temperature per grandi quantità. Inoltre, data la grande incognita della gestione delle celle frigorifere ultrabasse, se la fase distributiva avesse previsto uno stoccaggio intermedio come poteva essere un centro di stoccaggio centralizzato, il disimballaggio e il trasferimento delle dosi in lotti più piccoli, ad esempio, avrebbe aumentato concretamente la possibilità di escursioni termiche che avrebbero potuto compromettere la sicurezza dei vaccini. Mediamente le spedizioni durano uno o due giorni nei territori statunitensi ed entro tre giorni a livello globale.

Pfizer, ha instaurato anche forti sinergie a livello operativo con i diversi stati-clienti, per favorire efficacemente e celermente la distribuzione dei vaccini. Ne è un esempio la collaborazione col governo americano, che ha permesso di individuare coordinatamente alcune aree del territorio statunitense da servire attraverso una distribuzione diretta tramite navi, che ha permesso di minimizzare il tempo di trasporto ai punti vaccinali e di progettare spedizioni sincronizzate con le consegne federali dei kit ausiliari necessari per le somministrazioni, permettendo così una campagna vaccinale più efficiente e organizzata. La complementarità delle competenze logistiche di un paese, fisiologicamente esperto del territorio amministrato e le competenze di produzione e distribuzione dei produttori dei vaccini, possono fornire una solida base per la distribuzione, in questo caso di farmaci.

Grazie alle conoscenze e gli asset tecnologici e di proprietà intellettuale cumulati in decenni di attività, in particolare nella gestione della catena di approvvigionamento e nella catena del freddo, cioè nella capacità di mantenimento dei prodotti ad una temperatura costante e comunque inferiore ai $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ lungo tutto il percorso dalla produzione alla vendita, comprese le fasi di trasporto, stoccaggio ed esposizione al fine di mantenere la qualità e la sicurezza, Pfizer è riuscita ad adottare le tecnologie adatte anche nella fase critica del Covid-19, sviluppando innovati metodi di imballaggio e stoccaggio adatte per soddisfare le esigenze globali. La catena del freddo adottata da Pfizer prevede una temperatura di conservazione comprese tra -80 e $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ con una durata massima di conservazione di 6 mesi mentre a 30 giorni prima della vaccinazione può essere conservato a $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nel febbraio 2021, la FDA ha aggiornato l'autorizzazione all'uso di emergenza per consentire il trasporto e la conservazione di fiale congelate non diluite del vaccino a una temperatura compresa tra -25 e $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ per un massimo di due settimane prima dell'uso. Per quanto riguarda l'aspetto fondamentale del monitoraggio, sono stati appositamente progettati box termici a temperatura controllata in grado di contenere tra 1000 e 5000 dosi, utilizzando ghiaccio secco per mantenere le condizioni di temperatura consigliate per un massimo di dieci giorni, tempo ampiamente sufficiente per trasportare i

farmaci nei punti vaccinali, considerando anche potenziali ritardi. Sono inoltre stati applicati degli innovativi sensori termici abilitati per GPS in ogni spedizioniere termico e tramite una torre di controllo, Pfizer è in grado di tracciare la posizione e la temperatura di ogni spedizione di vaccini lungo i percorsi preimpostati. Questi dispositivi abilitati per il GPS permettono quindi all'azienda di prevenire proattivamente rischi indesiderate e di agire prima che si manifestino [53].

2.2.4 CRITICITÀ

Alla luce delle dichiarazioni ufficiali rilasciate nel corso dei mesi dalla società, è possibile individuare le maggiori criticità che sono emerse nella supply chain del vaccino prodotto da Pfizer e BioNTech.

Pur avendo prodotto il vaccino che ha avuto più successo in termini di risultati farmacologici e diffusione, infatti, non sono mancate situazioni di difficoltà, in particolare nella fase di approvvigionamento delle materie prime necessarie per alimentare la fase di espansione della produzione. A differenza di altri competitor, come Moderna, il primo contratto di acquisto avanzato dal governo americano a Pfizer nel luglio 2020 non aveva ricevuto il cosiddetto "rating di priorità" all'interno del quadro normativo conosciuto come *Defense Production Act (DPA)*, legge esistente negli Stati Uniti da decenni che attribuisce alle agenzie federali il potere di stabilire le priorità negli ordini di approvvigionamento legati alla difesa nazionale, in crisi di natura militare, disastri naturali o catastrofi epidemiologiche. Privo di questo certificato di priorità, le richieste di acquisizione delle forniture e delle materie prime necessarie ai fornitori che operano su suolo americano da parte di Pfizer sono state considerate in secondo piano rispetto agli ordini delle aziende che avevano ricevuto il rating di priorità. A causa sia di questa limitazione normativa che della carenza di input critici, inizialmente Pfizer ha dovuto limitare la propria produzione vaccinale. Dal secondo contratto, firmato il 22 dicembre, e per i successivi, il governo degli Stati Uniti ha concesso a Pfizer il rating di priorità del DPA, includendo tra gli ordini su cui l'azienda può far valere la priorità, componenti critici per la produzione come pompe di riempimento e ingranaggi per la filtrazione. La Tabella 4 riassume le criticità pocanzi evidenziate [48].

<i>Criticità</i>	<i>Descrizione</i>
Carenza di materie prime	Materie prime limitate che impediscono una costanza nella produzione
Normativa	Contesto normativo sfavorevole che impedisce di avere un accesso prioritario alle materie prime nello stato che applica la norma

Tabella 4: Criticità nella produzione del vaccino Pfizer

2.3 VACCINO MODERNA: OVERVIEW

Il vaccino anti COVID-19 Moderna o mRNA-1273, conosciuto anche con la denominazione internazionale Elasmoran e commercializzato come Spikevax, è stato sviluppato congiuntamente da Moderna, casa farmaceutica con sede a Cambridge, Massachusetts, di recente fondazione (2010), con fatturato di circa \$800 milioni (2019). Lo sviluppo del vaccino è stato possibile anche grazie al contributo scientifico del National Institute of Allergy e Malattie infettive (NIAID) e della Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) degli Stati Uniti, quest'ultima garantendo anche finanziamenti all'azienda per circa 955 milioni di dollari. Gli studi clinici sono iniziati nel marzo 2020 e nell'ottobre 2020, Moderna aveva completato l'iscrizione di 30.000 partecipanti necessari per il suo studio di Fase III. Il National Institutes of Health degli Stati Uniti ha annunciato il 15 novembre 2020 che i risultati complessivi degli studi erano positivi.

Il 18 dicembre 2020, Moderna è stato approvato per l'uso emergenziale, da parte del FDA americano, seguita poi dalle approvazioni nell'Unione europea e nel Regno Unito il 6 e 8 gennaio 2021 e da parte dell'OMS il 30 aprile 2021 [54].

2.3.1 APPROVVIGIONAMENTO E PRODUZIONE

Il vaccino Moderna sfrutta la stessa piattaforma tecnologica di Pfizer, pertanto sono stati progettati con gli stessi obiettivi e principi, ovvero fabbricare i filamenti di mRNA che codificano le istruzioni genetiche per estrarre la proteina spike, che verranno "attivate" nell'organismo con la somministrazione del vaccino, fornendo al sistema immunitario le informazioni necessarie al sistema immunitario per imparare a combattere il virus nel caso di infezione. I due vaccini sono quindi notevolmente simili nel complesso, con poche differenze tecniche. I due mRNA si basano sugli stessi procedimenti chimici di produzione e realizzano la stessa variante della proteina spike,

anche se secondo diversi studi, le differenze nelle formulazioni di LNP possano spiegare le differenze di termostabilità. Differente anche il numero di dosi all'interno di ogni singolo flacone, dove per Moderna è previsto un riempimento di 10 dosi da 0,5 ml cadauno.

Dove Moderna si è mossa diversamente rispetto a Pfizer-BioNTech, è stato nell'ambito della pianificazione e attuazione della propria catena produttiva e di approvvigionamento molto diverso da Pfizer -BioNTech. A differenza di Pfizer, Moderna ha dovuto progettare ex-novo la propria fase di produzione, in quanto il suo principale stabilimento in Massachusetts, che era stato destinato alla produzione di piccoli lotti di vaccini durante la fase clinica, non era sufficientemente adeguato a sostenere una produzione su scala industriale. Visti gli asset limitati e la poca esperienza nello scale-up, cioè appunto l'implementazione di processi che portano un prodotto dalle fasi di laboratorio ai processi di produzione su scala, le collaborazioni commerciali con aziende specializzate nella produzione sono state imprescindibili.

La prima fase del processo, la sintesi dei plasmidi del DNA (da utilizzare come stampo per la sintesi dell'mRNA), è stata gestita da un appaltatore chiamato Aldevron con sede a Fargo, nel Nord Dakota. Per la fase più corposa di formulazione, la prima società con cui è stata avviato un rapporto è Lonza, un CDMO svizzero leader nel settore, con cui è stato firmato un contratto strategico di 10 anni il 1° maggio 2020. Lonza ha così costruito le prime linee di produzione in un impianto nel New Hampshire, in parte supportato da finanziamenti del governo degli Stati Uniti, così come sono state realizzate tre nuove linee di produzione nello stabilimento a Visp in Svizzera, con una capacità di produzione stimata di 300 milioni di dosi all'anno, da destinare alle vendite al di fuori degli Stati Uniti, e che secondo l'agenzia di stampa Reuters sarebbero costate a Lonza 70 milioni di franchi svizzeri (circa 80 milioni di dollari) ciascuna. L'impianto svizzero, tuttavia, non essendo stato sovvenzionato da fondi governativi è entrato in piena attività solo successivamente. Come per il vaccino Pfizer, anche il vaccino di Moderna richiede importanti volumi di nanoparticelle lipidiche, i cui approvvigionamenti sono stati soddisfatti grazie ai contratti firmati con CordenPharma, un importante CDMO con sede in Germania e già partner di Moderna, che ha prodotto gli LNP nei propri siti in Colorado, Svizzera e Francia. La fase di riempimento e finitura per il vaccino è stata affidata a Catalent, multinazionale statunitense, che ha utilizzato uno stabilimento ad hoc in Indiana mentre per la catena di fornitura europea è stato invece firmato un accordo con la spagnola Rovi.

Anche Moderna nel corso del primo semestre cruciale del 2021, tra una campagna vaccinale che ha riconosciuto il suo vaccino tra i più efficaci e controlli di farmacovigilanza pienamente superati, ha visto incrementare la domanda globale dei propri vaccini, costringendo la società a

pianificare l’espansione della produzione (Figura 12). Si è cercato, pertanto, di scalare la produzione in Europa, rafforzando ulteriormente la partnership sia con Rovi, che quindi si è occupata della fase di produzione di mRNA e successiva combinazione con i lipidi utilizzando il sito di Granada mantenendo le attività di fill and finish, sia con Lonza, utilizzando un altro stabilimento nei Paesi Bassi. La fase di fill and finish è stata altrettanto soggetta ad espansione, impiegando numerosi impianti gestiti da Baxter, Sanofi e Thermo Fisher per la catena di approvvigionamento statunitense, Recipharm in Francia per l'Europa, e Samsung Biologics, vista la crescente domanda dei paesi asiatici, in ritardo con la campagna vaccinale. Sulla base dei dati disponibili e delle attuali proiezioni, sono stati prodotti globalmente fino a 20 milioni di dosi di vaccino nel 2020 e si prevede che possano arrivare tra 800 milioni e 1 miliardo di dosi nel 2021 [48],[54].

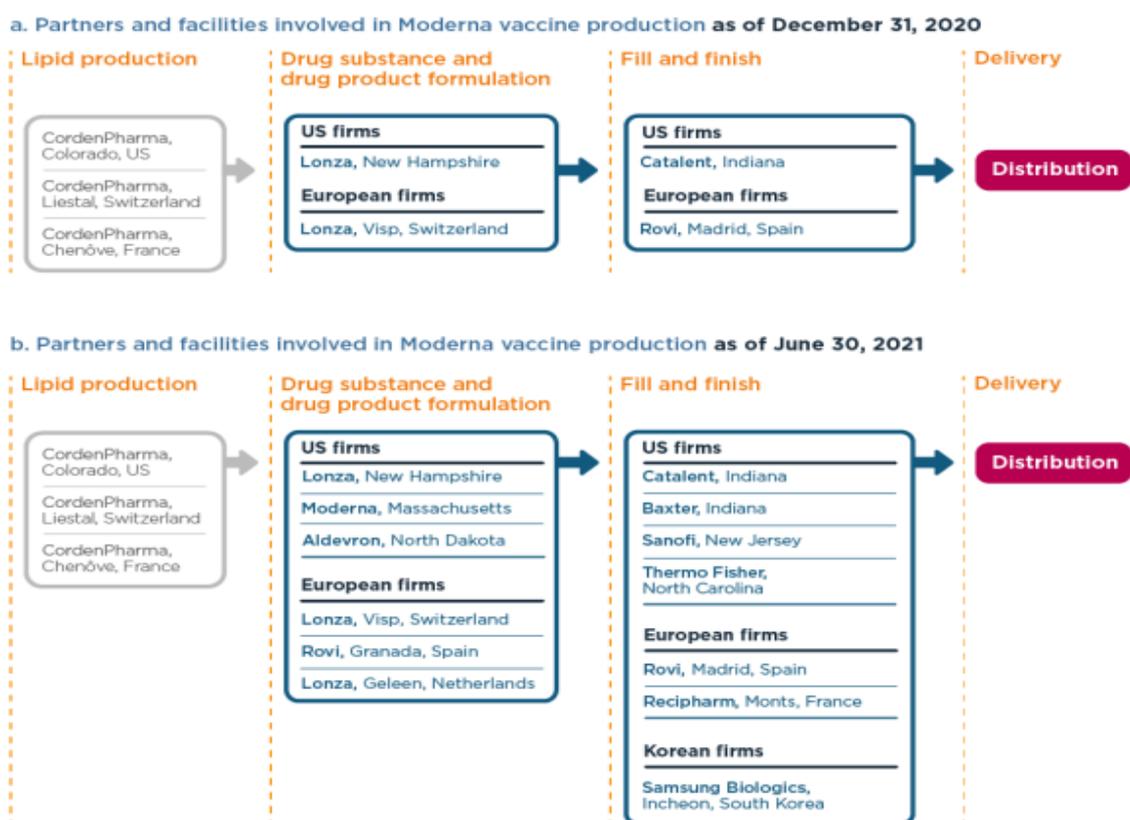


Figura 12: Stabilimenti e partner coinvolti nella produzione dei vaccini Moderna [48]

2.3.2 DISTRIBUZIONE

La fase di distribuzione del vaccino Moderna è stata affidata a diversi operatori logistici coordinatamente con i paesi di destinazione. È di particolare interesse il modello adottato negli Stati Uniti, dove la fase di distribuzione è stata pianificata con la forte supervisione del governo stesso che, per il vaccino Moderna e per tutti gli altri approvati per l'uso emergenziale, ha scelto la McKesson Corp., azienda americana leader nel settore della distribuzione di prodotti farmaceutici, tecnologie informatiche per la sanità e forniture mediche, come intermediario per gestire le spedizioni di aghi, siringhe e altre forniture necessarie per le vaccinazioni, come tamponi per la preparazione dell'alcol, maschere chirurgiche, fogli per la somministrazione del vaccino e schede promemoria.

La strategia implementata risulta in forte antitesi rispetto a quella per il vaccino Pfizer che, come è stato detto precedentemente, per ridurre i tempi di transito, viene inviato e mantenuto a temperature ultrabasse direttamente a punti ospedalieri o a strutture sanitarie locali, alle quali vengono forniti separatamente i kit di fornitura che la stessa McKesson spedisce separatamente. Il piano di distribuzione sviluppato in sintonia col programma federale Operation Warp Speed, invece, prevede la spedizione del vaccino Moderna dai siti di produzione ai centri di distribuzione della McKesson, dove vengono organizzati gli allestimenti dei vaccini, integrandoli con i kit di fornitura. Per sostenere l'ambizioso progetto la McKesson ha aumentato l'infrastruttura necessaria, sulla base delle previsioni dei volumi di domanda, individuando rapidamente le strutture più adeguate o costruendone ex-novo come quelli a Memphis (Tennessee) e Louisville (Kentucky), cercando di ottimizzare la fase di kitting, mentre dalle dichiarazioni ufficiali dell'azienda non sono stati riscontrati particolari problemi sulla capacità di stoccaggio.

Operativamente all'arrivo dei vaccini in un centro di distribuzione McKesson, si verificherà che i farmaci siano stati conservati alla temperatura corretta durante il trasporto, dopodiché verranno stoccati all'interno di congelatori progettati per mantenere le temperature richieste per Moderna. I congelatori utilizzati sono dotati di sofisticati sistemi di monitoraggio e allarmi destinati a garantire che i vaccini rimangano entro gli intervalli di temperatura appropriati. Il governo americano, nella figura del Centers for Disease Control and Prevention (CDC) pianifica l'allocazione dei vaccini nei vari punti vaccinali territoriali e successivamente invia a McKesson (nel caso di Pfizer, direttamente all'azienda stessa) la spartizione corretta del fabbisogno. Dopo aver ricevuto gli ordini dal CDC, le dosi di vaccino verranno prelevate e confezionate in

refrigeratori isolati con confezioni appropriate in cui verranno inseriti dei monitor della temperatura in modo che il sito di somministrazione possa verificare che le dosi del vaccino siano rimaste entro l'intervallo di temperatura richiesto durante il trasporto. Per la consegna dell'ultimo miglio, la società si avvale della partnership delle solite big delle spedizioni FedEx e UPS, che consegneranno i vaccini e i kit di fornitura nei centri vaccinali dove verranno eseguite le somministrazioni. Da osservare come la fase di rifornimento dei materiali accessori nei centri della McKesson, il coordinamento con il CDC per la fase di distribuzione e le consegne da parte dei partner commerciali, sono validi anche per tutti gli altri vaccini, come Janssen.

Per quanto riguarda invece la distribuzione in Europa (e dunque anche in Italia) e nel resto del mondo, è stata scelta l'azienda logistica Kuehne+Nagel, con sede in Svizzera, che a partire dal suo hub europeo si occupa della spedizione sia stradale che via aerea, con una flotta, che secondo i dati ufficiali rilasciati dalla società, solo in Europa vedrà coinvolti oltre 200 mezzi dedicati.

Relativamente al mantenimento della catena del freddo, Moderna non richiede le temperature ultrafredde necessarie per la stabilità del vaccino Pfizer. Con Moderna, è sufficiente la conservazione alla temperatura di un frigorifero medico standard di 2-8 °C per un massimo di trenta giorni o -20 °C per un periodo massimo di sei mesi [54] - [56].

2.3.3 CRITICITÀ

Oltre agli inevitabili colli di bottiglia relativi ai componenti critici e alle materie prime che hanno rallentato la produzione di Moderna e che hanno determinato un numero inferiore di dosi spedite nel Regno Unito e in Canada all'inizio del 2021 rispetto alle previsioni effettuate, in una dichiarazione rilasciata dall'amministratore delegato di Moderna, è stata sottolineata anche la carenza di lavoratori qualificati per svolgere le attività necessarie (come rappresentato in Tabella 5). Il collo di bottiglia del personale ha colpito in particolare il partner svizzero Lonza, che ha avuto seri problemi nel trovare un numero sufficiente di lavoratori qualificati locali. Per colmare il mismatch occupazionale, Lonza ha avanzato richieste dal governo svizzero per semplificare i visti di lavoro e ha dovuto gestire diversi trasferimenti sia chiedendo a "prestito" del personale specializzato da altre aziende svizzere sia spostando i lavoratori da altri progetti nel proprio stabilimento a Visp, in Svizzera. [48].

<i>Criticità</i>	<i>Descrizione</i>
Carenza di materie prime	Materie prime limitate che impediscono una costanza nella produzione
Carenza di personale	Personale qualificato carente si ripercuote nella produzione, che subisce rallentamenti e l'impiego alternativo di addetti poco qualificati non garantisce una produzione sicura e di qualità.

Tabella 5: Criticità nella produzione del vaccino Moderna

2.4 VACCINO JANSSEN: OVERVIEW

Il vaccino anti COVID-19 Janssen o Ad26.COV2.S (nome in codice), commercializzato come Johnson & Johnson, è stato sviluppato congiuntamente da Janssen Vaccines (ex Crucell) a Leiden , Paesi Bassi e dalla sua società madre, la Janssen Pharmaceuticals (Belgio) , sussidiaria della società americana Johnson & Johnson. Quest'ultima, multinazionale nota a livello internazionale, è specializzata nello sviluppo di dispositivi medici, prodotti farmaceutici e beni di consumo confezionati, con un fatturato di circa 82 miliardi di dollari (2019). La produzione e la distribuzione, a differenza dei primi due, si basa su un vaccino vettoriale virale basato su un adenovirus umano che è stato modificato per contenere il gene per produrre la proteina spike del virus SARS-CoV-2 che causa il COVID-19. Con la somministrazione il sistema immunitario del corpo risponde a questa proteina spike per produrre anticorpi. Il vaccino richiede solo una dose e non ha bisogno di essere conservato congelato. Gli studi clinici sono iniziati nel giugno 2020 e il 17 dicembre 2020, il vaccino è entrato negli studi clinici di fase III. Il 27 febbraio 2021, il Janssen è stato approvato per l'uso emergenziale, da parte del FDA, seguita poi dalle approvazioni in Europa e nel Regno Unito l'11 marzo e il 28 maggio e da parte dell'OMS il 12 marzo [57].

2.4.1 APPROVVIGIONAMENTO, PRODUZIONE E DISTRIBUZIONE

Il vaccino Janssen è un vaccino a vettore virale e la produzione, così come altre tipologie di vaccini come i vaccini proteici, è di derivazione biologica. Tipicamente il processo si scompone in tre momenti: nella prima fase, detta upstream (a monte), viene sviluppata e coltivata la coltura cellulare, ovvero vengono fatte crescere e proliferare delle cellule campione (frutto della ricerca clinica) artificialmente controllati all'interno di bioreattori, con appositi nutrienti. La coltivazione di queste speciali cellule induce a produrre la sostanza fondamentale per il vaccino, nella fattispecie l'adenovirus, che come analizzato nel primo capitolo, vengono utilizzati come trasportatori/vettori del frammento di DNA che codifica le istruzioni per la produzione temporanea della proteina Spike inducendo la risposta immunitaria desiderata. Nella seconda fase, detta downstream (a valle), il raccolto della coltura cellulare viene purificato tramite cromatografia, filtrazione e altre tecniche per produrre il vettore virale purificato. Nella terza e ultima fase avviene il fill-and-finish, pertanto la sostanza farmacologica viene formulata con altri ingredienti (o eccipienti) per migliorare la risposta immunitaria e, se necessario, per garantire la stabilità del prodotto, dopodiché avviene il riempito delle fiale, che infine verranno sottoposti controlli di qualità e confezionati. Le prime due fasi e le prime e la fase di formulazione e riempimento dell'ultima fase, richiedono anche in questo caso protocolli rigidi e condizioni asettiche. Il riempimento di ciascun flacone prevede cinque dosi da 0,5 ml ciascuna. Johnson & Johnson è stata la prima società a ricevere il sostegno del governo degli Stati Uniti per lo sviluppo di vaccini, all'interno del progetto Operation Warp Speed, nel febbraio e marzo 2020. Contestualmente l'azienda ha cominciato a pianificare la catena logistica, in particolare su come scalare la produzione, formalizzando nel corso del 2020 diverse partnership. La prima è stata stipulata con la multinazionale Emergent BioSolutions (Figura 13), specializzata nella produzione di biofarmaci, per la fase di produzione del farmaco e Catalent per la fase di fill and finish in Indiana. mentre a settembre, Johnson & Johnson ha firmato con la Grand River Aseptic Manufacturing (GRAM) un accordo per supportare la produzione, includendo il trasferimento di tecnologia e i processi di riempimento e finitura, presso la sua struttura di Grand Rapids, nel Michigan. La relazione privilegiata con il governo americano ha facilitato significativamente gli accordi commerciali firmati dall'azienda, questo soprattutto grazie agli strumenti normativi posti in essere dal governo centrale. Un esempio emblematico è stato nel marzo 2021, quando Johnson & Johnson e Merck & hanno stretto un accordo per la

produzione e la finitura dei vaccini rispettivamente negli stabilimenti in North Carolina e in Pennsylvania, al fine di aumentare la capacità di produzione, sfruttando le disposizioni del DPA. In Europa, invece, la supply chain parte dallo stabilimento di Leiden, dove avviene la fase di formulazione, gestita in questo caso dalla Johnson & Johnson stessa, tramite la controllata Janssen, mentre per il riempimento e la finitura, sono stati presi accordi con Reig Jofre in Spagna nel dicembre 2020, con Sanofi Pasteur in Francia nel febbraio 2021, e con IDT Biologika in Germania nel marzo 2021. Nel marzo 2021, per sostenere la crescente richiesta di acquisti anticipati, la Catalent ha avviato un progetto di espansione della capacità di finitura includendo nelle attività anche l'impianto italiano ad Anagni. Infine, sono stati stipulati accordi di produzione in India nell'agosto 2020 con Biological E. e in Sudafrica nel novembre 2020 con la Aspen Pharmacare, l'unico produttore di vaccini nell'Africa sub-sahariana, che ha iniziato a fornire servizi fill-and-finish. Attualmente non è possibile quantificare il numero di dosi prodotte, ma dalle statistiche raccolte, sono state somministrate nel mondo poco più di 30 milioni di dosi del vaccino Janssen.

Per quanto riguarda la distribuzione negli stati acquirenti, anche in questo caso, il processo è gestito coordinatamente con i vari governi centrali. Nel caso statunitense, le spedizioni dei vaccini Janssen seguono le stesse fasi che sono state descritte per il vaccino Moderna, pertanto è prevista una fase intermedia nei centri della McKesson dove verranno consegnati i prodotti accessori per la vaccinazione e una volta ricevuta l'allocazione dei vaccini per ogni punto vaccinale da parte del CDC, intervengono i vettori delle multinazionali FedEx e UPS per la fase di consegna finale. In Europa, si è fatto affidamento soprattutto a DHL, che tramite i suoi corrieri aerei ha spedito i vaccini negli hub centrali nazionali. A livello di gestione della catena del freddo, il vaccino Janssen COVID-19 viene inizialmente conservato congelato dal produttore ad una temperatura compresa tra -25/-15 °C per una durata massima di conservazione di 4,5 mesi, quindi spedito a 2°C a 8°C nei centri di stoccaggio intermedi prima dell'invio nei punti vaccinali. Se il vaccino è ancora congelato al ricevimento, deve essere scongelato sempre a una temperatura compresa tra 2 °C e 8°C. Se, infine, è necessario utilizzarlo immediatamente, bisogna scongelare il vaccino a temperatura ambiente (massimo 25°C) con una previsione di circa 2 ore di scongelamento per una scatola di 10 flaconcini, circa un'ora per la singola fiala [47], [48], [57].

Partners and facilities involved in Johnson & Johnson vaccine production

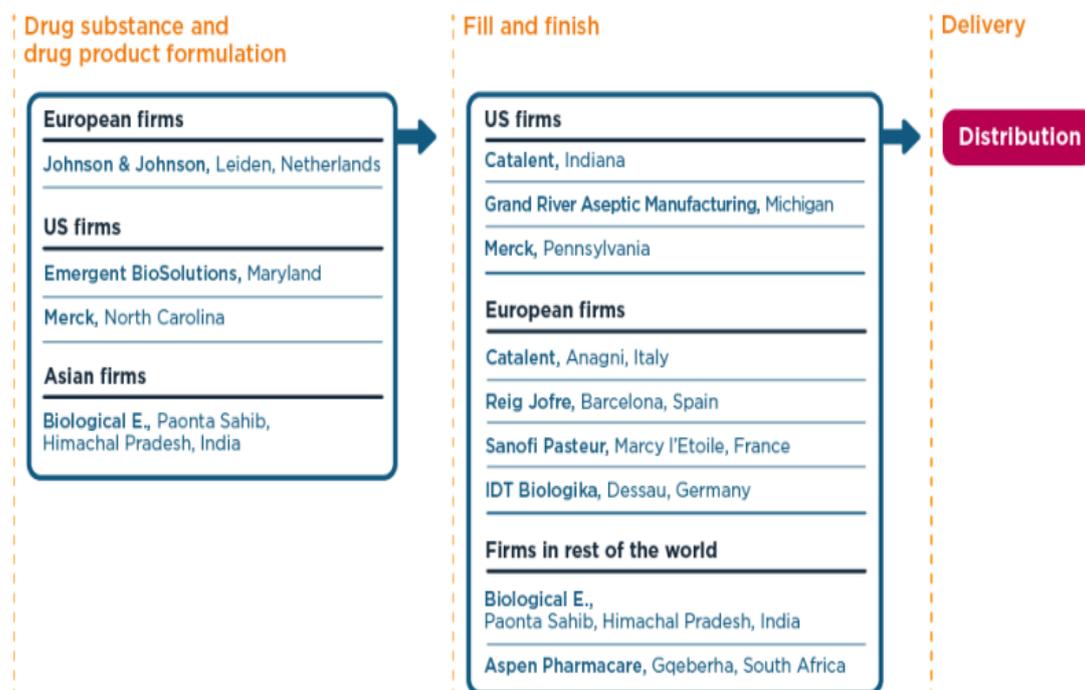


Figura 13: Stabilimenti e partner coinvolti nella produzione dei vaccini Janssen [48]

2.4.2 CRITICITÀ

Johnson & Johnson ha dovuto affrontare diverse interruzioni nella propria catena di fornitura. Alla fine di marzo del 2021 il New York Times riportò che 15 milioni di dosi (cifra lievitata poi a 60 milioni di dosi) Johnson & Johnson erano state contaminate durante la lavorazione nello stesso stabilimento Emergent che produceva anche il vaccino AstraZeneca. Le indagini successive hanno poi scoperto che gli addetti alla produzione avevano accidentalmente fuso gli ingredienti dei due vaccini costringendo così le autorità di regolamentazione a posticipare l'autorizzazione di immissione al mercato e l'intera produzione nello stabilimento di Emergent è stata interrotta fino alla fine luglio. Questo ha avuto un effetto a cascata per le altre catene di fornitura: la sudafricana Aspen Pharmacare, che si era accordato nel novembre 2020 per fornire a Johnson & Johnson servizi fill and finish, nel giugno 2021 ha dovuto scartare le dosi contaminate che erano state inavvertitamente spedite dall'impianto di Emergent, aspettando fino alla fine di luglio i nuovi vaccini dall'impianto europeo in Olanda. Questo, ovviamente, ha avuto ripercussioni anche sulla campagna vaccinale dei paesi destinatari, Sudafrica in primis. La produzione dei vaccini può essere interrotta per motivi di carenza di input e personale come

evidenziato precedentemente, ma anche le sospensioni preventive decise dalle autorità di regolamentazioni possono avere un impatto considerevole sulla produzione. Per Johnson & Johnson, infatti, sono state riscontrate dalla farmacovigilanza esercitata dalla FDA, casi isolati di disturbo della coagulazione del sangue il 13 aprile, che hanno portato ad una breve sospensione dell'uso del vaccino Johnson & Johnson negli Stati Uniti terminata fino a dieci giorni, obbligando l'azienda a inserire per i lotti successivi un'etichetta di avvertimento sul rischio di rari coaguli di sangue. Sebbene in America questo non abbia provocato limitazioni negli acquisti da parte del governo americano, In Europa, gli ordini di acquisto del vaccino non sono stati più rinnovati oltre il 2021.

Un'altra criticità è emersa nella partnership con l'azienda indiana Biological E. per la produzione di massa del vaccino. Nell'agosto 2020 la Biological E. acquistò un impianto di produzione a Paonta Sahib in Himachal Pradesh dalla Akorn India, pianificando l'espansione della sua capacità fino a 600 milioni di dosi del vaccino Johnson & Johnson nel 2021. Tuttavia, anche dopo aver ottenuto la licenza della tecnologia, l'azienda non è riuscita a scalare rapidamente la produzione a causa della strozzatura nell'approvvigionamento di input di materie prime, causata in parte dall'uso del DPA da parte del governo degli Stati Uniti, che ha garantito quindi priorità negli acquisti di componenti strategici alle aziende americane. La Tabella 6 riassume le criticità pocanzi evidenziate [48], [57].

<i>Criticità</i>	<i>Descrizione</i>
Contaminazioni e guasti nel processo operativo	Errori nelle procedure operative causano problemi sia nel breve termine, dovuto al rallentamento della produzione e al ripristino del funzionamento corretto degli impianti, ma anche nel lungo periodo con danni di immagine causata da una percezione esterna di inaffidabilità.
Farmacovigilanza	Effetti collaterali del vaccino provocano la sospensione dei lotti anomali e possono portare alla sospensione anche della produzione.
Normativa	Contesto normativo sfavorevole che impedisce di avere un accesso prioritario alle materie prime nello stato che applica la norma

Tabella 6: Criticità nella produzione del vaccino Janssen

2.5 VACCINO ASTRAZENECA: OVERVIEW

Il vaccino anti COVID-19 AstraZeneca o AZD1222 (nome in codice), commercializzato come Vaxevria e Covishield (in India), è stato sviluppato nel Regno Unito congiuntamente dall'Università di Oxford e AstraZeneca, multinazionale anglo-svedese, con sede presso il Campus Biomedico di Cambridge a Cambridge, in Inghilterra e fatturato pari a \$24,4 miliardi (2019), specializzata nello sviluppo e produzione di prodotti per le principali malattie oncologiche, cardiovascolari, gastrointestinali, respiratorie e infiammatorie.

Il vaccino si basa su un vaccino vettoriale virale basato su un adenovirus di scimpanzé che è stato modificato per contenere il gene per produrre la proteina spike del virus SARS-CoV-2 che causa il COVID-19. Il vaccino pertanto presenta lo stesso meccanismo di funzionamento descritto per il Janssen. Gli studi clinici sono iniziati nel luglio 2020 e il 23 novembre 2020, il vaccino è entrato negli studi clinici di fase III. Il 30 dicembre 2020, AstraZeneca è stato approvato per l'uso emergenziale, nel Regno Unito, seguita poi dalle approvazioni in Europa il 29 gennaio 2021 e dall'OMS il 15 febbraio 2021, mentre negli Stati Uniti non ha mai ricevuto l'approvazione per l'uso, a causa anche degli effetti collaterali verificatesi in molti pazienti [58].

2.5.1 APPROVVIGIONAMENTO, PRODUZIONE E DISTRIBUZIONE

Anche per il vaccino AstraZeneca, il processo di produzione si divide nelle tre fasi descritte per il vaccino Janssen, mentre le differenze emergono soprattutto nella fase di produzione e significativamente sono i risultati a seconda della piattaforma tecnologica utilizzata.

L'elemento portante su cui si basa AstraZeneca per la produzione di massa è il cosiddetto *chemistry manufacturing and controls* indicato anche come qualità farmaceutica/CMC. Il termine si riferisce alle varie procedure utilizzate per valutare le caratteristiche fisiche e chimiche dei prodotti farmaceutici e per garantirne la qualità e la consistenza durante la produzione. AstraZeneca ha cercato, quindi, di sviluppare nell'ambito del CMC, un processo di produzione ottimizzato e ripetibile che cercasse di garantire prodotti di alta qualità lungo tutta la supply chain. A partire da un processo iniziale su piccola scala, quest'ultimo viene replicato e fatto scalare rapidamente in ogni impianto di produzione partner, aumentando i rendimenti della produttività e garantendo sempre la purezza del prodotto finale.

Operativamente la fase di produzione necessita di un sufficiente stock di semi di virus e cellule ospiti che vengono coltivate in una serie di bioreattori di scala crescente e infettate dal seme del

virus per produrre una molecola del vaccino finale. La produzione in bioreattori riduce potenzialmente il rischio di contaminazione incrociata e migliora la sicurezza biologica del processo. Parametri nevralgici come il pH e la temperatura, sono costantemente controllate per garantire che la crescita avvenga a un ritmo ottimale.

Successivamente, una serie di passaggi di filtrazione e cromatografia permette di purificare il farmaco, che viene poi combinata con tamponi per ottenere una formulazione finale.

Quando le cellule produttrici raggiungono una fase di crescita tale da contenere la concentrazione di particelle virali richiesta, il vaccino a vettore virale viene raccolto e le cellule vengono aperte utilizzando una sostanza chimica per rilasciare il vaccino. La coltura viene poi sottoposta a una serie di fasi di filtrazione per rimuovere i detriti cellulari, seguita da una serie di processi di filtrazione per migliorare la resa e la qualità del prodotto vaccinale. In questa fase, una parte del campione può anche essere rimossa per creare un altro lotto di stock di lavoro del vaccino vettoriale. Successivamente, viene applicata una cromatografia per purificare ulteriormente il prodotto. Dopodiché, come del resto avviene per tutti gli altri vaccini, avviene la fase di riempimento delle fiale, l'etichettatura e il confezionamento. Il riempimento di ciascun flacone prevede 8 o 10 dosi da 0,5 ml ciascuna.

Lungo tutto il processo di produzione vengono naturalmente effettuati test approfonditi su ogni lotto per garantire coerenza e qualità. L'azienda è poi responsabile del trasferimento tecnologico ai partner e fornisce supporto e guida tecnica lungo la filiera logistica e oltre a questo sono condivisi gli strumenti e i metodi analitici per effettuare in maniera standardizzata i test di qualità necessari durante tutto il processo di produzione e fondamentali per il rilascio del prodotto sul mercato. In totale, vengono eseguiti oltre 60 test per lotto per garantire gli standard di sicurezza, purezza ed efficacia. In particolare, l'azienda ha adottato diverse piattaforme tecnologiche, ad esempio una tecnica di sequenziamento per verificare che il vettore porti il codice genetico della proteina spike oppure una tecnica di cromatografia liquida ad alta pressione per valutare la purezza del vaccino. Di produzione ripetibile che assicura un prodotto di alta qualità in tutta la nostra catena di fornitura.

Per scalare la produzione e pianificare attentamente la fase di approvvigionamento, l'azienda ha avviato la collaborazione con più di 20 partner in più di 15 paesi differenti, potendo contare sulla disposizione di più di 20 siti per effettuare le attività di test e produzione. AstraZeneca ha pertanto deciso di adottare un sistema di coordinamento di più CDMO in una rete globale di supply chain piuttosto che sfruttare le proprie strutture operando come un'azienda farmaceutica integrata. Essendo scevra di competenze e esperienza nella distribuzione su larga scala,

AstraZeneca e l'Università di Oxford hanno contattato in prima istanza la multinazionale Merck con sede negli Stati Uniti. I negoziati, secondo quanto riferito, sono tuttavia naufragati per diverse ragioni, comprese le preoccupazioni del governo britannico di legare il vaccino esclusivamente con una società statunitense, data la politica "America First" dell'amministrazione Trump. A partire dal giugno 2020 sono andate in porto le prime trattative commerciali: alla Symbiosis Pharmaceutical e alla CP Pharmaceuticals sono stati affidati la fase di fill and finish nei relativi stabilimenti in Scozia e in Galles, per la produzione su scala commerciale, è stato scelto come partner Cobra Biologics UK. Questa catena di approvvigionamento centrata sul Regno Unito, è stata parzialmente facilitata dal governo, ma come anticipato, AstraZeneca si è adoperata per creare una rete logistica globale nonostante le difficoltà nel sostenere la propria catena di fornitura, visto un framework politico di tensioni soprattutto con gli ex partner europei e la politica vaccinale fortemente nazionalista degli USA. In quest'ottica rientrano i contratti stipulati con numerose aziende globali durante la seconda parte del 2020 (Figura 14): negli Stati Uniti, nonostante la mancata autorizzazione da parte del FDA, è stato avviato un accordo con Catalent per la produzione un impianto nel Maryland, mentre la fase di riempimento e finitura dei vaccini prodotti è stata eseguita in Ohio, nell'unico stabilimento di AstraZeneca scelto per sostenere la fornitura globale; in Europa è stata avviata una rete logistica che comprende l'impianto belga della francese Novasep controllata da Thermo Fisher per la fase di formulazione e lo stabilimento olandese della Halix sempre per la fase produttiva, mentre la fase di fill and finish è stata affidata a IDT Biologika in Germania e a Catalent che ha accettato di utilizzare il suo impianto ad Anagni Italia; in America Latina, il vaccino viene prodotto in Argentina (da mAbxience), con riempimento e finitura in Messico, parzialmente finanziato dalla Fondazione Carlos Slim; con Siam Bioscience è stata avviata una partnership per produrre il vaccino per la Thailandia e altri paesi del sud-est asiatico; per il mercato cinese, Shenzhen Kangtai ha avviato un aumento della capacità di produzione annuale di 100 milioni di dosi; in Australia, la CSL ha prodotto il farmaco in un impianto a Broadmeadows ed eseguendo la fase di riempimento e finitura a livello locale in un impianto a Parkville; la giapponese JCR Pharmaceuticals Company ha avviato la produzione di vaccini in un impianto di nuova costruzione a Kobe, mentre la fase di riempimento e finitura è stata affidata alla Daiichi Sankyo e la KM Biologics.

La distribuzione negli stati acquirenti rientra, come per gli altri vaccini, in un meccanismo di coordinamento con lo stato di destinazione. La spedizione più semplice è naturalmente quella relativa al Regno Unito, dove sono situati i principali stabilimenti dell'azienda. La fase è gestita

dai distributori locali della Public Health England (agenzia governativa che si occupa di protezione della salute pubblica), che a partire dallo stabilimento di finitura di Wrexham in Galles, partizionano i vaccini da consegnare sulla base del fabbisogno dei territori locali calcolato dal Comitato congiunto indipendente del Regno Unito per la vaccinazione e l’immunizzazione e inviano direttamente alle strutture ospedaliere, agli studi medici e ad altre strutture di assistenza sanitaria. Per quanto riguarda l’Europa, la fase distributiva è stata affidata a DHL

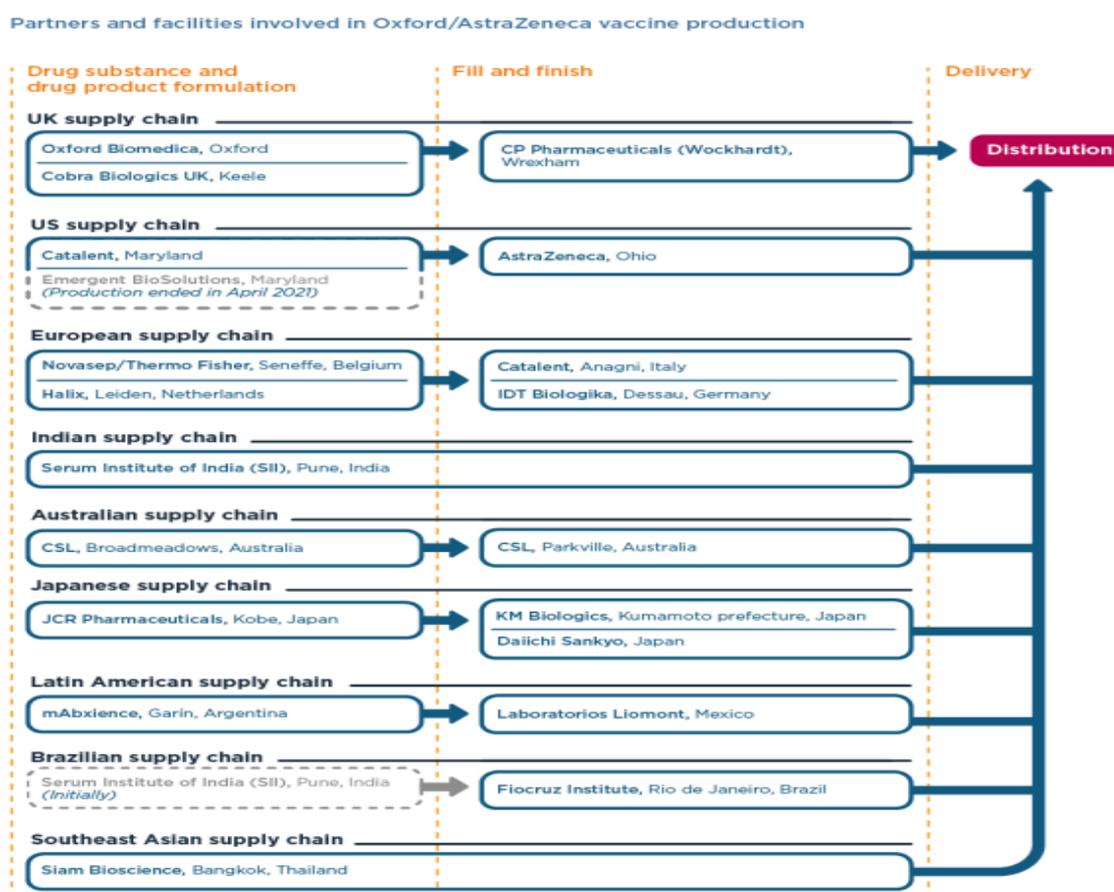


Figura 14: Stabilimenti e partner coinvolti nella produzione dei vaccini Janssen [48]

A livello di gestione della catena del freddo, il vaccino AstraZeneca è quello che presenta i requisiti meno stringenti. Infatti, viene conservato a 2-8°C con una durata massima di 6 mesi, in normali frigoriferi lungo tutta la fase logistica, dallo stoccaggio nel centro di produzione fino ai centri vaccinali prima della somministrazione e una volta tolto dal frigorifero, può essere conservato a una temperatura compresa tra 2 e 25°C per un massimo di 6 ore. Questo aspetto risulta particolarmente vantaggioso per quei paesi a basso reddito che generalmente hanno infrastrutture limitate e capacità di stoccaggio standard [48], [58], [59].

2.5.2 CRITICITÀ

La produzione del vaccino AstraZeneca è stata caratterizzata da molte vicissitudini. La prima emergenza affrontata ha coinvolto la partnership con il Serum Institute of India (SII), il più grande produttore di vaccini nel mondo prima della pandemia. Nel giugno 2020, AstraZeneca e SII avevano firmato un accordo, sostenuto finanziariamente anche dal CEPI e da Gavi, con cui l'azienda indiana si impegnava a partecipare al programma COVAX, assicurando di fornire 400 milioni di dosi del vaccino Covishield.

Nonostante le pianificazioni effettuate, il SII non è riuscita a garantire il target promesso a causa di diversi fattori. Tra questi si registra l'incendio avvenuto il 21 gennaio 2021 nella struttura di SII a Pune che ha fermato la produzione per diverso tempo e ha causato infine la rottura dei contratti d'acquisto di Brasile, Marocco e Arabia Saudita. Oltre a cause di forza maggiore, anche SII si è lamentata del collo di bottiglia nella fase a monte, che ha impedito di poter accedere immediatamente alle giuste quantità di input necessari, questo dovuto sia alle restrizioni di acquisto imposte dal governo indiano per bilanciare le esigenze del mercato interno sia alle restrizioni globali sempre in un'ottica di equilibrio delle richieste del resto del mondo. A questo si sono aggiunte le notizie poco rassicuranti sulla sicurezza ed efficacia del farmaco, con diverse sospensioni di lotti in vari paesi europei durante la primavera 2021, che hanno determinato significativamente la contrazione degli ordini, inducendo il SII a disinvestire nell'aumento di capacità produttiva. Le numerose interruzioni nella catena logistica hanno prodotto notevoli ritardi nelle campagne vaccinali dei paesi coinvolti nella distribuzione del vaccino tant'è che Gavi è stata costretta a comunicare ai paesi destinatari del programma COVAX una fase di stallo da parte del SII il 25 marzo seguito qualche giorno dopo da una sollecitazione legale da parte del partner AstraZeneca per i ritardi nella consegna del vaccino.

Una seconda catena di approvvigionamento che ha compromesso la distribuzione per AstraZeneca ha riguardato la produzione negli Stati Uniti affidata ad Emergent BioSolutions, con il finanziamento del governo americano nell'ambito dell'OWS. L'accordo, inizialmente limitato alla produzione di dosi sperimentali da utilizzare nella ricerca clinica, si è esteso per la produzione commerciale. Come anticipato in precedenza sono stati rilevati a partire dal marzo 2021, problemi di controllo della qualità presso l'impianto di Emergent, a causa anche della produzione incrociata con i vaccini Janssen. La mancata osservazione della corretta fabbricazione ha portato allo scarto di decine di milioni di dosi. In seguito allo scandalo, il governo americano è intervenuto per affidare l'intero funzionamento dell'impianto Emergent per

la produzione del solo vaccino Johnson & Johnson, estromettendo quindi Astrazeneca. Questo inconveniente, pur non essendo stata la reale motivazione della mancata autorizzazione all'uso emergenziale, ha impattato sul lancio del vaccino negli Stati Uniti e l'interruzione della produzione nei giorni successivi ha impedito l'esportazione delle dosi, ritardando la campagna vaccinale di paesi poveri che necessitavano di partire al più presto.

Pure sul fronte europeo ci sono stati molte impasse, appesantite anche dagli strascichi del post-Brexit.

Il primo segnale di conflittualità di fra le due controparti è avvenuto il 22 gennaio 2021, quando la società ha informato Bruxelles di aspettarsi dei ritardi nelle consegne. La rapida campagna di vaccinazione che era in corso in Gran Bretagna grazie alla massiccia somministrazione di vaccini Astrazeneca e il contesto politico non facile alimentarono i sospetti della Commissione europea sulle reali capacità di adempimento contrattuale dell'azienda. Sono quindi state effettuate delle ispezioni nello stabilimento belga della Novasep e dalle indagini interne è poi emerso che le mancate consegne erano da imputare al basso rendimento di produzione. Temendo la carenza di forniture e materiale necessario proveniente dall'Europa, il Regno Unito ha cercato di potenziare e avviare altre collaborazioni per dosaggi aggiuntivi del proprio vaccino e facilitato il quadro regolatorio, portando per esempio alla rapida autorizzazione da parte del MHRA dell'uso dei vaccini Covishield prodotti da SII in India. In base al contratto di acquisto siglato con la Commissione europea, AstraZeneca si era impegnata a consegnare in tutto 300 milioni di dosi di vaccino tra dicembre 2020 e giugno 2021, tuttavia, alla fine di marzo aveva consegnato solamente 30 delle 120 milioni di dosi pattuite e aveva previsto di consegnarne solo 70 delle 180 milioni rimanenti entro la fine di giugno. La Commissione europea alla fine ha deciso di non rinnovare un ulteriore contratto di acquisto e ha iniziato un proprio braccio di ferro legale per i mancati adempimenti contrattuali. A settembre si è poi arrivati ad una definitiva conclusione della causa legale che aveva avanzato a fine aprile per via del mancato rispetto dei tempi di consegna. L'accordo raggiunto prevede la consegna entro marzo del 2022 delle circa 200 milioni di dosi del vaccino che rimangono nel contratto firmato nel 2020. Di queste, 135 milioni dovrebbero arrivare entro la fine del 2021. I casi sospetti per i coaguli di sangue segnalati nel primo semestre 2021, le evidenti difficoltà logistiche dell'azienda che hanno causato gli inadempimenti contrattuali, così come l'esistenza di alternative più efficaci come Moderna e Pfizer, hanno contribuito a ridurre gradualmente l'uso del farmaco in Europa. La Tabella 7 riassume le criticità pocanzi evidenziate [48], [58].

Criticità	Descrizione
Cause di forza maggiore	Fattori esogeni, come appunto incendi, paralizzano la produzione.
Carenza di materie prime	Materie prime limitate che impediscono una costanza nella produzione.
Contaminazioni e guasti nel processo operativo	Errori nelle procedure operative causano problemi sia nel breve termine, dovuto al rallentamento della produzione e al ripristino del funzionamento corretto degli impianti, ma anche nel lungo periodo con danni di immagine causata da una percezione esterna di inaffidabilità.

Tabella 7: Criticità nella produzione del vaccino Astrazeneca

2.6 POSSIBILI SOLUZIONI PER L'EFFICIENTAMENTO DELLA CATENA LOGISTICA

Alla luce di quanto descritto nelle varie supply chain adottate da alcuni dei principali players farmaceutici nella lotta al Covid-19, il seguente paragrafo cerca di evidenziare delle potenziali soluzioni applicabili alle maggiori criticità emerse in una filiera globalmente frammentata e complessa. L'analisi sarà supportata in particolare da documenti realizzati dall'Associazione internazionale del trasporto aereo (International Air Transport Association o IATA) e dall'Organizzazione mondiale del commercio (World Trade Organization o WTO) che hanno recentemente pubblicato dei documenti contenenti elenchi indicativi dei principali colli di bottiglia, che hanno di fatto impedito il flusso costante di forniture per la produzione e un'adeguata capacità di distribuzione dei vaccini. La fase nevralgica di produzione, approvvigionamento e distribuzione da parte delle aziende ha conosciuto, vista comunque la straordinarietà dell'evento, il manifestarsi di diverse criticità, in parte già evidenziate nei precedenti paragrafi, che si analizzerà più in dettaglio, oltre ad altri rischi che non sono stati riscontrati, vuoi perché non sono stati rilevati vuoi perché non sono stati dichiarati pubblicamente. I rischi sono molti e possono essere di tipo operativo, infrastrutturale, normativo o altro ancora e a loro volta, dipendono da cause di livello ancora più granulare, pertanto, individuare con la collaborazione dei partner commerciali fin dall'inizio queste criticità per ogni segmento della catena di fornitura, progettare controlli di mitigazione, implementare piani di

emergenza e di contingenza e favorire una comunicazione più diretta per una risposta rapida ed efficace è essenziale.

<i>Rischi operativi</i>	<i>Rischi del prodotto</i>	<i>Rischi relativi al capitale</i>	<i>Rischi informativi</i>	<i>Rischi di esecuzione</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Ambiente di trasporto insicuro; - Atti di interferenza illegale; - Capacità limitata del carico aereo; - Consegne non annunciate; - Chiusura/operatività limitata degli aeroporti; - Guasti nei processi operativi; - Indisponibilità di un ambiente a temperatura controllata; - Non conformità normativa; - Ritardo nella spedizione dovuto al mancato rispetto dei regolamenti sulle merci pericolose (DGR); - Sequestro delle merci da parte dei governi nei porti di esportazione e di transito; - Voli ritardati / cancellati. 	<ul style="list-style-type: none"> - Assenza di dati di stabilità ed esperienza nello sviluppo di nuovi prodotti; - Integrità del prodotto e sicurezza delle dosi; - Mancanza di imballaggi specializzati per proteggere il prodotto; - Scarsità di materie prime per la produzione. 	<ul style="list-style-type: none"> - Difficoltà di trasferimento di personale altamente qualificato oltre confine per supportare la produzione di vaccini in altri paesi; - Limitazione della manodopera disponibile; - Mancanza di formazione adeguata e di conoscenze pertinenti. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mancanza di approccio coordinato e condivisione delle informazioni, istruzioni e requisiti poco chiari da parte dei produttori delle attrezzature a temperatura controllata, etc.; - Mancanza o limitata visibilità di dati affidabili tra gli stakeholders; - Mancanza o istruzioni poco chiare per la manipolazione, il trasporto, la consegna e la conservazione dei vaccini. 	<ul style="list-style-type: none"> - Blocchi amministrativi; - Canali di comunicazione interrotti o non strutturati; - Esportazioni dei produttori di vaccini verso siti di riempimento e finitura esteri soggette a restrizioni; - Contesto normativo sfavorevole - Mancanza di preparazione alla ricezione delle spedizioni; - Mancanza di trasparenza nei processi decisionali.

Tabella 8: Principali rischi nella supply chain dei vaccini anti-Covid [61]

Inoltre, la ricerca di misure di contenimento adeguate nei documenti consultati, mirano a fornire alcune best practices nelle operazioni di approvvigionamento degli input utilizzati nella

produzione di vaccini, nell' adeguamento delle infrastrutture, nella distribuzione e nel miglioramento dei processi burocratici per facilitare le attività logistiche coinvolte. Nella Tabella 8 sono elencati i principali rischi emersi o potenzialmente manifestabili nella filiera logistica gestita direttamente e indirettamente dalle aziende produttrici.

Oltre a complicazioni fisiologiche della filiera, vanno considerati diversi vincoli nella produzione, nel trasporto, nello stoccaggio e nella distribuzione del vaccino che devono pertanto essere integrati in una valutazione di ottimizzazione dei processi logistici e di riduzione degli sprechi delle risorse. Alcuni di essi sono:

- Peso complessivo, le dimensioni e il volume dei vaccini e numero di dosi di vaccino richiesto per spedizione.
- Durata di conservazione del prodotto e le proprietà necessarie per uno stoccaggio adeguato.
- Gestione della temperatura sotto controllo durante tutta la catena di fornitura.
- Diversi requisiti di stoccaggio e conservazione per differenti tipi di vaccini.
- Necessità di infrastrutture e strutture specializzate per la gestione della temperatura necessaria per la conservazione dei vaccini.
- Intervallo di temperatura definito entro il quale i prodotti devono essere trasportati.
- Rifornimento delle attrezzature mediche e DPI adeguati a supporto per la vaccinazione.
- Conformità dei requisiti di qualità e rispetto dei regolamenti per il trasporto nella fase di produzione e distribuzione (ad es. requisiti per il processo corretto, il metodo di refrigerazione utilizzato, tipo di batterie applicate per le soluzioni di tracciamento, etc.).
- Accuratezza e piena verificabilità dei documenti [60].

2.6.1 BEST PRACTICE SULLA GESTIONE OPERATIVA E INFRASTRUTTURALE

Avere a disposizione le strutture e le risorse adeguate nel numero e nella qualità è essenziale per fronteggiare efficacemente l'epidemia e garantire una risposta vaccinale in grado di contrastarla. Requisito importante per le aziende è infatti avere una catena di fornitura a temperatura controllata in grado di immagazzinare, gestire e trasportare un quantitativo di farmaci e altro materiale spesso per lunghi viaggi transoceanici, come si è potuto evincere dall'esame delle catene logistiche dei principali produttori. La fase di pianificazione, pertanto, risulta fondamentale per garantire la corretta valutazione e quantificazione delle strutture e attrezzature necessarie per la movimentazione e lo stoccaggio, delle macchine per la refrigerazione usata per

immagazzinare i vaccini ad una temperatura controllata, delle risorse per il trasporto dei vaccini durante le frequenti fasi di trasporto via terra (ad es. camion refrigerati, contenitori refrigeranti, etc.). Occorre, inoltre, stabilire rigorose *procedure operative standard* (o *SOP*), ovvero l'insieme di istruzioni dettagliate realizzate da un'organizzazione per supportare i propri dipendenti all'espletamento di attività di routine, nella fattispecie relative al processo di trasporto, come per esempio il trasferimento dei vaccini dai centri di stoccaggio ai mezzi di trasporto, in modo da ottimizzare i tempi delle attività e prevenire eventuali rischi, ad esempio un'esposizione prolungata dei vaccini a temperature superiori a quelle consentite.

Tra le varie modalità di distribuzione maggiormente perseguite, sicuramente quella via aerea è tra le più delicate e richiederebbe delle analisi approfondite da parte delle società di trasporto partner, valutando variabili come lo spazio disponibile degli aerei, le capacità dell'aeroporto di partenza/transito/arrivo in modo da pianificare correttamente le rotte, le eventuali limitazioni degli aeroporti per la conservazione a bassissime temperature o i limiti di quantità di ghiaccio secco se utilizzato come refrigerante, come nel caso dei vaccini Pfizer.

Quest'ultimo aspetto è forse quello più critico, dal momento che il vaccino Pfizer è anche quello che ha avuto maggior successo e diffusione. Il ghiaccio secco, infatti, sublima a -78°C in anidride carbonica gassosa (CO_2). La CO_2 a bassa concentrazione (sotto lo 0,5%) presenta pochi effetti tossicologici, a concentrazioni più alte ($>5\%$), può causare lo sviluppo di ipercapnia e acidosi respiratoria, mentre a concentrazioni superiori al 10% può generare convulsioni, depressione del sistema nervoso centrale che possono portare anche alla morte. Pertanto, sono necessarie adeguate considerazioni tecniche, specifiche procedure operative standard, sviluppo di procedure di emergenza in caso di incidente e programmi di formazione per gli operatori che devono garantire che una corretta gestione del trasporto di ghiaccio secco. Gli spedizionieri devono sempre assicurarsi che tutti i requisiti siano stati rispettati, perché un rifiuto della spedizione può causare ritardo e potenzialmente perdere il volo prenotato con conseguenti rallentamenti nella campagna vaccinale del paese destinatario. La valutazione del limite di quantità di ghiaccio secco rientra nelle considerazioni sui requisiti normativi necessari per i viaggi in sicurezza, che includono anche quelli relativi al trasporto di merci sensibili come ad esempio i data logger e i dispositivi di tracciamento che sono alimentati da batterie al litio, che notoriamente può produrre problemi di infiammabilità e per tale ragione nel trasporto occorre prestare attenzione ad alcuni aspetti come la ventilazione e la temperatura della stiva, oltre che al ricorso ad imballaggi ignifughi.

La fase di carico dei prodotti soprattutto negli aeromobili prevede una pianificazione meticolosa in termini di attrezzature e abilità richieste del personale responsabile, vista anche la sensibilità del prodotto veicolato. Un elemento indispensabile del processo è l'*Unit Load Device (ULD)*, cioè l'unità di carico, che è un contenitore utilizzato per caricare bagagli, merci e posta su aeromobili a fusoliera larga e su alcuni specifici aeromobili a fusoliera stretta. Esso consente di fatto il posizionamento del carico da trasportare all'interno dell'aeromobile in maniera bilanciata rispetto al peso del velivolo e garantendo un caricamento nelle stive degli aeromobili rispetto più efficiente rispetto ad un caricamento alla rinfusa di singoli oggetti di carico. Ci possono essere differenti ULD con proprietà di conservazione congeniali per il trasporto di prodotti come i vaccini, per esempio i contenitori a temperatura controllata (TCC) (Figura 15) attivi e passivi, a seconda che il contenitore abbia o meno un controllo attivo della temperatura capace di regolarla all'interno del contenitore per mantenere l'intervallo di temperatura specificato. Esistono poi altre strutture di conservazione come le cosiddette ramp cool dollies (figura 16), dispositivi presenti in alcuni aeroporti che fungono da giganteschi frigoriferi mobili, prevenendo sbalzi di temperatura per le spedizioni sensibili sulla rampa; ciò avviene mantenendo una temperatura costante quando i prodotti vengono spostati dal terminal merci all'aeromobile o viceversa. Nella fase di valutazione deve essere valutata la struttura dell'aeromobile in modo da garantire che gli ULD possano essere caricati a bordo nei tipi di aeromobili previsti e naturalmente SOP specifiche da trasmettere a tutti i responsabili coinvolti nella fase di accettazione, movimentazione, carico e procedure di controllo e segnalazione di pacchi danneggiati [60]-[61].



Figura 15: contenitore a temperatura controllata [61]



Figura 16: ramp cool dollies [61]

2.6.2 BEST PRACTICE SULLA GESTIONE DELLE TRANSAZIONI COMMERCIALI

Un grande collo di bottiglia che ha generato diversi ritardi nella consegna dei vaccini ai diversi paesi è stata la carenza di input necessari per la produzione e la mancanza anche di incentivi per favorire un flusso più veloce di questi beni, come lamentato dai grandi produttori, Pfizer e Moderna fra tutti.

Per dirimere questa strozzatura, è fondamentale l'incondizionata collaborazione fra governi, istituzioni internazionali, organizzazioni private. Da questo punto di vista, la miglior risposta a questo problema, nel contesto pandemico specifico, è stata formulata dal CEPI, attraverso il concepimento del COVAX Marketplace, un mercato internazionale che ha come finalità quello di migliorare il flusso libero delle forniture critiche per i vaccini. In particolare, la struttura fornisce ai suppliers una piattaforma per allocare o riallocare i materiali inutilizzati, mobilitare le scorte di materie prime inutilizzate che sarebbero servite per la produzione di vaccini che non hanno ottenuto l'approvazione normativa o scorte di materiali per vaccini che necessitano di un ridimensionamento della produzione o ancora riallocare le scorte in eccedenza dai produttori in altre attività differenti da quelle vaccinali. Il COVAX Marketplace fornisce, quindi, una piattaforma sicura per i produttori e i fornitori di materiali essenziali per la produzione, quali sacche per bioreattori, assemblaggi monouso, terreni di coltura cellulare, filtri, lipidi, fiale e tappi.

Operativamente, i produttori e i fornitori indicano confidenzialmente le forniture richieste e quelle disponibili attraverso una piattaforma implementata da CEPI, che attraverso COVAX Marketplace, funge da “mediatore”, identificando e combinando le domande di fornitura e le offerte corrispondenti, sulla base anche di criteri oggettivi (ad esempio se un produttore ha un

contratto di acquisto anticipato con COVAX, avrà priorità nell'acquisto dell'eventuale fornitura individuata). Infine, le controparti procedono alla negoziazione indipendentemente da Marketplace, inviando al termine i dettagli della transazione, per permettere a CEPI l'aggiornamento dei dati.

La base per facilitare le transazioni commerciali si potrebbe costruire quindi su partnership per migliorare la visibilità dell'offerta dei fattori produttivi e fare sistema per accentrare più flussi informativi possibile, grazie al quale è possibile, ad esempio, identificare il matchmaking tra produttore e fornitore o facilitare i trasferimenti volontari di tecnologia tra i produttori partner. Un altro tema da analizzare riguarda, invece, le procedure di importazione ed esportazione relative al commercio degli input per la produzione, che spesso richiedono documentazione rigorose e frequenti rinnovi di licenze e certificati. L'assenza di procedure accelerate per il trasferimento di beni essenziali per il vaccino allunga i tempi di rilascio del prodotto stesso: un esempio può riguardare le difficoltà dei produttori ad inviare campioni non commerciali in laboratori specializzati situati all'estero per il controllo di qualità, che possono prevedere anche restrizioni all'esportazione che possono ritardare o impedire il rilascio di lotti per la distribuzione; altre restrizioni possono riguardare invece le esportazioni dei produttori di vaccini verso siti esteri di riempimento e finitura, sia per i siti di proprietà del produttore che per quelli di proprietà del CDMO partner. Alla luce di queste criticità sarebbe molto utile snellire i processi burocratici, che rappresentano un onere per la movimentazione delle merci oltre confine, per esempio attuando, come suggerisce il WTO, le disposizioni previste dall'accordo sull'agevolazione degli scambi (Trade Facilitation Agreement o TFA).

I TFA mirano a semplificare i processi di esportazione e importazione e accelerare la circolazione, lo svincolo e lo sdoganamento delle merci in transito, stabilendo inoltre misure per un'efficace cooperazione tra le autorità competenti in materia di facilitazione degli scambi e di conformità doganale.

Ove possibile, l'attuazione delle disposizioni del TFA dovrebbe essere accelerata attraverso forti collaborazioni strategiche tra le agenzie di frontiera e i partner del settore privato.

Un punto critico da cui partire è quello dell'identificazione dei prodotti essenziali, dai prodotti finiti come il vaccino anti-Covid alle materie prime utilizzate nella produzione a monte e nei test di qualità, in modo da integrare queste merci nelle liste di articoli critici nel sistema informativo dell'Organizzazione mondiale delle dogane (World Customs Organization o WCO) affinché possano essere sdoganate rapidamente in linea con le linee guida internazionali sui soccorsi in caso di calamità.

La facilitazione nella gestione delle spedizioni transfrontaliere dipende poi dalla trasparenza e accessibilità delle informazioni, pertanto dai documenti esaminati, viene sostenuto fortemente la necessità di interazione fra tutti gli stakeholders per condividere informazioni, anche in tempo reale per cercare di implementare procedure per garantire che tali prodotti siano messi al sicuro, trasportati e conservati in strutture che non mettano a rischio l'integrità di tali beni e l'utilizzo della tecnologia per la semplificazione delle procedure di importazione, esportazione, ad esempio sostenendo la creazione e il mantenimento di un centro unico per la consultazione di tutte le informazioni e/o dei dati necessari per lo svincolo, lo sdoganamento delle merci.

Un terzo punto su cui si potrebbe intervenire riguarda le barriere commerciali, forse il fattore più impattante per la produzione. Per soddisfare la domanda senza precedenti, l'industria farmaceutica ha siglato più di 300 accordi di produzione, 220 dei quali riguardano il trasferimento di tecnologico. Tutti i produttori necessitano di decine e decine di componenti per il proprio vaccino e intrattengono relazioni commerciali con altrettanti fornitori. Gli sforzi nel settore e le solide pianificazioni, sono però minati dalle restrizioni commerciali, frutto di provvedimenti politici, che interrompono la produzione e la fornitura di vaccini (vedi caso Pfizer, J&J e Astrazeneca), così come i complicati requisiti di ingresso per il visto rendono più complesso l'ingresso di manodopera specializzata nei paesi dove avviene la produzione, impedendo che il trasferimento tecnologico possa avere luogo e che i grandi impianti di produzione dispongano della forza lavoro necessaria per condurre controlli di qualità e sicurezza (vedi caso Moderna).

Le barriere al commercio sono molto deleterie in questi casi, si pensi, ad esempio al caso degli Stati Uniti dove hanno sede il 39% dei fornitori di bioreattori e il 37% dei fornitori di lipidi, che hanno applicato severi controlli sulle esportazioni ai sensi del Defense Production Act (DPA) per impedire alle aziende di esportare dosi o ingredienti di vaccini senza l'autorizzazione del governo federale. Questa decisione ha portato a ostacoli nella produzione con un impatto sull'offerta complessiva globale, con conseguente spreco e smaltimento di dosi inutilizzate e prolungamento della pandemia. Molti paesi hanno, infine, imposto sistematicamente dazi sui beni necessari alla produzione.

Il WTO e i singoli governi che hanno voce in capitolo hanno un ruolo crocevia per allentare le restrizioni commerciali, ridurre le tariffe sui beni esportati e adottare politiche che accelerino la fornitura transfrontaliera dei fattori produttivi. Individuare le esigenze politiche e modellare il quadro normativo per migliorare la capacità di produzione nell'ottica di un coordinamento globale è l'unico modo per sviluppare supply chain vaccinali resilienti [61]-[62].

3. MAPPATURA DEI PROCESSI DI DISTRIBUZIONE DEI VACCINI ANTI-COVID TRAMITE MODELLO SCOR:IL CASO ITALIANO

In questo capitolo verrà eseguita un'analisi dettagliata dei processi di distribuzione dei vaccini anti-Covid in Italia, attraverso l'utilizzo del modello SCOR introdotto nel primo capitolo, che permetterà di descrivere i processi di gestione della filiera guidata coordinatamente fra il Governo, le Regioni e le Province autonome e creare un riferimento per gli stakeholders coinvolti, per migliorare operativamente le attività espletate. L'analisi si articolerà in particolare su tre momenti della distribuzione dei vaccini, la prima di responsabilità governativa e che copre un orizzonte operativo fino ai centri di stoccaggio regionali, la seconda parte invece di responsabilità delle Regioni, che avranno il compito locale di pianificare l'approvvigionamento, stoccare i farmaci e trasportarli all'ultimo nodo della catena, ovvero i centri di somministrazione vaccinale. L'analisi, in particolare nella fase di ultimo miglio si concentrerà sull'area della Città di Torino e, sarà affinata grazie alle informazioni condivise dal principale responsabile della distribuzione vaccinale nel comune, ossia l'Azienda Sanitaria Locale "Città di Torino", coinvolgendo la Struttura Complessa Farmacie Ospedaliere e la Struttura in Staff Tecnologie. Verranno proposte, infine, delle raccomandazioni e best practices per apportare miglioramenti alla supply chain dei vaccini anti-Covid.

3.1 IL PIANO VACCINALE ANTI-COVID ITALIANO: OVERVIEW

Nel seguente paragrafo viene presentato un breve excursus sul piano vaccinale adottato dal governo italiano, al fine di comprendere i dettagli maggiori che verranno successivamente analizzati dal punto di vista logistico. In data 02/12/2020 il Ministro della Salute Roberto Speranza ha presentato in Parlamento il piano strategico per la campagna vaccinale contro il COVID-19. Esso è stato elaborato dal Ministero della Salute, dalla Struttura Commissariale per l'Emergenza Covid presieduto dall'allora Commissario Straordinario Domenico Arcuri, dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), dall' AIFA e dall' Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (abbreviato Agenas), che è l'ente pubblico che svolge la funzione di supporto tecnico e operativo alle politiche di governo dei servizi sanitari di Stato e Regione. Il piano è stato approvato tramite Decreto, il 2 gennaio 2021. Il Piano strategico nazionale è stato aggiornato successivamente il 12 marzo 2021, in concomitanza con la nomina a nuovo Commissario Straordinario del Generale Francesco Paolo

Figliuolo, in cui sono state esposte le linee operative per diffondere una diffusa e capillare campagna vaccinale, che ha raggiunto ad ottobre l'80% di immunizzati (che hanno raggiunto almeno 1 dose di vaccino), in ritardo di circa un mese rispetto all'obiettivo originario. A partire dal 20 settembre 2021 è stata avviata la somministrazione, in tutta Italia, della terza dose di vaccino anti COVID-19 alle persone trapiantate e immunocompromesse mentre dal 27 settembre è stata approvata la somministrazione di dosi di richiamo "booster", cioè le dosi di richiamo somministrate dopo il completamento del ciclo vaccinale primario.

In questa fase possono prenotare la terza dose, oltre i pazienti estremamente fragili o affetti da patologie gravi, anche i cittadini con età superiore ai 60 anni, con l'unico limite che siano trascorsi almeno 180 giorni (6 mesi) dalla somministrazione dell'ultima dose. Dai primi di novembre la prenotazione è stata allargata ai cittadini (questa volta senza limiti di età) che hanno ricevuto il vaccino Janssen, anche in questo caso da almeno 6 mesi. Secondo le ultime disposizioni, a partire dal 1° dicembre 2021 verrà offerta la somministrazione della dose "booster" anche ai soggetti di età compresa tra i 40 e i 59 anni, sempre purché siano trascorsi almeno sei mesi dal completamento del ciclo primario di vaccinazione.

Il Ministero della Salute ha monitorato sin dalle prime fasi, lo sviluppo dei vaccini anti-Covid, visti come l'unico rimedio veramente risolutivo per porre fine alla pandemia. Questo ha portato all'avvio di contrattazioni con gli altri partner europei che hanno portato alla sottoscrizione di un accordo in base al quale i negoziati con le aziende produttrici sono state affidati in esclusiva alla Commissione UE. I negoziati hanno portato all'acquisizione anticipata di circa 1,3 miliardi di dosi, seguiti da altri contratti stipulati nel 2021. Le dosi sono poi state distribuite agli Stati membri in proporzione alla numerosità delle rispettive popolazioni. Lo stato italiano ha ricevuto il 13,46% dei vaccini acquistati dalla UE. IL vaccino maggiormente acquistato risulta essere Pfizer, seguito da AstraZeneca e Moderna (Figura 17) [63].

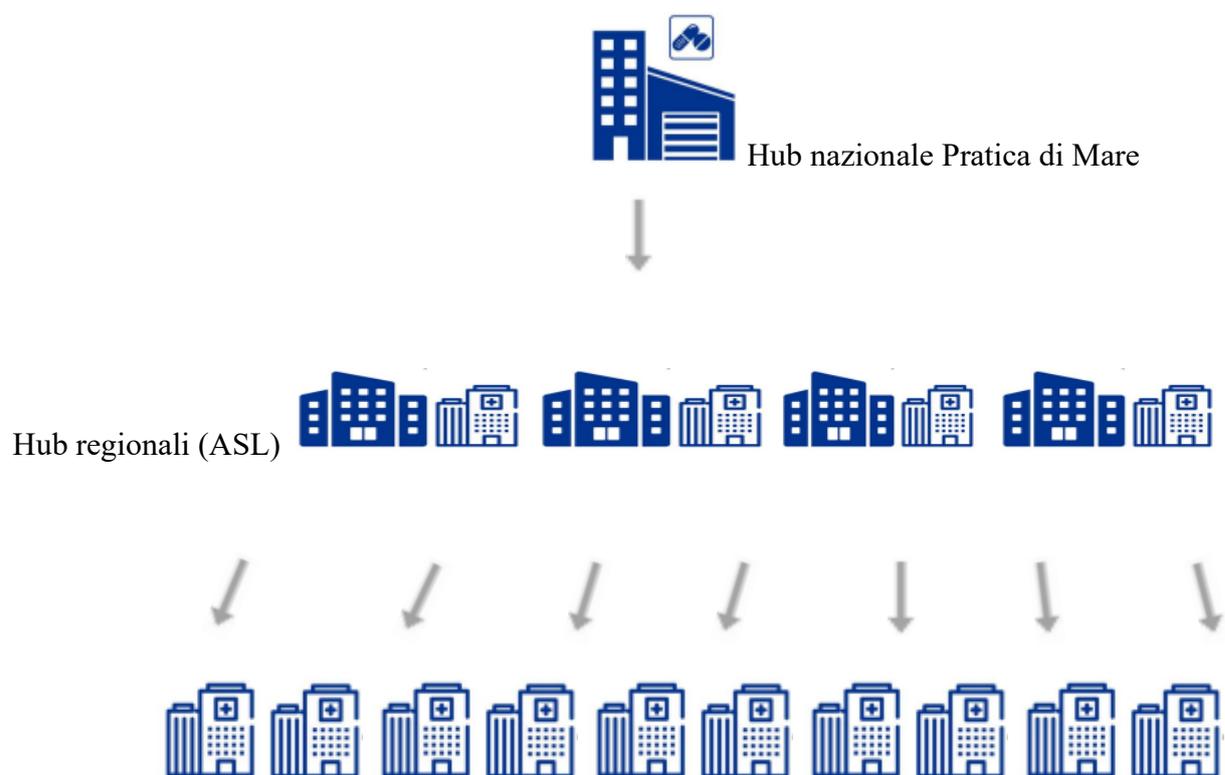
VACCINI AZIENDA	DIC 2020**	I TRIM. 2021**	II TRIM. 2021	III TRIM. 2021	IV TRIM. 2021	I TRIM. 2022	II TRIM. 2022	TOTALE
Astra Zeneca		4,116	10,043	26,008				40,166
Pfizer/Biontech * dosi iniziali	0,480	8,270	32,714	31,528	5,272			78,263
J&J ****			7,307	15,943	3,321			26,572
Moderna		1,330	4,650	13,969	19,809			39,757
Sanofi/GSK						20,190	20,190	40,380
Curevac***			7,315	6,640	7,968	7,968		29,891
TOTALE	0,480	13,716	62,029	94,087	36,370	28,158	20,190	255,029

Figura 17: Stima aggiornata dal governo il 23/4/2021 di dosi in milioni sulla base degli acquisti della Ue [63]

3.2 LA SUPPLY CHAIN DEI VACCINI ANTI-COVID

Nel secondo capitolo è stata descritta la distribuzione dei principali vaccini anti-Covid dallo stabilimento di finitura ad ogni Stato. Si è fatto cenno che mentre il vaccino Pfizer viene consegnato direttamente dalle aziende (UPS, FedEx e DHL International GmbH) nei punti di destinazione, circa 300 strutture farmaceutiche gestite dalle ASL regionali responsabili dello stoccaggio, allocazione e distribuzione finale nei punti vaccinali sulla base del fabbisogno locale, per gli altri vaccini che necessitano di una catena del freddo standard o meno stringente viene adottato un modello di distribuzione “hub and spoke” che diversifica le funzioni e i compiti nel processo di somministrazione dei vaccini. Il termine si riferisce ad un modello di gestione e sviluppo di connessioni, che per usare un’analogia, risulta simile a quella della ruota della bicicletta, con spoke («raggio») e hub («perno») legati fra loro. Tale modello viene utilizzato anche nella gestione delle reti dei trasporti e per il caso in questione, il governo italiano ha concentrato la distribuzione dei vaccini su tre nodi principali: un hub centrale, cioè un centro nazionale, la cui localizzazione è ricaduta sull’aeroporto di Pratica di Mare (frazione di Pomezia a Roma), dove vengono stoccati i vaccini, allocati e inviati tramite i vettori di SDA Express Courier di Poste Italiane e del comparto Difesa e Sicurezza a degli hub intermedi, che sono appunto le strutture farmaceutiche gestite dalle ASL regionali ed infine dei centri spoke, gestiti e supervisionati dalle ASL, dove vengono effettuate le vaccinazioni (Figura 18). Il monitoraggio dei fabbisogni, la capillarizzazione delle somministrazioni attraverso una politica comunicativa incisiva e soprattutto le responsabilità più operative legate alla logistica, alla catena di approvvigionamento, stoccaggio e trasporto dei vaccini sono condivise su più livelli organizzativi: dal Ministro della Salute e la Struttura Commissariale, le forze armate, le ASL locali coordinate dalle regioni di appartenenza, fino ai centri di somministrazione, meta finale dell’intero processo distributivo. Una situazione così complessa in termini organizzativi e gestionali è possibile governarla solo con una volontà sinergica parte di tutti gli stakeholders lungo tutte le fasi operative, solo in questo modo sarà possibile ottimizzare e accelerare la campagna vaccinale, cosa che è avvenuta in Italia, al netto di vicissitudini extra-sanitarie, come il fattore politico. Nella pianificazione delle attività logistiche e quantificazione di tutte le risorse materiali necessarie per le somministrazioni sono stati considerati diversi fattori determinanti che verranno analizzate nei paragrafi successivi; tra questi ovviamente la catena del freddo estrema per la conservazione di alcuni vaccini (in particolare quelli a mRNA come Pfizer) o la catena del freddo standard (tra i 2 e gli 8 °C), il confezionamento dei vaccini in multi-dose e la necessità o meno di diluizione al

momento della vaccinazione. Il confezionamento dei vaccini in multi-dose necessita infatti dell'acquisizione di un adeguato numero di siringhe, aghi e diluente (nei casi in cui non siano forniti direttamente dall'azienda produttrice del vaccino) e questo è stato possibile sia tramite accordi di acquisizione congiunta con i partner europei, sia attraverso la richiesta di offerta pubblica già emessa dagli uffici del Commissario per l'emergenza COVID-19. Altro materiale ritenuto essenziale per lo svolgimento delle sedute vaccinali (DPI per il personale sanitario, disinfettante, cerotti etc.), rimane di competenza del Commissario Straordinario [64].



Centri Spoke (punti di vaccinazione) sotto supervisione e responsabilità delle ASL (HUB)

Figura 18: Modello organizzativo Hub and Spoke

3.3 MAPPATURA DEI PROCESSI DI DISTRIBUZIONE

Attraverso la rappresentazione schematica ottenuta applicando il modello SCOR (APICS, 2017) alla filiera logistica viene descritto il sistema di approvvigionamento delle dosi di vaccino anti Covid-19.

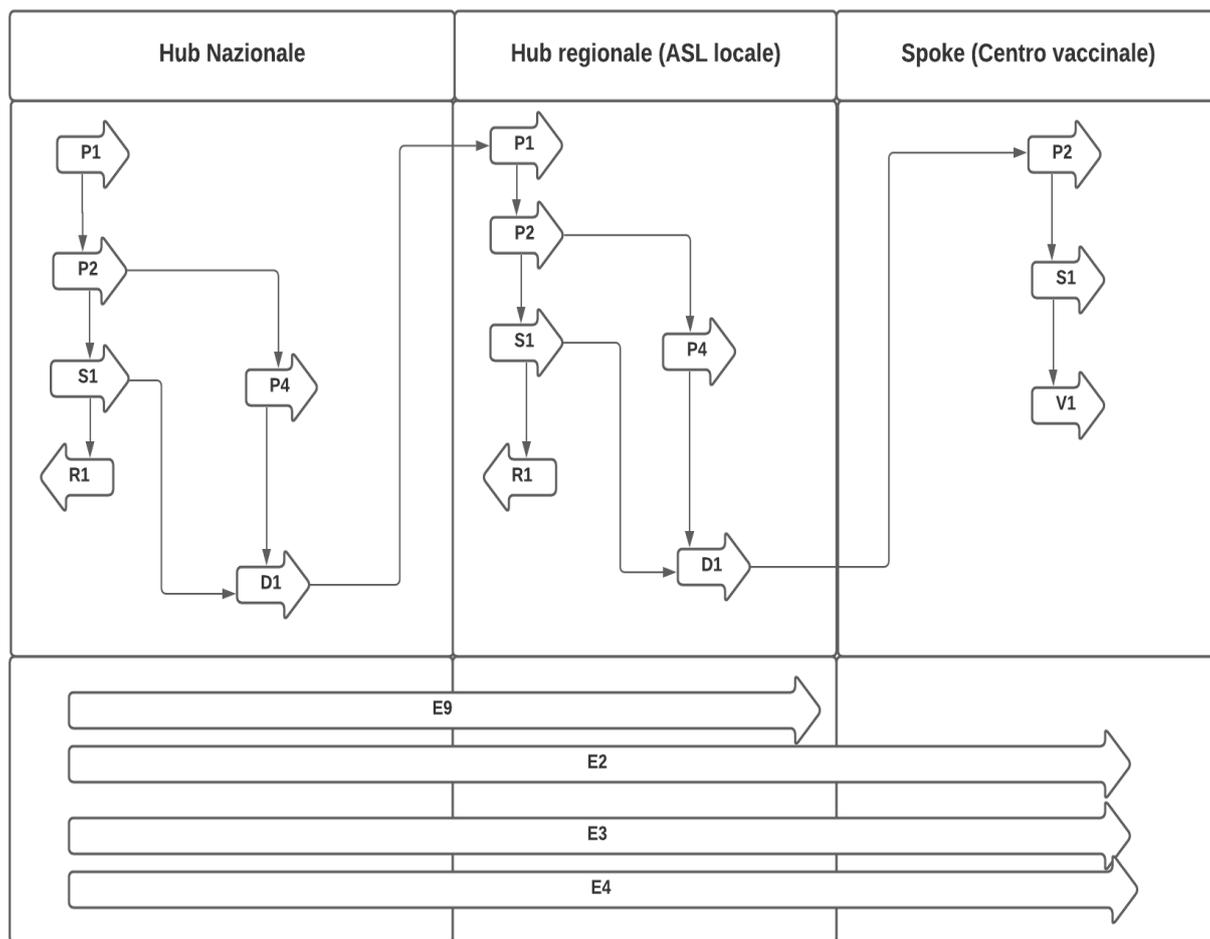


Figura 19: Mappatura secondo il modello SCOR della supply chain dei vaccini anti-Covid

Come si vede nella figura 19, nel primo nodo, quello relativo all’hub nazionale di Pratica di Mare, gestito dalla Struttura Commissariale coadiuvata dalle forze armate italiane, sono svolte le operazioni di pianificazione dell’intera supply chain (elemento P1), realizzate a partire dalla metà di giugno 2020, quando la Commissione europea ha presentato la strategia dell’UE sui vaccini per accelerare la messa a punto, la produzione e la distribuzione di vaccini anti COVID-19.

La strategia della campagna vaccinale è costantemente aggiornata sulla base della progressiva risposta della popolazione agli effetti delle vaccinazioni, in cui vengono individuati i principali requisiti della catena logistica e le risorse necessarie per soddisfare tali requisiti.

Quando si deve ricevere l'ordine dei vaccini proveniente dagli impianti di finitura delle aziende, dovranno essere preparati i metodi operativi per il soddisfacimento dei requisiti della catena di approvvigionamento (elemento P2) e una volta che le dosi di vaccino (escluse quelle di Pfizer) giungono nell'hub nazionale, si programma l'allocazione dei vaccini in termini di prodotti stoccati al fine di soddisfare la domanda dei nodi a valle (elemento S1) ed infine viene pianificato il trasporto, valutando opportunamente le risorse necessarie per compiere l'attività (elemento P4) oltre a organizzare il sistema di restituzione dei prodotti qualora presentassero problemi di qualità e sicurezza (elemento R1); infine viene eseguita la spedizione (elemento D1).

I prodotti vengono quindi trasportati e inviati nei nodi intermedi di transito, che coincidono tipicamente con le Aziende Sanitarie Locali individuate dalle Regioni italiane, che avranno il compito di pianificare le attività dell'intera supply chain (elemento P1), provvederanno poi alla pianificazione della catena di approvvigionamento (elemento P2) e all'allocazione dei vaccini in termini di prodotti stoccati al fine di soddisfare la domanda dell'ultimo nodo della catena, cioè i centri di vaccinazione spoke (elemento S1). Parallelamente viene pianificata la fase di trasporto (elemento P4) e qualora i lotti in arrivo presentino danneggiamenti fisici o abbiano subito durante il trasporto problemi di conservazione, si procede con l'attuazione del processo di restituzione (elemento R1), infine viene eseguita la spedizione (elemento D1). Nei centri spoke, gestiti sempre dalle ASL locali, vengono ricevuti i vaccini e stoccati (elemento S1) fino al momento della vaccinazione, che richiede una pianificazione dei processi operativi all'interno dello spoke. Quest'ultima attività non è direttamente rappresentata dal modello SCOR, ma per una semplificazione concettuale convenzionalmente verrà indicata con l'elemento V1 (di vaccinazione). Infine verranno implementati protocolli per lo smaltimento dei rifiuti. Quest'ultima operazione potrebbe essere identificata con il sottoelemento M1.7, che nel modello di riferimento viene descritto come l'attività associata alla raccolta e alla gestione dei rifiuti / eccesso di prodotti durante il processo di valore aggiunto e il processo di test nella fase di MAKE (produzione), compresi gli scarti di materiale, le risorse inutilizzate e materie prime consegnate non conformi. Anche in questo caso per una semplificazione concettuale ed evitare fraintendimenti, poiché in questo caso non si tratta di produzione, convenzionalmente ci si riferirà a questa fase come V1.2, mentre il sottoelemento V1.1 indicherà la fase di somministrazione materiale al cittadino. Infine, sono state integrate nell'analisi anche le attività di supporto alla gestione della catena di fornitura,

come le politiche di risk management (elemento E9). Sono state poi individuate attività di supporto trasversali e osservate in tutti i nodi della catena, come la gestione delle performance della supply chain (elemento E2), la gestione informativa (elemento E3) e delle risorse umane (elemento E4). Volendo analizzare più nel dettaglio la supply chain, è possibile aggiungere il livello tre del modello SCOR, ossia il livello di dettaglio in cui si considerano i processi relativi a ciascun elemento che compone la supply chain. Per quanto concerne l’hub nazionale di Pratica di Mare, il nodo responsabile dell’allocazione e distribuzione dei vaccini negli hub delle regioni, si ottiene quanto schematizzato in Figura 20, in cui, come per le altre figure nel seguito del capitolo, sono state indicate le attività standard del modello SCOR:

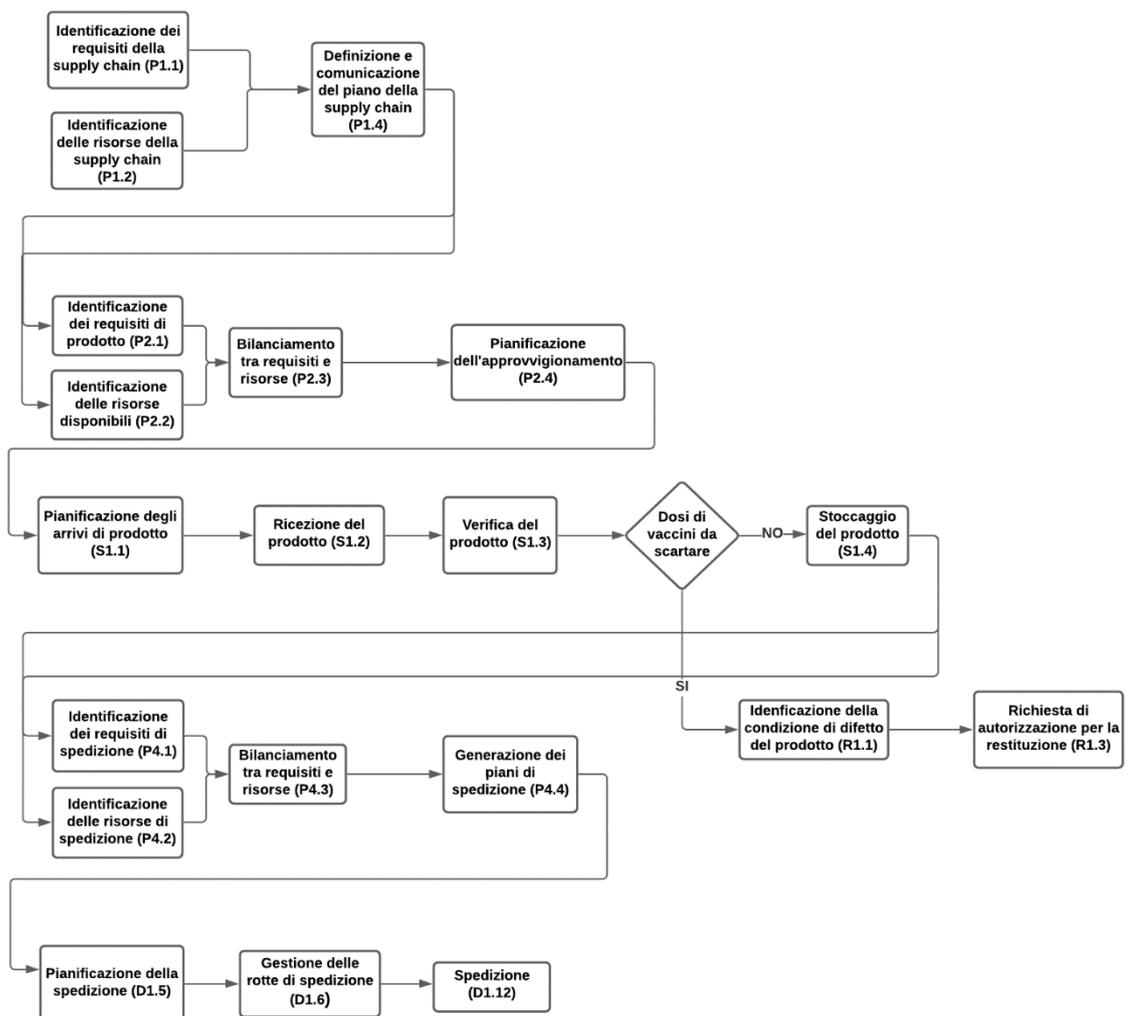


Figura 20: Schema delle attività del modello SCOR (livello 3) relativo all’Hub Nazionale Pratica di Mare

Per quanto riguarda il nodo relativo agli hub individuati dalle regioni, come visto nel livello due del modello SCOR ha una struttura molto simile a quello del primo nodo. L'esplosione della struttura al terzo livello è presentata nella Figura 21:

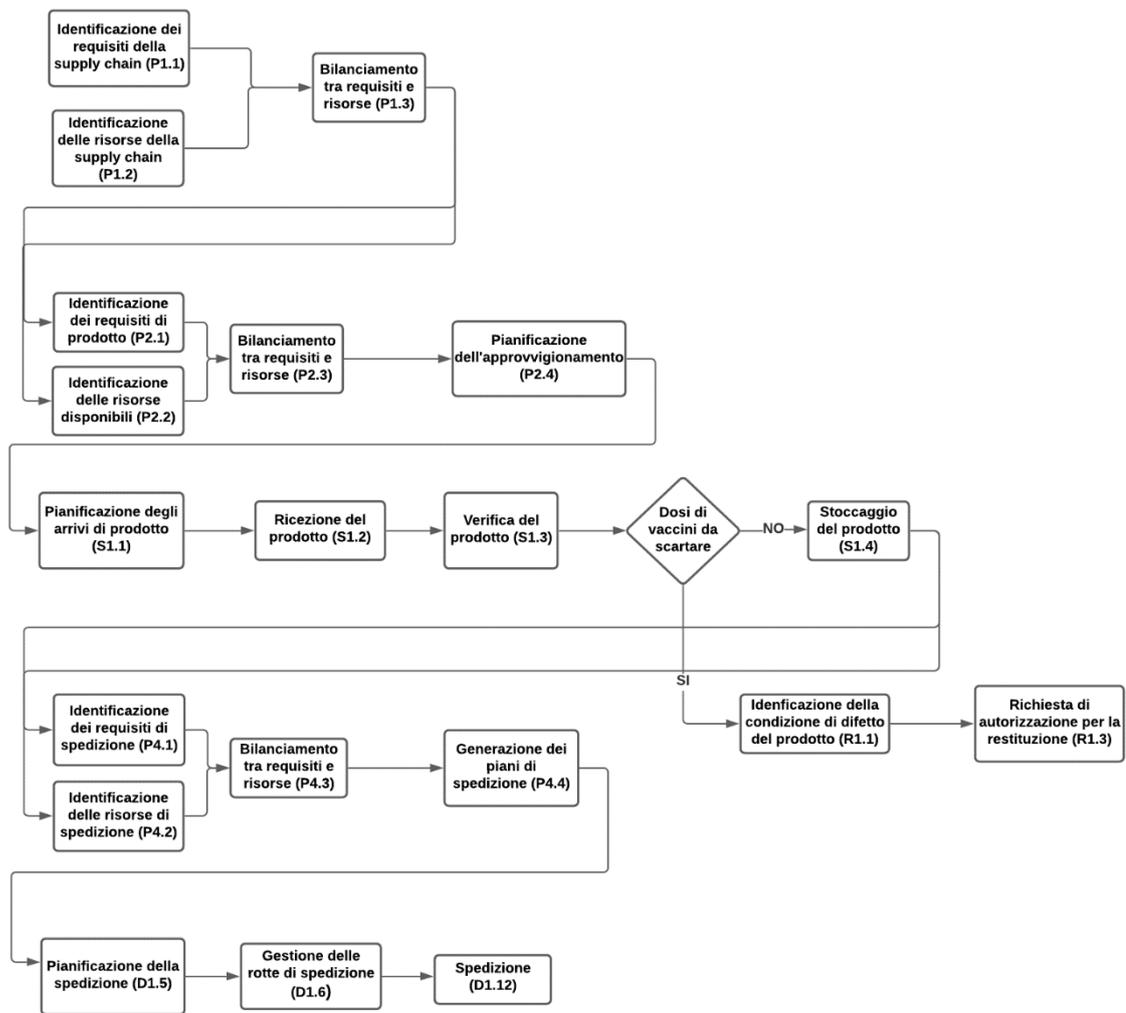


Figura 21: Schema delle attività del modello SCOR (livello 3) relativo agli Hub regionali (ASL)

Per quanto riguarda il nodo relativo il nodo relativo agli spoke/centri vaccinali, lo schema è mostrato nella Figura 22:

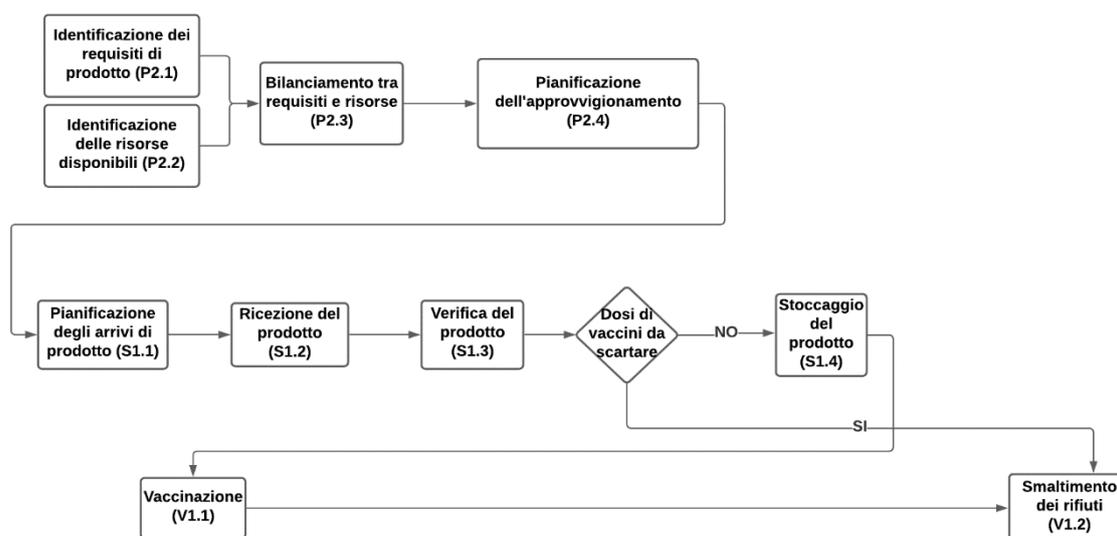


Figura 22: Schema delle attività del modello SCOR (livello 3) relativo ai centri vaccinali Spoke

Nei successivi paragrafi verranno analizzati in dettaglio i processi gestiti nei vari nodi, evidenziando criticità e best practice per la prevenzione o la soluzione delle medesime e verranno individuati KPI per comprendere quali siano le proprietà principali e le grandezze da tenere sotto controllo per garantire un adeguato livello di efficienza alla filiera logistica in esame.

3.4 PROCESSI LOGISTICI DELL'HUB NAZIONALE

Nei prossimi paragrafi saranno esposti i piani sviluppati dal governo centrale e dai molteplici stakeholders coinvolti nel piano di distribuzione dei vaccini, realizzati nella fase iniziale della campagna vaccinale (ultimo quadrimestre del 2020) e aggiornati frequentemente, evidenziando le valutazioni fatte in termini di risorse necessarie per soddisfare i requisiti della catena di approvvigionamento e integrando diversi vincoli, come il tempo, il mismatch tra domanda e offerta o l'aspetto relativo alla temperatura di conservazione. Inoltre per garantire una supply chain dei vaccini anti-Covid efficiente e reattiva sono stati individuati, sulla base delle consultazioni dei documenti pubblici a disposizione, in particolare le linee guida fornite dall'OMS riguardo alla logistica dei vaccini anti-Covid, dei fattori chiave fondamentali per la comprensione del funzionamento generale del processo di distribuzione:

- Disponibilità di adeguate capacità di stoccaggio e trasporto nella catena del freddo.
- Gruppi target prioritari da vaccinare;

- Proprietà dei vaccini (disponibilità, temperatura di conservazione, durata di conservazione, regime posologico, etc.).
- Risorse umane necessarie per gestire adeguatamente la distribuzione del vaccino.

3.4.1 PIANIFICAZIONE DELLA SUPPLY CHAIN

Il piano di preparazione (elemento P1) dell'hub nazionale è stato realizzato dal Comando Operativo di Vertice Interforze della Difesa (COI), in stretta cooperazione con il Commissario straordinario per l'emergenza Covid-19. L'operatività dell'hub ha sede nell'hangar (o aviorimessa), struttura in metallo o legno, costruita per contenere al suo interno degli aeroplani e dei dirigibili. L'hangar è stato appositamente allestito presso il sedime aeroportuale di Pratica di Mare frazione di Pomezia nella città metropolitana di Roma Capitale, allestito grazie alla sinergia tra le strutture di supporto del Ministero della Difesa, della Salute (AIFA) e dell'Interno, e gli Uffici del Commissario per l'emergenza Covid-19.

Inoltre, il coordinamento tra Ministero della Salute, personale sanitario e logistico delle Forze Armate ha permesso la corretta valutazione nella gestione dei vaccini sin dall'arrivo all'hub. Gli operatori della logistica della Difesa e altro personale militare, specializzati in *M&T (Movement & Transportation)*, eseguono i controlli doganali dei farmaci che giungono nell'hub e in stretta collaborazione con esperti sanitari viene valutata la conformità del materiale contenuto che viene infine stoccato nelle celle frigorifere allestite nell'hangar dal dipartimento logistico della Difesa. In base al piano operativo stilato dal Commissario Straordinario vengono preparati i colli dei prodotti farmaceutici da distribuire agli hub regionali e infine spediti tramite i corrieri incaricati per il trasporto. Nelle figure seguenti sono mostrate alcune operazioni eseguite all'interno dell'hub.



Figura 23: Operazione di movimentazione [65]



Figura 24: Inserimento dei colli nei TCC in preparazione della spedizione [65]

Il governo centrale in accordo con le regioni, ha implementato due modelli per quanto riguarda la catena logistica di approvvigionamento, conservazione e somministrazione dei vaccini. Questi modelli, sono differenziati in funzione della temperatura di conservazione delle dosi e sono il *Modello Cold* e *Modello Freeze*.

Per i vaccini che necessitano di essere conservati secondo un modello cold, quindi rispettando una catena del freddo standard, è stato adottato un modello di distribuzione di tipo hub and spoke, con 1 sito nazionale di stoccaggio e una serie di siti territoriali di secondo livello. Il piano ha previsto l'utilizzo di 11 aerei, 73 elicotteri e oltre 360 autoveicoli, oltre al contributo di Poste Italiane tramite i vettori di SDA Express Courier.

I vaccini e i materiali di supporto sono conservati presso i punti di somministrazione in frigoriferi operanti a 2-8°C o 20 °C fino alla somministrazione.

Sono stati effettuati inoltre operazioni di dimensionamento del volume di merce da stoccare considerando le caratteristiche dimensionali di ingombro e simulazioni dei flussi di magazzino, che dipendono:

- Dagli approvvigionamenti.
- Dal dimensionamento del personale e numero di punti di somministrazione.
- Caratteristiche dimensionali di ingombro dei packaging di diverso livello (scatola, cartone, pallet).



Figura 25: Elementi di preparazione e di implementazione della strategia vaccinale, distribuzione e conservazione: Modello Cold [64]

Il vaccino Pfizer/BioNTech, necessita, invece, di una catena del freddo estrema, pertanto si è adottato un modello freeze, che prevede che l'azienda produttrice si occupi della distribuzione diretta nei punti vaccinali individuati dalle ASL regionali, bypassando lo stoccaggio negli hub di Pratica di Mare.

L'azienda carica i contenitori in quantità di 5000 circa su un totale di 24 camion al giorno che partono da Kalamazoo e Puurs e che trasportano circa 7,6 milioni di dosi al giorno verso gli aeroporti, da dove decollano circa 20 voli al giorno su aerei operati da FedEx, United Parcel Service e DHL, per far volare i vaccini il più possibilmente vicino ai punti di vaccinazione. Il tempo di consegna dal centro di distribuzione al centro vaccinale è in media di 3 giorni.

Per individuare i punti di somministrazione, il 17 novembre 2020 è stata richiesta a ciascuna regione il numero e la denominazione dei presidi ospedalieri in cui potessero essere consegnate le dosi per ogni provincia, per poi essere somministrate. La scelta di questi punti, è stata guidata inoltre guidata da alcune linee di indirizzo come ad esempio la quantità di personale sanitario e socio-sanitario operante sul territorio che potesse raggiungere il presidio in non più di 30-60 minuti. Infine, sono stati richiesti per ogni provincia il numero e la denominazione delle residenze sanitarie assistenziali (RSA) e la quantità di ospiti e di personale al loro interno in grado di raggiungere le strutture in non più di 30-60 minuti [65].

IDENTIFICAZIONE E PRIORITIZZAZIONE DEI REQUISITI DELLA SUPPLY CHAIN

Il processo di identificazione, aggregazione e prioritizzazione di tutte le fonti di domanda (elemento P1.1) di vaccini è uno dei punti focali nella gerarchia operativa, necessaria per garantire un livello di servizio adeguato per tutta la popolazione. Questa attività strategica necessita di capacità e strumenti adeguati per una quantificazione puntuale della domanda in base all'orizzonte temporale coperto e nella fattispecie, per la domanda di vaccini in una situazione pandemica come quella vissuta, come anche suggerito dal piano guida sviluppato dall'OMS, deve essere

preventivamente clusterizzata in gruppi target a seconda delle caratteristiche e peculiarità socio-economiche, demografiche dello specifico paese.

La strategia iniziale italiana delineata attraverso il documento di aggiornamento delle categorie e dell'ordine di priorità dal titolo "Le priorità per l'attuazione della seconda fase del Piano nazionale vaccini Covid-19", elaborato l'8 febbraio 2021, dal Ministero della Salute in collaborazione con la struttura del Commissario Straordinario per l'emergenza COVID, AIFA, ISS e AGENAS ha previsto 4 fasi della campagna di vaccinazione. Nella definizione delle priorità dei gruppi nella campagna di vaccinazione si è tenuto conto delle indicazioni scientifiche, integrando nelle valutazioni di priorità la fragilità di alcune categorie di cittadini affetti da specifiche patologie valutate come particolarmente critiche e correlate al tasso di letalità associata a COVID-19.

La *fase 1* riguarda gli operatori sanitari e socio-sanitari, ospiti Rsa e over 80, quantificando una popolazione pari a 6,483 milioni e secondo le indicazioni del Ministero della Salute i vaccini indicati per la somministrazione sono stati tutti e quattro i vaccini approvati in Europa. Il vaccino Astrazeneca è stato però consigliato a soggetti over 60, salvo poi essere comunque inutilizzato a fronte degli effetti collaterali e della controversia legale con l'Ue che ne ha di fatto compromesso l'uso. Queste considerazioni valgono per le altre fasi, pertanto non verranno ripetute. L'orizzonte temporale di questa fase è coincisa indicativamente nel periodo gennaio-marzo 2021.

La *fase 2* ha riguardato sei categorie per 19,862 milioni di cittadini per un periodo approssimativo tra aprile-giugno 2020.

Il primo cluster individuato riguarda quella dei soggetti "estremamente vulnerabili" per particolari patologie, indipendentemente dall'età.

Il secondo cluster riguarda le persone tra 75 e 79 anni, mentre la categoria 3 riguarda i soggetti tra 70 e 74 anni. La seconda e la terza categoria di priorità sono state decise in funzione del criterio anagrafico, in quanto questa variabile assume un ruolo preponderante nella valutazione dei fattori di rischio di mortalità correlata al COVID-19. Infatti, in questa fascia di età il tasso di letalità di coloro che vengono a essere infettati risulta pari al 10 per cento.

La quarta categoria ha indicato una priorità per le persone under 70, con comorbidità o situazioni di compromissione immunologica che possono aumentare il rischio clinico in caso di contagio da Sars-Cov-2. Generalmente le tipologie di patologie prese in considerazione sono le medesime assunte per la categoria 1 (le persone estremamente vulnerabili), ma il livello di gravità considerato è inferiore, oltre ad essere associato ad una età anagrafica inferiore ai 70 anni.

La quinta categoria ha riguardato soggetti di età compresa tra i 60 ai 69 anni, senza particolare rischio clinico, e identicamente tale cluster è stata definita sulla base dell'età anagrafica in quanto,

pur essendo evidente una caratterizzazione simile della curva di letalità per fasce anagrafiche della popolazione, nell'autunno del 2020, nella fascia di età over 70 il tasso di letalità di coloro che sono state infettate risultava pari al 3%, mentre il tasso di letalità dei soggetti della quinta categoria che sono stati infettati risultava pari a circa 0,5 per cento.

L'ultima categoria ha riguardato le persone tra 55 e 59 anni senza rischi specifici. Per tutte le categorie è stata indicato il vaccino Pfizer e Moderna.

La *fase 3* della campagna vaccinale ha invece interessato il personale scolastico, lavoratori di servizi essenziali a rischio, carceri e luoghi di comunità. La popolazione di tale categoria ha riguardato 3,894 milioni per il periodo tra aprile e giugno 2020.

Infine la *fase 4* ha riguardato la popolazione rimanente (over 16) pari a 20,533 milioni, con le vaccinazioni incominciate all'incirca agli inizi di giugno.

La strategia del governo di distribuire i vaccini secondo questi criteri ha inoltre un fine chiaro: garantendo la priorità alla fase 1 e 2 si è cercato di smorzare la curva esponenziale del tasso di letalità conseguente all'esposizione al Covid-19, mentre con la Fase 3 e Fase 4 si è cercato di limitare la diffusione del virus.

Solo successivamente, con l'aumento della disponibilità di vaccini a livello territoriale è stato poi possibile allestire su larga scala (*walk-in*) centri vaccinali organizzati ad hoc e, in fase avanzata, accanto all'utilizzo delle unità mobili, sono stati coinvolti gli ambulatori vaccinali territoriali dei medici di medicina generale, pediatri di libera scelta, medici competenti delle aziende, mentre inizialmente nelle prime due fasi le vaccinazioni sono avvenute in centri ospedalieri individuati dalle singole regioni [66].

DEFINIZIONE E COMUNICAZIONE DEI PIANI DELLA SUPPLY CHAIN

La comunicazione del piano allestito dal governo per la distribuzione dei vaccini (elemento P1.4) è fondamentale quanto il piano stesso, perché certamente è essenziale la progettazione della catena logistica, ma è necessario anche fornire proattivamente le informazioni in modo completo, accurato e comprensibile, in modo da favorire un'adesione il più possibile partecipata della campagna vaccinale da parte della popolazione. Gli aspetti tematici sono variegati, ma tutti indispensabili per l'implementazione corretta della catena logistica e nondimeno per sensibilizzare l'opinione pubblica al vaccino.

Un primo argomento, che funge da importante premessa, riguarda le procedure di autorizzazione della Commissione europea. La logica di fornire queste informazioni è quello di assicurare sul

fatto che l'accelerazione di tali processi non apporta alcuna deroga alla sicurezza del prodotto. La comunicazione relativa alla sicurezza e all'efficacia del vaccino gioca un ruolo chiave nel conquistare la fiducia dei cittadini nella vaccinazione, che è poi l'obiettivo ultimo della campagna vaccinale. Una comunicazione efficace necessita di pianificazione e risorse soprattutto finanziarie, che devono essere impiegate preferibilmente in anticipo rispetto alla partenza delle prime vaccinazioni. Il panorama comunicativo nazionale è caratterizzato dalla presenza di una moltitudine di fonti informative (giornali, social network, televisione, etc.), da cui vengono prodotte molte informazioni e dati più o accurati, difficilmente monitorabili e potenziali fonti di allarme per la popolazione.

Insistere sull'aspetto comunicativo/informativo serve a garantire una circolazione di informazioni quanto più possibile accurate, univoche e comprensibili alle diverse fasce della popolazione con messaggi che possano rispondere ai bisogni, ai dubbi e alle eventuali perplessità della popolazione target di riferimento e che, quindi, possano sostenere la consapevolezza e un'ampia adesione alla campagna vaccinale. Nella prima fase, come visto precedentemente, hanno avuto accesso prioritario tra gli altri, gli operatori sanitari, tra i soggetti più esposti all'infezione visto che sono esecutori materiali della vaccinazione.

A tal fine, in Italia, tramite specifici programmi di formazione a distanza a cura dell'ISS, si è posta la base per informare gli operatori specializzati sulle caratteristiche dei vaccini anti-Covid, per aumentare l'adesione degli stessi nei confronti del trattamento in quanto destinatari prioritari e formarli nella comunicazione al fine di interagire con altri soggetti appartenenti ad altre categorie prioritarie, cercando di infondere in quest'ultimi la fiducia necessaria per sostenere la campagna vaccinale.

La gestione della comunicazione a livello di opinione pubblica è ancora più delicata e saranno le istituzioni centrali a formare la governance adatta per affrontare con tatto queste tematiche. Il governo italiano ha, per esempio, creato un'unità di coordinamento composta da rappresentanti del mondo medico-scientifico e da rappresentanti istituzionali, con lo scopo di sviluppare e diffondere messaggi chiave in funzione anche delle diverse fasce di età, aggiornare costantemente i media tradizionali al fine di prevenire un'informazione/comunicazione surrettizia e sviluppare strategie operative per rilevare e rispondere alla disinformazione in tempo reale (ad esempio tramite accordi con i maggiori social media) e indirizzare le richieste di contenuti informativi verso il sito del Ministero della Salute e/o un numero telefonico dedicato. Il coordinamento fra le istituzioni deve quindi garantire una spiegazione chiara su fattori rilevanti che incidono sulla percezione della vaccinazione, come i criteri di priorità di accesso, la sicurezza del vaccino, in

relazione alle diverse tipologie disponibili, il bilancio tra rischi della malattia e benefici della vaccinazione [67].

IDENTIFICAZIONE DEI REQUISITI DI PRODOTTO

Successivamente alla fase di pianificazione a livello generale, che comprende la definizione della struttura organizzativa/ governance, e alla stesura delle principali linee guida per la gestione dei vaccini sotto un profilo di comunicazione, si entra nella fase importante della valutazione delle caratteristiche del farmaco (elemento P2.1) in modo da provvedere a espletare correttamente le attività di approvvigionamento, dopo aver provveduto ad acquisire le risorse necessarie per soddisfare i requisiti di prodotto. Durante il secondo capitolo, sono stati forniti alcune indicazioni sul concetto di catena del freddo, cioè la condizione di conservazione ad una determinata temperatura a cui sono sottoposti diverse categorie merceologiche, tra cui i vaccini.

I quattro vaccini sono caratterizzati sia da catene del freddo sia da regime posologici differenti (cioè dosi e tempi di assunzione del farmaco), come sintetizzato nella Tabella 9. Occorre quindi garantire una catena del freddo sicura e un'organizzazione logistica adeguata per garantire la distribuzione delle dosi di vaccino negli ospedali e nelle strutture dedicate. Il livello di preparazione e la prontezza del paese saranno pertanto fondamentali nella manipolazione di qualsiasi tipo di vaccino, garantendo un "portafoglio" e quindi un'offerta più diversificata.

I vaccini richiedono tre tipologie di catena del freddo :

- 2 °C a 8 °C;
- 20 °C;
- 80 °C detta anche Ultra Cold Chain o UCC.

Sulla base di queste caratteristiche, il processo di distribuzione e conservazione si basa essenzialmente sui due modelli intravisti in precedenza:

- Il Modello *Cold* per le prime due tipologie.
- Il Modello *Freeze* per la terza.

Vaccino	Temperatura e modalità di conservazione (°C)	Modalità somministrazione
Astrazeneca	In frigorifero a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C; non va congelato.	Due iniezioni, solitamente nel muscolo della parte superiore del braccio (regione deltoidea), a distanza di almeno 4-12 settimane l'una dall'altra per soggetti over 60.
Moderna	In congelatore a una temperatura compresa tra -25°C e -15°C, è stabile tra +2°C e +8°C per 30 giorni se in confezione integra.	Due iniezioni, solitamente nel muscolo della parte superiore del braccio (regione deltoidea), a distanza di almeno 28 giorni l'una dall'altra. Possibile prolungare seconda dose fino 42 giorni dalla prima. Il vaccino Moderna può essere utilizzato per completare un ciclo vaccinale misto, nei soggetti di età inferiore ai 60 anni che abbiano già effettuato una prima dose di vaccino Astrazeneca a distanza di 8-12 settimane dalla somministrazione di questo vaccino.
Pfizer	In congelatore a una temperatura compresa tra -90°C e -60°C, nella confezione originale. Durante il periodo di validità di 6 mesi, i flaconcini chiusi possono essere conservati e trasportati a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C per un unico periodo di tempo della durata massima di 2 settimane, e possono essere nuovamente riportati a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C. Il flaconcino chiuso (non perforato) e scongelato può essere conservato per 1 mese a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.	Due iniezioni, solitamente nel muscolo della parte superiore del braccio (regione deltoidea), a distanza di almeno 21 giorni l'una dall'altra. Possibile prolungare seconda dose, comunque non oltre 42 giorni dalla prima. Il vaccino Comirnaty può essere utilizzato per completare un ciclo vaccinale misto, nei soggetti di età inferiore ai 60 anni che abbiano già effettuato una prima dose di vaccino Astrazeneca, a distanza di 8-12 settimane dalla somministrazione di questo vaccino.
Janssen	In congelatore a una temperatura compresa tra -25°C e -15°C. Può essere tenuto in frigorifero per circa tre mesi a una temperatura stabile tra +2°C e +8°C.	Una iniezione, solitamente nel muscolo della parte superiore del braccio (regione deltoidea) per soggetti over 60.

Tabella 9: Tabella comparativa dei vaccini approvati in Italia [21]

A differenza della maggior parte dei vaccini che prevedono la somministrazione di parti inattivate di virus, quelli sviluppati da Pfizer, che si sono rivelate quelli più efficaci e sicuri, ma

anche quelle più complessi da gestire, si basano su un modello freeze. Essa si basa sulla tecnologia mRNA, che codifica la proteina virale spike di SARS-CoV-2, incapsulata nei liposomi (nanoparticelle di grasso) grazie ai quali la proteggono dalla degradazione, permettendo di entrare nelle cellule umane. L'mRNA, tuttavia, si degrada con estrema facilità, per questo la conservazione a temperature a basse temperature è fondamentale, perché questo rallenta il più possibile le reazioni chimiche interne e evita sprechi di dosi preziose. È anche vero che il vaccino Moderna, sfrutta la stessa piattaforma, ma non essendo pubblica la formulazione originale dei vaccini, si può solo ipotizzare che i diversi requisiti di conservazione derivino da diverse combinazioni chimiche nella fabbricazione [68].

IDENTIFICAZIONE DELLE RISORSE DISPONIBILI E BILANCIAMENTO TRA REQUISITI E RISORSE

Una volta eseguita l'analisi dei requisiti di prodotto si pianifica e si identificano le risorse (elemento P2.2), un'attività focale poiché permette di aggiungere valore alla catena di approvvigionamento dei vaccini anti-Covid, garantendo il soddisfacimento della domanda.

Un primo aspetto prioritario che è da considerare è la quantificazione della capacità netta della catena del freddo in base ad una stima della dimensione massima degli ordini in arrivo dei lotti di vaccino provenienti dagli stabilimenti farmaceutici e il periodo di giacenza media nell'hub. Avendo a disposizione il volume contenuto per ogni dose di vaccino, il numero di dosi contenuti per vassoio e il numero di vassoi per ogni box isolato utilizzato per trasportare i vaccini è possibile determinare la

capacità netta necessaria per lo stoccaggio dei vaccini.

Per quanto riguarda i quattro vaccini, il governo italiano (e tutti gli altri naturalmente), hanno avuto a disposizione i seguenti dati:

Vaccino →	Pfizer	Moderna	Astrazeneca	Janssen
Volume ↓				
Per vassoio	Contiene 195 fiale = 1170 dosi. Dimensione 22,9x22,9x4 cm = 1.79 cm ³ /dose.	Contiene 10 fiale multi-dose = 120 dosi. Ogni dose contiene 4,63 cm ³ /dose.	Contiene 500 dosi (approssimato). Dimensione = 18.5 x 9.5 x 6 cm = 2.10 1.79 cm ³ /dose.	Contiene 10 fiale multi-dose = 50 dosi. Ogni dose contiene circa 5 cm ³ /dose.
Per box	Contiene 5 vassoi con un totale di 975 fiale (5850dosi). Dimensione esterna 40x40x56 cm = 15,31 cm ³ /dose.	Contiene 12 vassoi con un totale di 120 fiale (1200 dosi). Un pallet di spedizione può includere fino a 192 scatole. Dimensione esterna = 13.97x5.59x6,35 cm = 4,96 31 cm ³ /dose	Contiene 6 vassoi con un totale di 3000 dosi. Dimensione esterna 31x19 x13,3 cm = 2,61 cm ³ /dose.	Non disponibile

Tabella 10: Volume (in cm³/dose) del vassoio e box per vaccino [69]

L'analisi di questo set di dati (escluso Pfizer) serve per la pianificazione delle risorse necessarie per l'approvvigionamento gestito dall'hub di Pratica di Mare ed in particolare per:

- Supportare il processo decisionale nella scelta della quantità e combinazione di vaccini da richiedere sulla base della capacità disponibile.
- Determinare una capacità di stoccaggio sufficiente e identificare le modifiche necessarie per la progettazione della catena di approvvigionamento, cercando di soddisfare i vincoli di capacità.
- Procurarsi ulteriore capacità di stocaggio: questa opzione permette di aumentare la flessibilità e la robustezza della catena di approvvigionamento nel lungo termine. Tuttavia questa alternativa richiede oltre a costi aggiuntivi anche un tempo di consegna che potrebbe durare mesi per l'acquisto e l'installazione delle apparecchiature.
- Coinvolgere efficacemente il settore privato per immagazzinare e distribuire i prodotti.

Per quest'ultima opzione è fondamentale determinare quali vaccini affidare l'immagazzinamento e/o gestione della distribuzione temporanea dei prodotti a organizzazioni terze. Per l'Italia questa alternativa non è stata contemplata, vista la disponibilità sufficiente di risorse infrastrutturali e l'ottima pianificazione organizzativa della Difesa, ma può essere un'alternativa da percorrere per i paesi con carenze di risorse e capacità organizzativa.

Le criticità, infatti, sono relative soprattutto alla possibilità di aumentare la capacità di stoccaggio per la terza tipologia di catena del freddo, che possono riguardare i tempi potenzialmente lunghi per l'installazione di ultracongelatori (indicati anche come *ultra low temperature* o semplicemente *ULT*) costosi, voluminosi ed energivori; le difficoltà possono emergere anche nell'allestimento dei siti per l'installazione a causa della mancanza di accesso all'elettricità, spazio sufficiente o semplicemente perché i costi finanziari sono superiori a benefici e vi è una mancanza di utilità a lungo termine per l'immagazzinamento (ad esempio, per la riorganizzazione post-COVID-19), preferendo quindi optare per vaccini con una catena del freddo meno rigida. Alcuni laboratori nazionali di riferimento per le malattie prevenibili da vaccino possono essere dotate di attrezzature per la catena UCC, ma devono essere fatte importanti valutazioni nel ripiegare queste risorse per la conservazione dei vaccini anti-Covid a causa del rischio di contaminazione.

I Paesi più poveri del mondo presentano effettivamente questo problema all'interno dei loro sistemi di immunizzazione e solo l'esperienza pregressa nella progettazione della catena logistica per le campagne di vaccinazione in risposta alle più recenti pandemie come quella causata dall'Ebola e il supporto tecnico delle organizzazioni esperte nelle politiche di immunizzazione come GAVI Alliance, possono contribuire a modellare la risposta operativa, sostenendo gli sforzi dei paesi perlopiù poveri per rafforzare le loro catene di approvvigionamento, garantendo un adeguato supporto tecnico, interfacciandosi con il settore privato e i produttori di apparecchiature e strumenti per lo stoccaggio e/o trasporto dei vaccini, facilitando l'allineamento del lavoro e degli investimenti spesi per la progettazione della catena logistica.

Le difficoltà oggettive di gestione del modello freeze, hanno portato le società produttrici Pfizer-BioNTech e molti paesi, tra cui quelli europei (quindi anche l'Italia), a non duplicare i momenti di stoccaggio, pertanto i vaccini Pfizer non vengono stoccati in unico punto di raccolta nazionale (Pratica di Mare per l'Italia), ma dallo stabilimento di produzione vengono spediti direttamente nelle varie ASL/farmacie regionali, e saranno le singole regioni ad occuparsi dell'acquisto di ultracongelatori.

Questo implica che solo il modello cold per la gestione degli altri vaccini coinvolge l'hub nazionale. Nella maggior parte dei paesi, le attrezzature della catena del freddo disponibili per la

conservazione dei vaccini sono relative alla prima tipologia, così come la conservazione della temperatura a -20 °C, che è disponibile per molte strutture che conservano ad esempio il vaccino antipolio orale e il vaccino liofilizzato per periodi relativamente lunghi. Pertanto su questo versante non si sono riscontrati gravi impedimenti, dal momento che per la conservazione a questi livelli di temperatura sono sufficienti anche frigoriferi domestici o al massimo dei congelatori per la seconda tipologia di catena del freddo.

Alle unità di stoccaggio devono essere poi integrati degli strumenti molto importanti:

- Potenti ventilatori che favoriscano la circolazione dell'aria promuovendo un recupero uniforme e veloce della temperatura quando esce dal range consigliato.
- Microprocessori come i *data logger* (Figura 26) per il controllo della temperatura basati su sensori digitali come i *rilevatori di temperatura a resistenza* (o *RTD*, dall'inglese *resistance temperature detector*). Questi data logger garantiscono informazioni molto accurate sulla temperatura delle unità di stoccaggio, in particolare i dettagli su tutte le temperature registrate a determinati intervalli prestabiliti e quanto tempo un'unità di stoccaggio ha funzionato al di fuori dell'intervallo di temperatura consigliato o in altri termini se è stata soggetta ad escursione termica. La tecnologia, infatti, si basa sull'utilizzo di una sonda di temperatura, che è il modo più accurato per misurare le temperature effettive del vaccino. Le temperature misurate da una sonda corrispondono alle temperature del vaccino, a differenza del semplice termometro, che mostra solo le temperature in un dato istante e che tendono a riflettere solo la temperatura dell'aria. I dati di temperatura da un data logger possono essere scaricati su un computer utilizzando un software speciale o recuperati da un sito web e tramite quest'ultimi può essere impostata la frequenza delle letture della temperatura.



Figura 26: Data logger collegato al freezer [69]

La struttura centrale deve poi essere organizzata in modo efficiente e deve prevedere tutte le aree necessarie per lo stoccaggio dei vaccini e altro materiale, quali DPI e prodotti ausiliari per la

vaccinazione, l'imballaggio, la ricezione, la spedizione, e eventuali uffici/spazi ausiliari necessari per l'espletamento delle pratiche burocratiche .

Identificati i requisiti per l'approvvigionamento dei vaccini e le risorse necessarie, si procederà allo sviluppo di un piano per impiegare le risorse per soddisfare i requisiti richiesti (elemento P2.3) [69]-[70].

PIANIFICAZIONE DELL'APPROVVIGIONAMENTO

L'ultima fase di pianificazione di approvvigionamento comprende i programmi per la ricezione, gestione delle giacenze e allocazione dei vaccini nei nodi a valle per soddisfarne la domanda (elemento P2.4). Bisogna distinguere però la pianificazione prima dell'inizio della campagna vaccinale e la fase vera e propria di pianificazione operativa, effettuata su intervalli di tempo regolari, una volta cominciate le spedizioni dei vaccini nel centro nazionale. Sempre in questa fase è essenziale programmare tutte le procedure che permetteranno di gestire uniformemente nelle varie regioni del paese la ricezione dei DPI e dei prodotti ausiliari usati per la vaccinazione.

Quindi nella pianificazione iniziale, stando anche alle linee guida pubblicate dall'OMS e dal CDC americano, potrebbe essere utile, al fine di migliorare il processo di ricezione , monitoraggio durante lo stoccaggio e pianificazione dell'allocazione dei vaccini:

- Stabilire una struttura organizzativa allocando le diverse responsabilità nella gestione dei vaccini e di altre forniture.
- Formare il personale sullo stoccaggio, l'imballaggio e la spedizione dei vaccini.
- Preparare un sistema informatizzato per la lettura dei codici a barre.
- Stabilire procedure per leggere i codici QR per monitorare le potenziali date di scadenza in tempo reale e le informazioni sui box contenenti i vaccini.
- Aggiornare le procedure di monitoraggio della temperatura nel caso mancassero momentaneamente device per il monitoraggio delle fiale dei vaccini.
- Realizzare le procedure per segnalare le eventuali escursioni termiche.
- Conservare le copie firmate dei contratti e assicurarsi che siano validi al momento della consegna.
- Pianificare per ridurre al minimo le operazioni di reimballaggio.

Durante la campagna vaccinale, invece, è consigliabile in fase di preparazione:

- Valutare delle celle frigorifere per garantire un corretto range di temperatura valutare la corretta funzionalità le celle frigorifere a disposizione e provvedere a manutenzioni preventive prima della consegna dei vaccini per assicurare che tutte le attrezzature siano in buone condizioni per la conservazione ed evitare ulteriori costi rivaccinazione dei pazienti e perdita potenziale della fiducia del paziente.
- Valutare il sistema di sicurezza per prevenire perdite e garantire l'alimentazione elettrica in caso di interruzione [69].

3.4.2 APPROVVIGIONAMENTO

In questa fase (elemento S1) si considerano i principali processi operativi standard (o SOP) e le disposizioni per la ricezione, lo stoccaggio, la procedura per le allocazioni nei vari centri regionali dei vaccini (ad esclusione di Pfizer), dei DPI e dei prodotti ausiliari. Scomponendo la fase nelle quattro sotto-fasi/componenti standard S1.1, S1.2, S1.3, e S1.4 e sviluppando per ciascuno di questi il flusso operativo, si ottiene il diagramma in Figura 27:

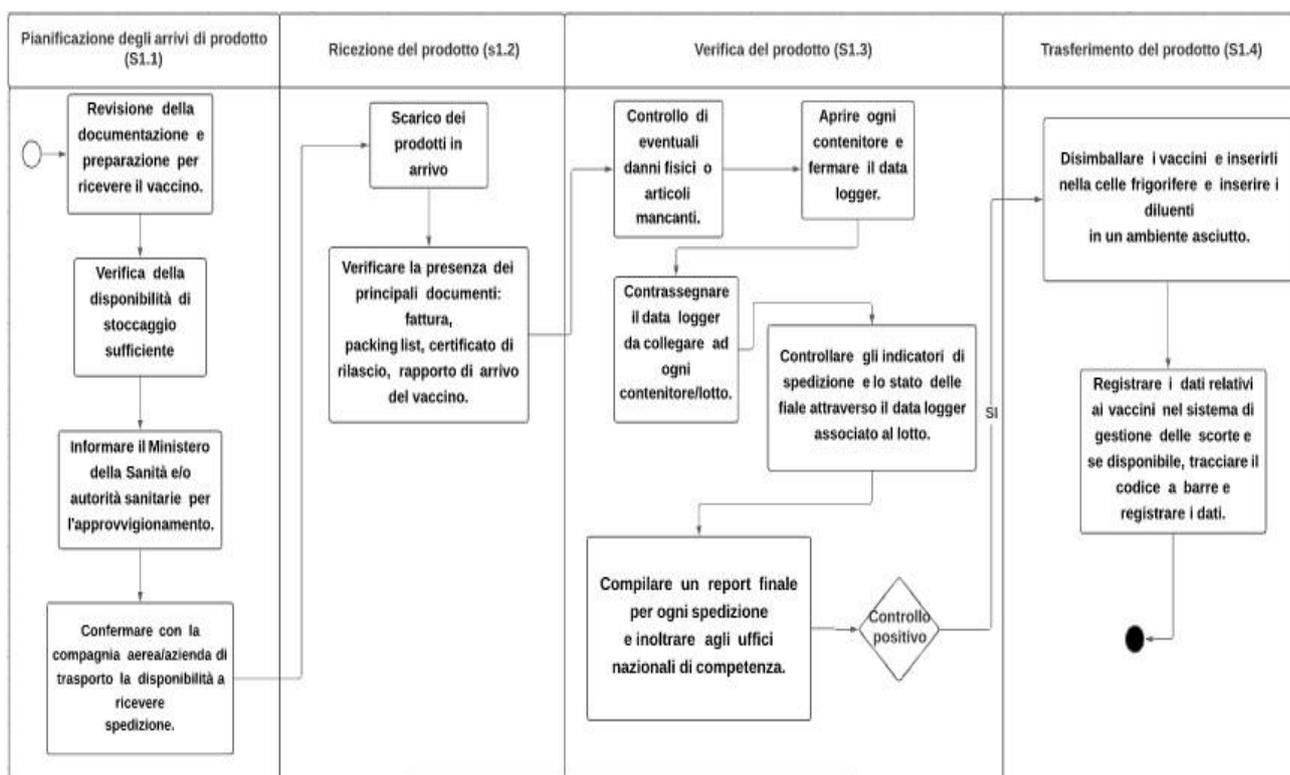


Figura 27: Processo di approvvigionamento

Nei prossimi paragrafi saranno descritte le diverse sotto-fasi.

PIANIFICAZIONE DEGLI ARRIVI E RICEZIONE DEL PRODOTTO

La fase di approvvigionamento deve essere coadiuvata da una programmazione per la gestione e l'esecuzione delle pratiche burocratiche per le singole consegne dei vaccini o di altri prodotti sanitari a fronte di un contratto o ordine di acquisto. I requisiti per i rilasci dei prodotti sono determinati in base al piano di approvvigionamento specifici dei singoli paesi.

La fase di pianificazione inizia generalmente una volta che sono stati caricati i pallet contenenti i prodotti farmaceutici nell'aeromobile (o i container nel caso della nave) con destinazione il paese di arrivo. Generalmente prima della partenza, viene inviato *pre-alert*, un modulo che viene inviato dall'ufficio di spedizione del centro di finitura delle case farmaceutiche all'ufficio di destinazione prima dell'arrivo della merce al sito di destinazione o allo spedizioniere doganale di destinazione, in modo che gli addetti possano prepararsi in anticipo per lo sdoganamento e la consegna.

Un *pre-alert* può presentare differenti informazioni, utili sia per l'importatore sia per gli operatori di destinazione. Per lo spedizioniere, viene utilizzato principalmente come principale attestato delle merci caricate quando si trova all'ingresso dello stato destinazione, per lo spedizioniere doganale e per gli operatori dell'hub centrale, viene utilizzato come documento per preparare lo sdoganamento e in alcuni paesi viene persino utilizzato per comunicare anticipatamente l'arrivo delle spedizioni prima dell'effettivo arrivo.

Dopo aver informato il Ministero della Salute e altri uffici di competenza dell'approvvigionamento avvenuto e confermata la disponibilità a ricevere la spedizione alla compagnia aerea, si procede con lo scarico delle merci in un'apposita area dedicata e contemporaneamente si verificano i principali documenti di spedizione: *pre-alert*, fattura, certificato di rilascio, *packing list*. Quest'ultimo, conosciuto anche come la bolla di accompagnamento, non è un documento ufficiale, e in Italia non è richiesto e non è obbligatorio per legge, ma lo diventa per le spedizioni extra europee.

Nella lista viene indicato tutto quanto inerente ai colli: il numero dei colli, le dimensioni di ogni collo, tutte le informazioni utili alla spedizione, il peso al netto e al lordo di ogni collo. La *packing list* deve contenere tutte le informazioni necessarie per permettere a chi dovesse fare dei controlli, di riconoscere esternamente ogni collo e la merce che ogni collo contiene [69],[71].

VERIFICA DEL PRODOTTO

La fase di verifica dei prodotti (elemento S1.2) prevede l'insieme delle attività di controllo e ispezione del prodotto servono a determinare la conformità del prodotto rispetto a requisiti e criteri specifici, sia in termini di corrispondenza rispetto all'ordine previsto, verificando la presenza di eventuali prodotti mancanti, sia in termini di qualità del prodotto, verificando che durante il trasporto non si siano manifestate escursioni termiche, responsabili della modifica della consistenza chimica del farmaco e della conseguente riduzione di efficacia.

Una volta ricevuta la spedizione dei vaccini e analizzata la documentistica relativa, si esaminano i contenitori spediti alla ricerca di segni di danno fisico, poi si procede ad un accurato disimballaggio di tutti i contenitori ricevuti, anche perché inserire direttamente i contenitori nei congelatori senza disimballarli garantirebbe una conservazione del vaccino ad una temperatura troppo bassa rispetto a quanto prescritto. Attraverso un sistema di lettura QR code, il cui funzionamento pratico sarà analizzato in un capitolo successivo, è possibile identificare i lotti in arrivo, verificare la conformità dell'ordine, assicurarsi di non aver ricevuto alcuno scaduto prodotto in scadenza e inserire le informazioni nel sistema gestionale dello Stato.

Una volta proceduto con questa operazione, si passa ad un'altra fase delicata che è la verifica dello stato termico dei box contenenti i vaccini. Secondo le linee guida dell'OMS sulla spedizione dei vaccini, è consigliato inserire i dispositivi di monitoraggio della temperatura per ogni singolo box spedito, quindi una volta aperti, per appurare la condizione qualitativa del prodotto è necessario rimuovere i data logger all'interno, progettato per monitorare l'esposizione della temperatura dei vaccini (ma anche di altri prodotti soggetti a deperimento durante il trasporto) e interrompere la registrazione. L'operatore ferma quindi la registrazione e attraverso il collegamento del data logger ad un PC, stila un report completo contenente i dettagli relativi all'andamento della temperatura durante la spedizione. I dispositivi utilizzati integrano tipicamente un sistema che registra degli allarmi a cui sono associati dettagliate informazioni, in particolare il tempo trascorso oltre la soglia di allarme registrata e le temperature massime/minime lette.

Le informazioni mostrate sul display permetteranno all'operatore di prendere la decisione se notificare o meno alla casa produttrice il problema rilevato. Generalmente, saranno i produttori ad analizzare le informazioni sull'entità dell'escursione e la quantità totale di tempo in cui le temperature sono rimaste oltre il range, per determinare l'accettazione o il rifiuto definitivo dei lotti di vaccino segnalati.

Qualora si verificassero problemi di alimentazione dell'unità di stoccaggio, bisogna comunque registrare la temperatura ambiente (se possibile) e la temperatura all'interno dell'unità, le temperature minime e massime raggiunte all'interno dell'unità durante l'interruzione e utilizzare i piani di emergenza e SOP per uno stoccaggio alternativo.

Compilati i documenti di accettazione dei prodotti arrivati e qualora non si riscontrassero problemi di conformità, la merce viene stoccata negli appositi congelatori/freezer [69]-[70].

STOCCAGGIO DEL PRODOTTO

Una volta verificata la conformità della merce, si procede allo stoccaggio (elemento S1.4) in attesa della preparazione della spedizione. Dopo aver disimballato i contenitori, i vaccini devono essere conservati nella loro confezione originale nei frigoriferi/congelatori alla temperatura prescritta. La stessa cosa vale per le siringhe e altri prodotti ausiliari, che devono essere sempre conservati nella loro confezione originale.

Per ridurre la probabilità che si manifestino escursioni termiche e problemi legate alla conservazione, stando alle linee guida pubblicate dall'OMS e dal CDC può essere utile:

- Evitare di conservare vaccini in qualsiasi parte del frigorifero che potrebbe non fornire temperature stabili o flussi d'aria sufficiente, in quanto l'instabilità in queste aree può esporre i vaccini a una conservazione inappropriata.
- Conservare oggetti diversi dai vaccini, all'interno dei contenitori.
- Il congelatore può essere utilizzato per la conservazione non vaccinale e medica, a condizione che l'utilizzo non comprometta l'intervallo di temperatura all'interno del frigorifero in cui è conservato il vaccino. Se altri prodotti devono essere conservati nella stessa unità di conservazione dei vaccini, devono però essere chiaramente contrassegnati, ma conservati comunque in contenitori o separati dai vaccini.
- Per velocizzare la procedura di prelievo è consigliato etichettare gli scaffali e i contenitori per identificare chiaramente dove è conservato ogni tipo di vaccino.

Una volta stoccati i prodotti, deve essere sempre garantito il monitoraggio termico dei frigoriferi. Il monitoraggio delle attrezzature e delle temperature per la conservazione dei vaccini necessita pertanto di una sistematica raccolta e analisi dei dati, per garantire la sicurezza della catena logistica.

Qualora si riscontrassero anomalie, il responsabile del monitoraggio deve segnalare il problema e documentare alcune informazioni principali, utili per la valutazione di accettazione:

- Data e ora dell'escursione termica.
- Temperatura dell'unità di stoccaggio e temperatura ambiente, se disponibile.
- Il periodo di tempo in cui il vaccino potrebbe essere stato influenzato, sfruttando il data logger.
- Nome della persona che compila il rapporto e descrizione dell'evento.
- Descrizione generale dell'accaduto.
- Inventario dei vaccini interessati all'anomalia.
- Elenco degli articoli nell'unità diversi dai vaccini.
- Eventuali problemi con l'unità di stoccaggio prima dell'anomalia.
- Altre informazioni rilevanti.

Oltre alle informazioni rubricate precedentemente, la documentazione della criticità può includere una descrizione dell'azione intrapresa per ristabilire la normalità di conservazione e le azioni di prevenzione svolte in passato. Implementare delle SOP per il monitoraggio permettono di identificare le escursioni termiche e agire prontamente per evitare l'inutilizzo dei vaccini. Le risposte a questi eventi ovviamente dipendono dalle disposizioni specifiche che si stabiliscono nelle strutture centrali dei singoli paesi, ma è comune a tutti il contattare tempestivamente la casa farmaceutica per ottenere ulteriori indicazioni sull'opportunità di utilizzare o meno i vaccini.

Infine, occorre implementare una politica di gestione dell'inventario dei vaccini appropriata supportata da un sistema informativo ad hoc, curando gli aspetti relativi all'ordinazione dei vaccini e alla rotazione delle scorte, contabilizzando e tracciando ogni dose di vaccino stoccato, la data di consegna dei lotti e la data di scadenza per ogni lotto e aggiornando l'inventario complessivo quando si effettuano le spedizioni e si ricevono gli arrivi dei nuovi prodotti. Queste informazioni permettono di determinare le esigenze della struttura e pianificare l'ordinazione in modo da poter minimizzare gli sprechi e ridurre la necessità di trasferimento e trasporto di vaccini e assicurarsi di avere costantemente una scorta sufficiente per soddisfare il fabbisogno delle regioni. Inoltre, conservare un quantitativo maggiore delle necessità dichiarate dai nodi a valle aumenta il rischio di spreco dei vaccini dal momento che sono comunque caratterizzati da una data di scadenza oltre ad avere maggiore possibilità di essere soggetti per esempio a guasti meccanici delle unità di stoccaggio e quindi essere scartati. Lo stock di vaccini e l'indice di rotazione del "magazzino" della struttura deve essere pertanto monitorato, controllando regolarmente eventuali dosi scadute,

che devono essere rimossi immediatamente per evitare di essere spediti ai centri vaccinali ed essere somministrati.

Dalle proprietà evidenziate si deduce che per quanto concerne l'organizzazione ed il metodo di transito delle dosi di vaccino l'ideale sarebbe applicare il cosiddetto *FIFO*, cioè *First In First Out*, ossia "primo ad entrare, primo ad uscire". Il metodo FIFO è quindi la modalità di immagazzinamento di merci in cui il primo prodotto introdotto è il primo ad uscire. La logica dell'utilizzoi è perfettamente coerente in quanto i vaccini arrivati nell'hub nazionale dovranno essere i primi ad essere inviati e somministrati, per evitarne la scadenza; per tale ragione è noto anche con il nome di *FEFO* (*First Ended(o expired), First out*) [69],[70], [72].

IDENTIFICAZIONE DELLA CONDIZIONE DI DIFETTO DEL PRODOTTO

In questo paragrafo vengono descritte le operazioni di individuazione del difetto (elemento R1.1) e di richiesta di autorizzazione per la restituzione (elemento R1.3).

Quando i vaccini arrivano nell'hub, come detto in precedenza, sono oggetti di controlli inizialmente generali sulle condizioni dei contenitori. Qualora si riscontrassero dei danneggiamenti è sconsigliato disimballare il contenitore fino ad una soluzione definitiva o all'adozione di una decisione provvisoria.

Più articolata, invece, la fase di richiamo dei vaccini una volta disimballati i contenitori. Una possibile procedura di restituzione del prodotto dovrebbe essere gestita , innanzitutto, da una figura specializzata, la quale avvisa l'autorità nazionale di regolamentazione dei farmaci (AIFA, nel caso italiano) e il produttore originale della ricezione di prodotti sospetti di essere difettosi o contraffatti. Inoltre è utile raccogliere informazioni per le indagini, ad esempio foto e consultare la documentazione a disposizione per supportare il processo di individuazione del problema. Successivamente gli articoli richiamati dovranno essere etichettati come prodotti "richiamati" e conservati alla temperatura prescritta fino a quando non sia stata presa una decisione a riguardo da parte dell'autorità nazionale di regolamentazione dei farmaci. Tuttavia, durante lo stoccaggio, i prodotti richiamati dovranno essere separati dagli altri prodotti "conformi" per evitare di essere spediti accidentalmente nei nodi a valle. Eventuali progressi/cambiamenti sulla condizione dei vaccini legati a qualsiasi motivo devono essere registrati e inseriti in un rapporto.

Se viene meno la condizione di sicurezza ed efficacia del vaccino, sia le case produttrici che i paesi destinatari si coordineranno per il processo di ritiro. Se, invece, viene appurata la condizione

di contraffazione del vaccino, potrebbe essere presa una decisione formale sul suo smaltimento, fermo restando che le specifiche disposizioni sono in capo al singolo paese. [69]-[70].

3.4.3 SPEDIZIONE

In questa fase (elemento P4) considereremo i principali aspetti di pianificazione delle spedizioni, in particolare l'identificazione dei requisiti di spedizione (elemento P4.1), identificazione delle risorse di spedizione (elemento P4.2), il bilanciamento fra i requisiti e le risorse (elemento P4.3), e la generazione dei piani di spedizione (elemento P4.4) .

IDENTIFICAZIONE DEI REQUISITI DI SPEDIZIONE

A causa delle dei differenti requisiti di temperatura di conservazione dei diversi vaccini anti-Covid, i paesi, compresa l'Italia, hanno dovuto raccogliere informazioni e dati sulla capacità disponibile della catena del freddo anche nella fase di trasporto, valutando un aumento della capacità, mediante lo sforzo del settore pubblico e privato. Le attività in questione (elemento P4.1), prevedono inoltre la definizione di protocolli di gestione per garantire la qualità e l'integrità dei vaccini e dei prodotti lungo tutta la catena di fornitura e il monitoraggio di tali attività fino all'ultimo miglio della distribuzione, in linea con il piano di vaccinazione.

Per soddisfare l'alta domanda di vaccini e considerati i limiti nella consegna da parte delle case farmaceutiche, è consigliato suddividere le spedizioni in più consegne e aumentare la frequenza di distribuzione. Questa strategia permetterebbe di allentare la pressione sulle strutture di stoccaggio dei vaccini, in particolare a livello nazionale, specialmente se i nodi successivi della catena di approvvigionamento non hanno una capacità di stoccaggio sufficiente. Una pianificazione di questo tipo comporta un aumento dei costi operativi e deve essere di conseguenza pianificato, ma può essere un requisito essenziale per rispondere efficacemente al problema della distribuzione unita ad una attenta targetizzazione delle fasce da vaccinare [70].

IDENTIFICAZIONE DELLE RISORSE DI SPEDIZIONE E BILANCIAMENTO TRA REQUISITI E RISORSE

Una volta eseguita l'analisi dei requisiti della spedizione si pianifica e si identificano le risorse (elemento P4.2) che aggiungono valore alla catena di approvvigionamento dei vaccini anti-Covid,

garantendo il soddisfacimento della domanda. Le linee guida individuate, si concentrano innanzitutto su alcune azioni fondamentali da eseguire prima della campagna vaccinale, tra questi:

- Mappare i magazzini delle farmacie ospedaliere distribuite sul territorio nazionale in modo da pianificare adeguatamente, al momento della preparazione delle spedizioni, le risorse necessarie da spedire sulla base ad esempio delle distanze dei siti.
- Scegliere l'ubicazione della fornitura di carburante e localizzare siti dove concentrare equipe di supporto per eventuali riparazioni a guasti durante il trasporto.
- Organizzare simulazioni delle operazioni di trasporto e approvvigionamento del carburante.
- Pianificare le operazioni di riconfezionamento necessarie quando si effettueranno le spedizioni dei vaccini.
- Definire approssimativamente le dimensioni delle spedizioni in base al fabbisogno del sito di destinazione, che dipendono dal numero della popolazione regionale.
- Quantificare i cosiddetti *materiali a cambiamento di fase (PCM, Phase-Change Material)*, cioè materiali che permettono di accumulare notevoli quantità di calore mantenendo una temperatura costante.. Esempi di PCM sono pacchetti di acqua refrigerata (Figura 28) o pacchi congelati (Figura 29) da utilizzare per le spedizioni, valutando la capacità di rifornimento delle strutture pubbliche.
- Quantificare il numero di veicoli per il trasporto dei vaccini (Figura 30) in tutte le regioni con differenti capacità di carico (incarico preciso del Ministero della Difesa, per quanto riguarda l'Italia) e l'ubicazione dei siti di rifornimento e riparazione nei vari percorsi prestabiliti.
- Pianificare le forniture di un numero sufficiente di frigoriferi portatili (Figura 31) di diverse dimensioni, altrimenti un numero sufficiente di contenitori (Figura 32) di diverse dimensioni da utilizzare per le spedizioni sia dei vaccini sia dei prodotti diversi dai vaccini in base alle esigenze delle popolazioni locali.
- Quantificare i data logger necessari per il monitoraggio della temperatura durante il trasporto.
- Preparare gli operatori nella distribuzione dei vaccini all'interno del paese.

I vaccini dovrebbero essere trasportati rispettando una conservazione da 2-8 °C, pertanto l'opzione migliore è quella di utilizzare veicoli refrigerati, ma secondo altri standard forniti dall'OMS possono essere utilizzati comunque dei contenitori o refrigeratori adatti per qualità e sicurezza.



Figura 28 Pacco congelato [73]
refrigerante[73]



Figura 29: Pacchetti di acqua



Figura 30: Veicolo refrigerato [73]
[73]



Figura 31: Frigorifero portatile



Figura 32: Contenitore refrigerato [73]

Identificati i requisiti per la spedizione dei vaccini e le risorse necessarie, si procederà allo sviluppo di un piano per impiegare le risorse per soddisfare i requisiti richiesti (elemento P4.3) [69]-[70].

GENERAZIONE DEI PIANI DI SPEDIZIONE

Nell'ultima fase di pianificazione della spedizione (elemento P4.4) è importante determinare come trasportare i vaccini e i prodotti ausiliari ai siti di distribuzione predeterminati e quindi classificarli per tipologia di percorso e mezzi di trasporto necessari.

Inoltre, vista la distanza consistente tra l'hub nazionale e gli hub regionali, può essere necessario determinare le rotte ad alto rischio per motivi morfologici o di sicurezza al fine di individuare risorse che garantiscano la protezione di personale e prodotti. Infine, bisognerà determinare il numero di mezzi di trasporto per le spedizioni e gli operatori di trasporto (ad esempio autisti) deputati alla spedizione, il cui ordine può essere modificato una settimana prima di ogni invio sulla base delle esigenze comunicate dagli enti territoriali al Commissario ant-Covid. La periodicità delle consegne è tipicamente settimanale [64], [69], [70].

SPEDIZIONE E TRASPORTO

La pianificazione e la preparazione dei trasporti (elemento D1.5) comprende l'applicazione di protocolli e SOP sul riconfezionamento e conservazione dei vaccini durante il trasporto e gestione di eventi di emergenza. La prima cosa da eseguire è il riconfezionamento, evitando l'uso di contenitori non isolati per conservare o trasportare il vaccino.

Prima di procedere definitivamente con la spedizione e cominciare le opzioni di riconfezionamento è necessario ricevere una conferma formale da parte delle ASL che dichiarino la disponibilità ad accettare i vaccini per in procinto di consegna. Una volta ricevuto il via, i vaccini mantenuti entro la temperatura di conservazione raccomandata e altri materiali ausiliari, vengono prelevati dai frigoriferi/congelatori e confezionati all'interno di contenitori termici e sufficientemente grandi da contenerli. Occorre poi sempre garantire un inventario sufficiente di contenitori appropriati per la spedizione da utilizzare in caso di emergenza ed esaminare le superfici esterne dei contenitori, assicurandosi che siano intatte, resistenti, durevoli, pulite e con coperchi ben aderenti, per garantire alti gli standard di qualità e sicurezza e sostituirli se necessario. Sarà poi necessario inserire i dispositivi di controllo della temperatura data logger o in ogni contenitore da spedire in modo che i magazzini farmaceutici riceventi possano verificare eventuali escursione termiche e prendere le adeguate contromisure.

Quando si trasportano vaccini, la cui conservazione avviene a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, per mantenere la temperatura richiesta, i pacchetti di acqua refrigerante devono essere

mantenuti ad una temperatura ambiente per 1–2 ore o fino a quando i bordi non si sono scongelati. Per i vaccini che richiedono una conservazione a -20 °C come Moderna e Janssen, per la conservazione durante il trasporto, sono richiesti pacchi congelati, che dovranno essere conservati nei congelatori per almeno 24 ore ed essere completamente congelati prima dell'uso.

Prima della consegna o della spedizione della merce con l'indicazione degli elementi principali dell'operazione devono essere registrati il tipo di vaccino, i numeri di lotto, i nomi delle marche, la quantità, la data, il tempo di consegna o di arrivo su un documento di trasporto, che sostituisce la meglio nota bolla di accompagnamento, che viene emesso per formalizzare il trasferimento di un materiale da cedente a cessionario attraverso il trasporto dello stesso.

Durante la fase di trasporto (elemento S1.12) occorre una gestione delle spedizioni (elemento S1.6) che cerchi di rispettare gli indirizzi previsti dall'OMS, in particolare è essenziale:

- Rilevare i problemi di sicurezza, analizzare le condizioni climatiche e stradali che potrebbero influenzare i tempi di consegna e prendere eventuali contromisure,
- Assicurarsi sempre la disponibilità di carburante.
- Collaborare con le forze dell'ordine per garantire la sicurezza.
- Posizionare i contenitori dei vaccini in aree il meno possibili esposte alla luce solare diretta.
- Seguire le SOP stabilite in casi di emergenza.

Naturalmente la temperatura del vaccino dovrà essere monitorata prima, durante ed il ricevimento della consegna, anche se è consigliato di evitare di aprire frequentemente i contenitori di trasporto per controllare la temperatura, a causa della forte sensibilità al calore dei vaccini.

All'arrivo occorre infine assicurarsi che i magazzini farmaceutici delle ASL e/o i responsabili della spedizione segnalino prontamente l'arrivo e le condizioni delle spedizioni all'ufficio "operativo" centrale dell'hub nazionale [69]-[70].

3.4.4 GESTIONE DEI DATI E DELLE INFORMAZIONI DELLA SUPPLY CHAIN

L'attività di raccolta, mantenimento e pubblicazione dei dati e delle informazioni necessarie per pianificare la catena di approvvigionamento (elemento E3) è una attività strategica e pervasiva di supporto nel processo di gestione della supply chain e riguarda tutti i nodi potenzialmente coinvolti nella filiera. Sono diversi i dati che vengono trattati e lo stesso modello SCOR li divide in varie categorie. Ai fini della trattazione ci concentreremo su:

- Data master: sono dati fondamentali sui clienti (nel caso in esame i cittadini che decidono di vaccinarsi e relative informazioni legate alla somministrazione del vaccino) , fornitori (case farmaceutiche e partner di spedizione), prodotti, persone, processi per gestire la catena di fornitura.
- Dati transazionali: sono dati associati alla ricezione, movimenti di materiale, stoccaggio, prelievo, imballaggio, spedizione e consegna di materiali e prodotti.

Per il supporto delle attività previste del piano, il Governo italiano ha dovuto predisporre un sistema informativo efficiente che permettesse di far interagire i diversi sistemi regionali e nazionali, per poter massimizzare i processi organizzativi e gestionali che riguardano sia la programmazione dell'approvvigionamento dei vaccini sia la gestione delle somministrazioni. Pertanto è stato necessario implementare le risorse informative di cui già disponeva il sistema sanitario nazionale, e ove necessario predisponendo nuove piattaforme progettate ad hoc.

Il sistema implementato ha dovuto garantire servizi omogenei e coesi fra tutte le regioni, in particolare, quelle funzionalità necessarie nella gestione della relazione con i cittadini: la chiamata attiva/prenotazione, la registrazione e certificazione della vaccinazione, il sistema di recall (cioè il richiamo di un' ulteriore dose oltre alla prima, come richiesto da quasi tutti i vaccini), il calcolo real time delle coperture vaccinali, l'integrazione con i sistemi regionali della farmacovigilanza e sorveglianza epidemiologica e una piattaforma di reporting capace di tracciare e rendicontare tutte le attività realizzate.

Inoltre i sistemi informativi sono di supporto alla catena logistica nella distribuzione dall'hub nazionale fino ai punti di somministrazione , con un'attenzione sui trasporti, scorte, risorse umane, tracciabilità e sulla gestione in tempo reale della merce durante le singole fasi. In particolare, tra le informazioni relative al trasporto per cui è importante l'accesso da parte degli operatori dell'hub nazionale si segnalano:

- Dettagli della rete e tipo di trasporto disponibile.

- Enti pubblici e/o privati che forniscono i mezzi.
- Quantità di carburante necessario e posizione dei fornitori di carburante e di prestazioni di soccorso.
- Tempo calcolato per percorrere ciascuna tratta.

Per quanto concerne i movimenti dei prodotti, in tutti i livelli della catena logistica, occorre aggiornare sistematicamente il sistema fornendo i seguenti dati:

- Inventario puntuale delle scorte ad ogni transazione effettuata.
- Inventario dei vaccini e altri prodotti rispediti al produttore o oggetti di contaminazione/danni vari e quindi non spediti nei nodi a valle.
- Data di scadenza e numero di lotto dei vaccini e delle altre forniture.
- Moduli/documenti che attestino l'arrivo della merce o l'avvenuta spedizione.
- Condizioni di arrivo della merce.
- Condizioni delle strutture di stoccaggio e di altre attrezzature utilizzate durante le attività di ricezione, imballaggio e preparazione per la spedizione.

Per quanto concerne le risorse umane, in tutti i livelli della catena logistica, occorre fornire al sistema continui aggiornamenti sulla struttura organizzativa responsabile dell'espletamento di tutte le attività concernenti la distribuzione dei vaccini. Il numero di risorse uomo richieste per funzione ad ogni livello, le capacità richieste per l'esecuzione delle attività e il profilo professionale delle risorse coinvolte sono alcune delle informazioni principali da raccogliere. L'ultima componente informativa necessaria per una gestione completa della supply chain è quella relativa alla domanda, o in altri termini alle prenotazioni vaccinali effettuate autonomamente dalla popolazione. Attraverso i sistemi informativi regionali, su cui verrà fornita una breve panoramica nei paragrafi successivi, e attraverso l'integrazione con il sistema informativo "centrale" ministeriale, il governo è in grado di vagliare il fabbisogno proveniente dalle varie Aziende Sanitarie Locali, distribuite nelle regioni, individuare le priorità tra le varie richieste e procedere dunque con la pianificazione allocativa e la spedizione.

Nel piano vaccinale pubblicato dalla struttura commissariale anti-Covid viene, infine, menzionato un nuovo paradigma di gestione della supply chain, ossia l' "infologica", condotta dall'Esercito italiano, che nella distribuzione vaccinale gioca, almeno nella prima fase, un ruolo strategico. Il modello logistico, è basato su un concetto riassumibile con il termine "rileva ed interviene", orientato perciò alle necessità dell'utente finale, con il pieno coinvolgimento dell'intero sistema Paese, attraverso l'analisi della domanda di informazioni, un'archiviazione intelligente delle

informazioni, l'impiego e il potenziamento di una rete informatizzata integrata e tecnologie d'avanguardia, in grado di conferire ai processi logistici maggiore automaticità, flessibilità e velocità di risposta, allo scopo di una maggiore condivisibilità delle informazioni. L'adattamento di questo sistema comporta il transito da un modello operativo sequenziale ad un'architettura di tipo "networking", con una gestione globale dei flussi informativi, permettendo a chi si occupa della pianificazione ad alto livello, di essere a conoscenza delle informazioni e richieste provenienti dal cliente finale, in questo caso i cittadini e le ASL regionali che si occupano materialmente dell'approvvigionamento dei propri territori e garantire secondo una concezione "Just in Time", ciò che serve nel formato giusto, nel posto giusto e al momento giusto ai soggetti che ne fanno richiesta [69],[74].

TRACCIABILITÀ

Nell'ottica di tracciamento delle informazioni essenziali per la gestione dei vaccini, il paragrafo seguente si propone di fornire una panoramica sul sistema generale tipicamente adottato per tracciare i dati necessari.

Avere a disposizione un sistema di tracciabilità del vaccino o di qualsiasi altro prodotto trattato, integrabili con strumenti tecnologici durante l'attuazione dei programmi vaccinali, sono garanti della trasparenza dei processi governati.

Questo permette di tenere traccia di tutti i movimenti e flussi del vaccino durante il suo ciclo di vita e soprattutto lungo il processo distributivo nei paesi e permette di avere una visuale a trecentosessantasei sullo stato della catena del freddo fino all'avvenuta somministrazione. La motivazione del tracciamento è stata inoltre dettata da un'esigenza di sicurezza a causa del potenziale rischio di contraffazione dei prodotti, e già prima della pandemia sono state sviluppate dai governi metodi efficaci per risolvere il problema che incide direttamente sulla salute pubblica. Il primo passo per implementare il metodo è la *serializzazione farmaceutica*, cioè il processo che attribuisce un codice univoco alla confezione di ciascun farmaco e stampa questo codice sulla confezione. La definizione e la struttura del codice univoco sono specificate all'interno del quadro normativo di ciascuno paese, anche se è in gran parte simile tra loro e segue gli standard dell'organizzazione GS1, specializzata nella tracciabilità e nella regolamentazione della serializzazione farmaceutica.

Il packaging nell'industria farmaceutica presenta tre elementi principali su cui si basa il tracciamento:

- Imballaggio primario: l'etichetta contenente il codice identificativo viene posto a contatto con il flacone (nel caso dei vaccini). Le funzioni principali sono la protezione e la conservazione da alterazioni e contaminazioni, oltre all'inserimento di informazioni necessarie come la data ed il lotto di produzione, il codice identificativo del prodotto ed altre informazioni, come la data di scadenza.
- Imballaggio secondario: una seconda etichetta viene posta tipicamente sulle confezioni che contengono i medicinali confezionati secondo l'imballaggio primario.
- Imballaggio terziario: è possibile eseguire le operazioni relative alla catena di approvvigionamento introducendo un imballaggio terziario. I migliori esempi di imballaggio terziario sono pacchi, casse e pallet. La serializzazione degli imballaggi terziari è il punto più importante per garantire la tracciabilità nella filiera. Nella Figura 31 è possibile apprezzare un esempio di sistema di imballaggio dei vaccini anti-Covid.

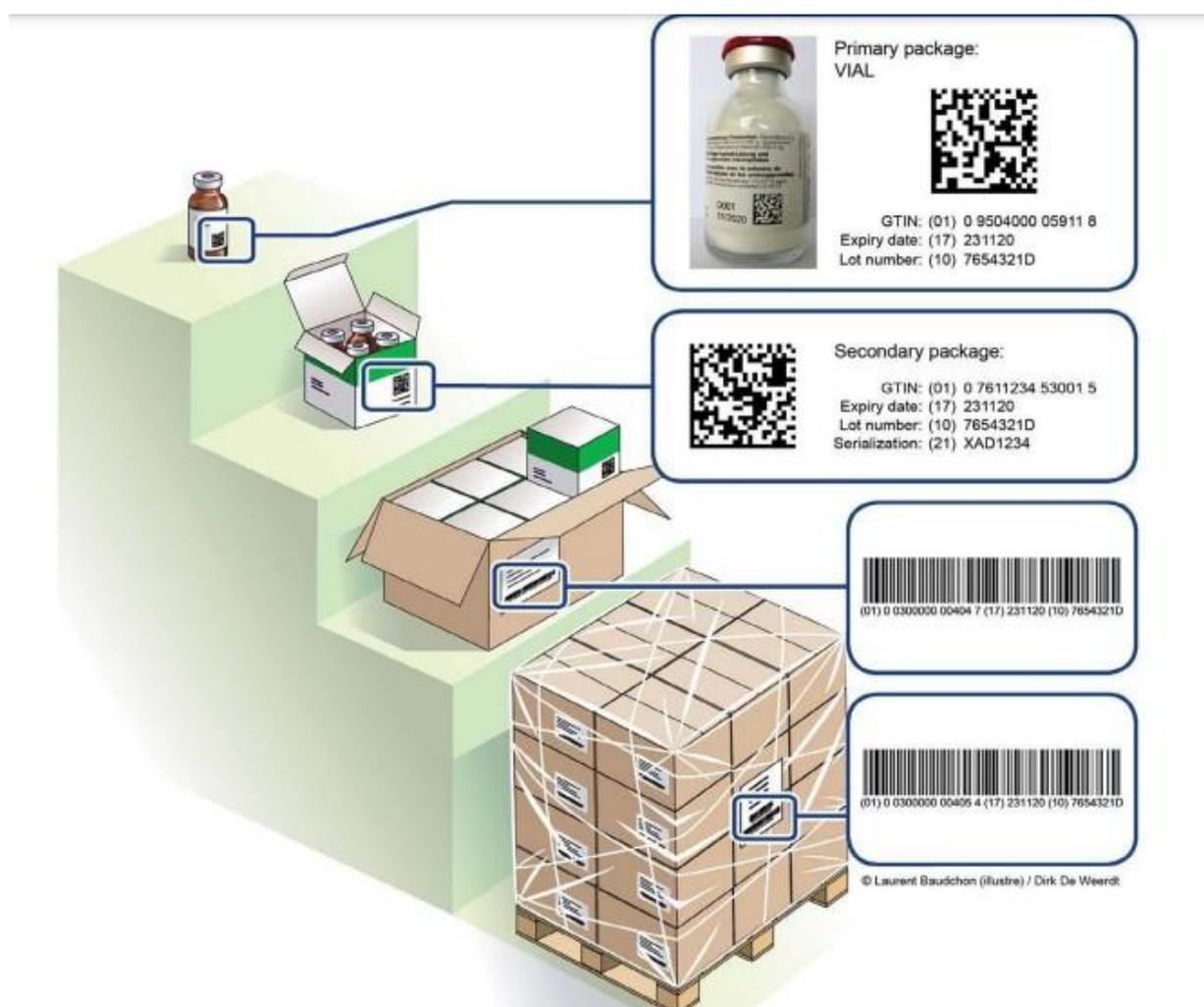


Figura 33: Rappresentazione degli imballaggi applicati e relativi codici di codifica [76]

Gli identificatori univoci e dettagliati della catena di approvvigionamento che rispettano gli standard nazionali, possono tracciare il vaccino dalla produzione fino al punto di somministrazione e attualmente il comune codice a barre è il modo attualmente preferito per soddisfare questa richiesta. I codici a barre più moderni e diffusi sono quelli bidimensionali o 2D (GS1 DataMatrix), più conosciuti come i codici di risposta (QR code). Essi sono applicati tipicamente sugli imballaggi primari e secondari. Questo codice a barre 2D può essere letto in modo efficace da scanner o app mobili, consentendo di fatto una maggiore aggregazione del contenuto, consente di distinguere un prodotto buono da uno potenzialmente contraffatto e soprattutto agevola la documentazione relativa alle immunizzazioni dei pazienti e identifica puntualmente la combinazione fra paziente e vaccino somministrato, permettendo quindi di segnalare, nell'ottica della farmacovigilanza, eventuali reazioni avverse.

Le informazioni codificate sono standardizzate, come detto, secondo regole globali definite da GS1, che includono l'identificazione del prodotto corrispondente al mercato di destinazione del prodotto, il numero di lotto, data di scadenza (dato dal processo di produzione effettivo e regolato dalla casa produttrice) e un numero di serie (univoco per ciascun articolo, a garanzia dell'unicità della confezione del prodotto). Per quanto concerne la funzione dell'imballaggio terziario, essa risulta centrale per il rilascio all'immissione in commercio da parte del produttore. Infatti, tramite il *Global Trade Item Number (GTIN)*, un numero di serie o sequenza di caratteri numerici o alfanumerici composta da un massimo di 20 cifre, si è in grado di tracciare la movimentazione dei lotti dei farmaci aggregati in pallett fino al mercato di destinazione.

L'implementazione di un sistema di tracciamento ben collaudato, però, può costituire anche un'alternativa innovativa nel il monitoraggio della catena del freddo dei vaccini. In particolare è essenziale quando si manifestano interruzioni nella catena, intervenire prontamente per evitare che il vaccino possa essere contaminato e perdere la sua efficacia. È possibile, ad esempio, determinare se le fiale a cui sono associati i codici 2D, hanno preservato o meno la catena del freddo grazie ad un'integrazione di sistemi che riportano le temperature ambiente dei refrigeratori, permettendo da una postazione centralizzata di avvertire il personale, se i valori ambientali, come temperatura e umidità, superano i range definiti. Per stabilire un sistema di tracciabilità occorrerebbe serializzare ogni elemento che potrebbe costituire una fonte di dati nell'operazione. Rispettato questo prerequisito, è necessario registrare ogni transazione avvenuta nella catena di approvvigionamento, mediante dispositivi mobili e inviare i dati ad un server cloud per l'elaborazione. Un software in esecuzione su un server cloud dovrebbe analizzare costantemente i

dati, osservare le condizioni della catena del freddo e informare la persona responsabile in caso di anomalie che richiedono un pronto intervento.

Le informazioni raccolte non permettono di stabilire se questo tipo di tecnologia sia stato effettivamente implementato in Italia e nelle proprie regioni, ma sicuramente solo il coordinamento costante tra i sistemi informativi degli stakeholders coinvolti ne garantirebbe un funzionamento incisivo [76]-[78].

3.4.5 GESTIONE DELLE RISORSE UMANE

L'attività di sviluppo, gestione e mantenimento dell'organizzazione del personale qualificato (elemento E4), è essenziale nel perseguimento degli obiettivi di approvvigionamento e distribuzione dei vaccini. Tra le task da adempiere, vi è l'identificazione delle competenze richieste e disponibili nell'organizzazione, la determinazione delle lacune in termini di abilità e livelli di competenza, agendo di conseguenza nel colmare eventuali gap con adeguati processi di formazione e il livellamento corretto del capitale umano per svolgere le operazioni necessarie, assicurando che il personale e le capacità relative siano disponibili e adeguatamente distribuiti giusti livelli.

Sotto questo punto di vista il Piano Strategico di Vaccinazione anti-SARS-CoV-2, ha dimensionato sin dall'inizio il personale necessario per garantire l'approvvigionamento, la distribuzione e soprattutto, data la particolarità del prodotto gestito e del contesto, la somministrazione nelle unità vaccinali, stimando un fabbisogno massimo di circa 20.000 persone, appartenenti perlopiù a figure professionali deputate alla funzione finale di vaccinazione. Tra questi vi sono operatori socio sanitari, infermieri, medici e personale amministrativo di supporto. A tal fine si è attento temporaneamente alle professionalità esistenti nel paese mediante la pubblicazione di un invito a manifestare la propria disponibilità a cooperare alla campagna di vaccinazione, attivando conseguentemente procedure contrattuali nonché alla stipula di accordi stabiliti ad hoc con il ministero dell'università della ricerca nell'ambito di percorsi formativi delle scuole di specializzazione medica.

Il dimensionamento del fabbisogno di personale tuttavia non è un'operazione eseguita una tantum, ma è parte integrante di un processo strategico dinamico ed adattativo. Con la disponibilità di nuovi prodotti vaccinali e conseguente allargamento del target di vaccinazione è inevitabile un graduale ampliamento degli attori da coinvolgere nella campagna vaccinale. Tutto ciò necessita l'implementazione e/o modifica dei modelli organizzativi precedenti, prevedendo ruoli e

responsabilità differenziate e specifiche tra le figure professionali coinvolte nel processo. Un piano complessivo che include l'individuazione e l'allestimento delle sedi vaccinali, la programmazione delle chiamate attive della popolazione target, la sorveglianza delle procedure di approvvigionamento, distribuzione e registrazione non possono che essere affidate da professionisti con solida esperienza nel campo vaccinale.

Da un punto di vista organizzativo a livello nazionale sono state stabilite poi le procedure operative standard necessarie per regolare le attività di accettazione dei pazienti, somministrazione dei vaccini, sorveglianza degli eventuali effetti a breve termine mentre a livello territoriale sono state definite le localizzazioni fisiche dei siti, le caratteristiche dei layout degli spazi destinati all'accettazione e somministrazione per la popolazione, il coordinamento operativo del personale nonché il controllo sull'esecuzione le attività. A livello regionale e a livello locale sono stati dunque individuati dei responsabili che rispondono direttamente alla struttura di coordinamento nazionale e si interfacciano con gli attori del territorio come i dipartimenti di prevenzione per sostenere l'attuazione dei piani regionali di vaccinazione e assicurare un adeguato coordinamento con il piano nazionale di vaccinazione.

Fra le numerose operazioni in cui è stato necessario investire in formazione, sicuramente quelle relative alla conservazione e manipolazione dei vaccini sono stati quelli più significativi. L'efficacia della campagna vaccinale è sostenuta soprattutto con la formazione e l'apprendimento dei principi di stoccaggio e dei trattamenti specifici per garantire la sicurezza del paziente. Da questo punto di vista si è consigliato di sviluppare dettagliatamente le SOP e aggiornarle in caso di necessità, poiché coadiuvano le strutture operative di ogni livello a rimanere organizzate, a garantire il rispetto delle procedure corrette e ad identificare i problemi e agire prontamente sulla base delle medesime oltre a costituire anche un punto di riferimento per tutti quei contesti emergenziali come malfunzionamenti delle apparecchiature o interruzioni di corrente.

La fase operativa di somministrazione e conduzione delle sedute, considerato il numero cospicuo di soggetti da vaccinare in tempi rapidi, deve coinvolgere sistematicamente operatori (medici, infermieri, ecc.) che, di norma sono primariamente impegnati in altri contesti sanitari e che a seguito di una propedeutica formazione, sono poi in grado di contribuire nella capillarizzazione delle somministrazioni, garantendo al contempo i migliori livelli di sicurezza. Di particolare rilievo assume anche la partecipazione dei medici appartenenti a medicina generale, nota anche come medicina di famiglia, e dei pediatri di libera scelta nel favorire l'adesione alla vaccinazione per l'età pediatrica/adolescenziale, avvantaggiata dal rapporto individuale fiduciario che permette l'adozione di modelli diversificati, quando essenziale. Pur conservando la centralità dei

Dipartimenti di Prevenzione, questi professionisti possono essere attivamente coinvolti localmente sia nei centri/punti di vaccinazione, sia tramite la riorganizzazione della propria attività per agevolare la vaccinazione. Alle figure sanitarie citate in precedenza vanno poi aggiunte nella campagna vaccinale, molte altre, quali i medici competenti delle aziende, i medici della sanità militare, gli operatori sanitari della protezione civile, i farmacisti. La complessità e la portata dell'evento straordinario unita alla numerosità dei cittadini da raggiungere in contemporanea, richiede, in definitiva, uno sforzo logistico straordinario ed un supporto partecipativo da parte di tutti gli operatori di organizzazioni civili e militari in grado di regolare lo svolgimento delle operazioni in modo efficiente e ordinato [67],[69]-[70].

3.4.6 GESTIONE DEL RISCHIO NELLA SUPPLY CHAIN

A livello nazionale e in parte regionale, viene eseguito quel processo di identificazione e valutazione delle potenziali interruzioni nella catena di approvvigionamento e lo sviluppo di un piano per mitigare questi rischi al funzionamento della supply chain. Rischi della catena di approvvigionamento dei vaccini anti-Covid includono:

- Flessione della domanda, causata per esempio dalla riluttanza dei cittadini a prenotare le vaccinazioni.
- Interruzioni nell'offerta, causata per esempio nei rallentamenti della fase di distribuzione da parte delle case produttrici, problemi di qualità che possono causare la sospensione o l'estromissione di un determinato vaccino nel mercato, con conseguenze anche sulla domanda.
- Interruzioni ambientali, ad esempio, condizioni meteorologiche, inondazioni, terremoti, che possono potenzialmente provocare danni nelle strutture che conservano i vaccini. Il problema è comunque meno rilevante, in un paese avanzato come l'Italia in termini di prevenzione di catastrofi naturali.
- Interruzioni di natura tecnica, ad esempio, problemi di alimentazione delle unità di stoccaggio e conservazione.
- Frode e cattiva gestione, causata dalla mancanza di mitigazione del rischio. Un problema collegato è la contraffazione dei vaccini, che provoca enormi danni in termini di sicurezza pubblica e percezione pubblica sull'efficacia vaccinale.

- Interruzioni del lavoro, causata ad esempio da mancanza disponibilità di personale qualificato o sospensione di operatori causa mancata osservazione dei protocolli sanitari (ad es. diniego di vaccinazione).
- Cyberterrorismo e attacchi ai sistemi informativi.

Le strategie di risposta al rischio includono di evitare il rischio, mettendo in atto ove possibile da subito alcune contro-misure in grado di eliminare l'impatto; contenere il rischio, individuando gli interventi necessari per ridurre la probabilità o l'impatto qualora si manifestasse; trasferire il rischio ad un terzo (ad esempio stipulare una forma di assicurazione) o dividerlo con chi ha maggiori competenze per affrontarlo o accettare parte del rischio. Identificati e analizzati i rischi potenziali, il governo insieme alle regioni dovrebbero implementare un efficace programma di gestione dei rischi della catena di fornitura insieme alle aziende responsabili della fornitura e del trasporto dei vaccini, con la finalità di difendere la catena di approvvigionamento, rispondere agli eventi avversi e garantirne la continuità delle operazioni. Oltre a questo deve essere implementato un programma di monitoraggio e valutazione dei piani implementati in risposta ai rischi attraverso revisioni periodiche e rapporti post-evento sull'efficacia della risposta oltre all'adozione di azioni correttive, se necessario [40], [69].

3.4.7 GESTIONE DELLE PERFORMANCE DELLA SUPPLY CHAIN

Un altro fondamentale processo di supporto trasversale in tutti i livelli della filiera logistica è la definizione degli obiettivi di performance e delle metriche della catena di approvvigionamento (elemento E2), in sintonia con le strategie e gli obiettivi generali del piano vaccinale. Il processo prevede diverse fasi, dalla raccolta e aggregazione dei dati sull'andamento del piano vaccinale, indicatore primario della domanda di vaccini da parte della popolazione, analisi dei report realizzati sui dati raccolti ed eventuale identificazione di scostamenti e confronto tra le prestazioni pianificate rispetto a quanto effettivamente espresso, analisi delle cause e sviluppo di azioni correttive per colmare le lacune nelle prestazioni. Fin dall'inizio della campagna, il Ministero della Salute e i dipartimenti regionali di salute pubblica hanno dovuto non solo distribuire e somministrare i vaccini, ma mantenere nel contempo le infrastrutture per i test anti-Covid, il tracciamento dei contatti e soprattutto le prenotazioni per le vaccinazioni. Mano a mano che si presenta l'urgenza di vaccinare segmenti più ampi e diversificati della popolazione, i dati sulla fornitura del vaccino e sulla copertura vaccinale diventano sempre più determinanti per guidare la

distribuzione del vaccino vista la necessità di strategie di distribuzione più complesse e “personalizzate” tali da raggiungere tutti i segmenti della popolazione. I dati sulla domanda e sulla copertura possono informare quando e dove si concentrano le future somministrazioni (gestite autonomamente dalle regioni), permettono di intervenire miratamente dove la domanda è inferiore, cercando di stimolare la fiducia nel vaccino attraverso una comunicazione più efficace e trasparente e non per ultimo, rilassare le misure sociali di tutela alla salute pubblica (ad es. obbligo di indossare mascherine, distanziamento sociale, etc.) quando sono raggiunti livelli sufficienti di immunità. Questi dati raccolti a livello regionale e condivisi con il governo centrale, se non sono univoci, possono limitare la loro utilità per il processo decisionale. Pertanto le regioni dovrebbero adottare indicatori e terminologie coesive, necessarie per valutare i progressi nel tempo, confrontare le prestazioni tra le regioni e incoraggiare il miglioramento identificando le migliori pratiche. Le diverse regioni, avendo priorità e caratteristiche della “domanda” differenti, determineranno sequenze diverse di vaccinazione, pertanto la standardizzazione è particolarmente importante in un’ottica di armonizzazione e coordinamento nel processo di distribuzione dei vaccini nel paese [40],[79].

3.5 PROCESSI LOGISTICI DEGLI HUB A LIVELLO REGIONALE: CASO DELL’ASL CITTÀ DI TORINO

Nei seguenti paragrafi saranno esposti i punti essenziali dei piani sviluppati dalle Regioni coinvolti nel piano di distribuzione dei vaccini, realizzati nella fase iniziale della campagna vaccinale, evidenziando anche in questo caso le valutazioni fatte in termini di risorse necessarie per soddisfare i requisiti della catena di approvvigionamento e i sistemi adottati per rispettare la temperatura di conservazione durante lo stoccaggio e il trasporto. L’analisi si focalizzerà più specificatamente sulle attività svolte dall’azienda sanitaria locale della città di Torino e la Regione Piemonte. In particolare, attraverso delle interviste svolte coinvolgendo due dipartimenti dell’azienda, la *Struttura Complessa Farmacie Ospedaliere* e la *Struttura in Staff Tecnologie*, sono state estratte diverse informazioni sul processo di pianificazione della supply chain effettuato, con particolare rilevanza sulle procedure operative implementate per la distribuzione ai centri di vaccinazione e la programmazione realizzata dalla Struttura Tecnologie nell’allocazione dei vaccini nei punti di somministrazione, che hanno permesso anche in questo caso di mappare il processo tramite il modello SCOR. In particolare verranno analizzati le

principali attività per cui è stato possibile accedere a informazioni certe o verosimili, mentre altre attività individuate nella mappatura iniziale, non saranno descritte ulteriormente in quanto è possibile applicare le medesime considerazioni fatte nel precedente capitolo per gli elementi medesimi.

3.5.1 PIANIFICAZIONE DELLA SUPPLY CHAIN

Le Regioni , in accordo con il governo centrale, hanno deciso di dotarsi di un modello Hub e Spoke per lo stoccaggio e la somministrazione , al fine anche di ottimizzare l'organizzazione degli spazi e diversificare funzioni e compiti nel processo di somministrazione dei vaccini. Durante la pianificazione delle operazioni logistiche sono stati individuati i centri Hub regionali, con la funzione di:

- Ricezione e stoccaggio, presso sedi da loro individuati (tipicamente delle farmacie ospedaliere) attrezzati di adeguate unità di conservazione, dei vaccini che vengono loro consegnati dal governo centrale e dall'azienda Pfizer a seconda che seguano il Modello Cold o Freezer.
- Distribuzione del farmaco e prodotto ausiliario supporto ai centri Spoke per procedere alla vaccinazione presso i punti di vaccinazione da loro individuati.
- Organizzazione e pianificazione del processo di somministrazione, tramite Unità mobili a diretta gestione delle Aziende Sanitarie, alle RSA che afferiscono, per vincolo di territorialità e disponibilità di stoccaggio, al centro Hub specifico.

Gli hub regionali hanno inoltre diretta responsabilità e supervisione dei centri Spoke/punti vaccinali, quest'ultimi con la funzione di:

- Ricezione e stoccaggio per il tempo necessario antecedente la somministrazione dei vaccini ricevuti dal centro Hub usufruendo dei metodi di conservazione a loro disposizione previsti da AIFA.
- Somministrazione del vaccino ai cittadini afferenti al territorio di competenza dell'Azienda sanitaria locale di riferimento, previa prenotazione sul sistema regionale, che è nuovamente di responsabilità della ASL (HUB).
- Gestione dei rifiuti prodotti dall'attività di somministrazione.

Per quanto concerne il territorio piemontese, sono dieci gli hub regionali, coincidenti con il numero di aziende sanitarie locali (Tabella 11), responsabili della ricezione e dello stoccaggio in farmacie ospedaliere afferenti a presidi ospedalieri di loro competenza.

ASL AL (Alessandria)	ASL AT (Asti)	ASL BI (Biella)	ASL TO (Città di Torino)	ASL CN1 (Sede a Cuneo)	ASL CN2 (Sede a Alba)
ASL NO (Novara)	ASL TO3 (Sede a Collegno)	ASL TO4 (Sede a Chivasso)	ASL TO5 (Sede a Chieri)	ASL VC	ASL VCO

Tabella 11: Hub regionali in Piemonte [81]

Nella Tabella 12 (riferita al 1/10/2021, data dell'ultima comunicazione di chiusura di un centro vaccinale) sono elencati i punti vaccinali che nel corso della campagna vaccinale hanno servito o servono tuttora la popolazione della città di Torino. Nella consegna dell'ultimo miglio, sono previste anche altre modalità di somministrazione, come quelle a domicilio per tutti quei soggetti che non possono recarsi autonomamente presso i siti vaccinali organizzati dalla Regione, o le imprese e le farmacie che hanno dato la disponibilità, in particolare nella fase di vaccinazione di massa della quarta fase, a istituire nelle proprie strutture sedi temporanee per la vaccinazione. Quest' ultime modalità non verranno considerati ai fini dell'elaborato [80]-[81].

Denominazione	Indirizzo	Attualmente attivo
CENTRO VACC. CITTÀ DELLA SALUTE	VIA GIANFRANCO ZURETTI 24	SI
HUMANITAS - IMPRESA	C.SO REGIO PARCO 39	NO
RETTORATO - VACCINALE COVID	VIA VERDI, 8	SI
HUMANITAS GRADENIGO	C.SO REGIO PARCO 39	NO
J MEDICAL CENTRO VACCINALE TO	VIA DRUENTO 153/56	SI
REALE HUB CV19	VIA CARLO DEL PRETE 28/C	NO
CENTRO VACC S G BOSCO	PIAZZA DEL DONATORE DI SANGUE 3	SI
PRES. SAN. OSPEDALE COTTOLENGO	VIA SAN GIUSEPPE BENEDETTO COTTOLENGO 9	SI
HUB NUVOLA LAVAZZA TORINO	VIA ANCONA 11/A	NO
LARC S.P.A. TORINO	C.SO VENEZIA 10	SI
1° REGGIMENTO PIEMONTE	STRADA AL CASTELLO	SI
CV SST VALENTINO TORINO	VIALE CEPPI 36	SI
CENTRO VACCINALE MAURIZIANO	LARGO FILIPPO TURATI 62	SI
POL. C.M.E.-PIEMONTE - TORINO	CORSO 4 NOVEMBRE 66	SI
LINGOTTO - CENTRO VACCINALE TO	VIA MATTE' TRUCCO - INGRESSO POSTEGGIO	SI
COMPAGNIA DI SAN PAOLO	VIA GORIZIA 112/A	SI

Tabella 12: Punti vaccinali della città di Torino [81]

PIANIFICAZIONE DELLE MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Oltre a pianificare l'approvvigionamento dei vaccini, dispositivi medici adeguati, i materiali per disinfezione l'area dove si svolgono le attività e i kit di primo soccorso per eventuali reazioni allergiche,

per garantire tassi di somministrazione di vaccini molto alti in un lasso di tempo limitato, nel rispetto degli requisiti qualitativi è necessaria, da parte delle ASL regionali, la pianificazione delle operazioni di vaccinazione previste dalle normative regionali, cercando di osservare quelli che sono gli standard minimi organizzativi, strutturali e tecnologici adeguati per un centro che deve effettuare un supplemento di vaccinazioni superiore a quelle previste da attività vaccinali di routine.

Il modello SCOR non fornisce un elemento che mappi in maniera inequivocabile questo tipo di attività, vista la natura non prettamente produttivo-aziendalista con finalità di vendita, ma vista la necessità comune di identificazione delle fonti di domanda dei vaccini e delle risorse necessarie è possibile associarla all'identificazione e prioritizzazione dei requisiti della supply chain (elemento P1.1) e delle risorse della supply chain (elemento P1.2) e successivo bilanciamento tra risorse e requisiti (elemento P1.3).

Da un punto di vista organizzativo, quindi, si segnalano diversi modelli organizzativi pianificati ed utilizzati durante la campagna di vaccinazione contro il COVID-19. In particolare, si individuano:

- Punto Vaccinale Ospedaliero (*PVO*).
- Modello RSA – *Unità Mobili Vaccinali*.
- Modello *drive-in / drive through*.
- Punto Vaccinale Territoriale Straordinario (*PVTS*), o semplicemente punti vaccinali.

Il Punto Vaccinale Ospedaliero è il centro destinato alle vaccinazioni per gli operatori sanitari e sociosanitari delle strutture sanitarie. In ogni presidio ospedaliero è possibile attivare un PVO con costituito da un numero variabile di ambulatori vaccinali formati da medici, vaccinatori, OSS amministrativo, in funzione del bacino di utenza, del volume di attività stimato e della pianificazione delle attività vaccinali. Questo modello, basato su un'offerta di prossimità, è stato adottato pervasivamente nella prima fase della campagna, rivolta soprattutto a personale medico, in quanto ha favorito l'adesione del personale e ridotto il più possibile gli impatti organizzativi sulla pianificazione dei turni del personale e sui servizi sanitari, in quanto le strutture ospedaliere

erano dotate di strutture tecniche adeguate per le funzioni routinarie (frigoriferi, ambulatori attrezzati, sistemi informativi, segnali, etc.). È stato poi necessario stabilire il modello organizzativo volto a garantire efficienza, sicurezza ed il regolare flusso degli operatori sanitari nel rispetto delle buone pratiche vaccinali, come il rafforzamento di misure appropriate a contenere la diffusione virale, adeguatamente calibrate alle raccomandazioni nazionali (sanificazione, areazione, etc.).

Il coinvolgimento degli ospedali nelle campagne vaccinali è stato valutato in funzione della disponibilità che le strutture permettessero percorsi e spazi con flussi di ingresso e uscita indipendenti dal flusso ospedaliero; se questo era possibile le vaccinazioni venivano erogate presso i centri vaccinali intraospedalieri realizzati nei locali strutturali dei presidi altrimenti sono stati valutati punti vaccinali esterni ma contigui al presidio considerando l'utilizzo di strutture mobili.

Il Modello RSA – Unità Mobili Vaccinali prevede la vaccinazione dei dipendenti, degli anziani e non autosufficienti nelle residenze sanitarie assistenziali (RSA) e in altre tipologie di strutture residenziale di assistenza sociale (case di riposo, comunità alloggio, case-famiglia, etc.). In Italia è stato stimata una percentuale superiore al 3% di soggetti anziani, fortemente esposti ad alto rischio di malattie gravi a causa dell'età avanzata e la presenza di una pletera di comorbidità che limita significativamente i movimenti e le attività quotidiane. Pertanto, nell'ambito dell'individuamento delle modalità di somministrazioni, l'utilizzo di unità mobili vaccinali organizzate e coordinate dalle ASL di riferimento, supportate dal personale sanitario, OSS e amministrativo permette di raggiungere quella fascia di popolazione più debole e con difficoltà di raggiungimento dei punti vaccinali.

Il Modello drive-in / drive through prevede la somministrazione della vaccinazione al paziente a bordo della propria autovettura. Questo sistema, rappresenta sicuramente una strategia operativa valida, facilmente implementabile, che permette di raggiungere una platea di soggetti molto ampia e soprattutto in un contesto di sicurezza nei riguardi del rischio di contagio, considerata l'esecuzione all'aperto e il rispetto del distanziamento fisico tra i singoli utenti, che restano a bordo della propria vettura. Nell'ambito delle vaccinazioni. Il modello, tuttavia, data l'attesa di 15 minuti per somministrazione effettuata, prevederebbe un tasso di vaccinazione orario molto basso (4 pazienti all'ora circa, considerata la presenza di un'unica postazione di vaccinazione), pertanto non è il modello privilegiato per una campagna vaccinale che punta a vaccinare nel minor tempo possibile il numero più alto di pazienti [67],[82].

PUNTI VACCINALI TERRITORIALI STRAORDINARI

L'analisi dei PVTs o punti vaccinali, è stata inserita nel seguente paragrafo, separatamente dagli altri modelli, vista l'importanza che ha assunto durante la fase di distribuzione e somministrazione finale. Si tratta di un modello organizzativo di vaccinazione walk-in che risponde alla necessità di garantire la vaccinazione ad un numero di persone elevato e in un lasso di tempo possibilmente breve. Verranno pertanto messi in luce le attività svolte dalle ASL di costituzione, pianificazione e allestimento di queste strutture.

I PVTs sono tipicamente realizzati e allestiti in luoghi o spazi collettivi, individuati ad hoc, come ad esempio i grandi centri commerciali come il Lingotto di Torino, o aree di proprietà private come Reale Mutua e Lavazza (vedi Figura 31), con l'approvazione dei titolari degli spazi. Sono ritenute efficaci per lo scopo, anche agli ospedali, che a questo punto non sono più dei PVO, poiché vengono organizzati nell'ottica di ampliare l'offerta di prossimità per favorire la massima adesione alla campagna.

La pianificazione preliminare, l'analisi di fattibilità e l'implementazione del PVTs, appartenente alle attività di back office con proprietà gestionali-organizzative, è uno degli elementi cruciali nella fase di distribuzione del vaccino anti-Covid, in quanto permette di valutare i requisiti implementativi del modello che sarà poi adottato per le somministrazioni.

La fase di pianificazione e progettazione preliminare dei PVTs nella città di Torino, viene svolta dal Dipartimento interaziendale malattie ed emergenze infettive (Dirmei), afferente all'ASL TO, con la funzione di supervisionare tutte le iniziative e attività necessarie alla gestione delle emergenze infettive o eventi di valenza sanitaria le cui implementazioni risultano essenziali per il superamento dello stato di emergenza. Il Dirmei, così come i corrispettivi delle altre regioni italiane, formula quindi una proposta di allestimento di un punto vaccinale in una determinata area, su iniziativa dell'ASL o di un soggetto terzo (ad es. azienda privata), imperniata su un'analisi multidimensionale legata a valutazioni di sicurezza, di impatto organizzativo, di impatto economico e impatto normativo, target della popolazione.

Valutato positivamente il progetto di implementazione del punto vaccinale si procede con l'attività di progettazione e dimensionamento sotto il profilo degli spazi, dei tempi e delle risorse umane affinché tutte le attività si svolgano continuativamente e in modo da minimizzare i tempi morti.

In seguito un elenco saliente delle maggiori attività:

1) Progettazione/dimensionamento degli spazi, che si compone in:

- Analisi dei flussi di ingresso pedoni, area di sosta, vetture, etc., in collaborazione con altre figure di competenza come gli Uffici Comunali.
- Mappatura del percorso interno del paziente e individuazione delle aree adibite ai diversi momenti di attività (accettazione, anamnesi, preparazione, somministrazione, osservazione), compartimentando lo spazio secondo un percorso di flusso lineare ed impedire l'assembramento delle persone.
- Dimensionamento delle postazioni operative per ogni area di attività e dei Buffer di attesa.
- Definizione della segnaletica e identificazione dei punti in cui allocare i cartelli.

2) Progettazione/dimensionamento dei tempi, che si compone in:

- Definizione delle tempistiche relative ad ogni momento della vaccinazione.
- Calcolo del tempo complessivo della seduta vaccinale.

3) Progettazione/dimensionamento delle risorse umane, che si compone in:

- Dimensionamento della capacità vaccinale in termini di risorse umane (personale medico, infermieristico, amministrativo), attrezzature (termometro frontalea infrarossi, dispenser per igienizzazione mani, frigorifero per la conservazione, etc.), materiale necessario alla realizzazione del processo vaccinale e vaccini sulla base delle tempistiche calcolate e degli spazi.

Il punto vaccinale, indipendentemente dalla capacità vaccinale, dovrebbe osservare le indicazioni fornite dalla struttura commissariale in termini di configurazione del layout e requisiti strutturali/logistici, in particolare garantendo un percorso lineare "one flow" al vaccinando, eseguendo le attività in modo "sequenziato", come rappresentato nella Figura 32. La struttura dovrà poi prevedere specifici spazi funzionali per garantire tutte le attività necessarie per la vaccinazione, di seguito descritti:

- Punto di accettazione: rappresenta il punto iniziale del processo dove saranno accolti i vaccinandati.
- Spazio di attesa: in attesa dell'attivazione della fase successiva del processo quest'area è adibita per lo stazionamento temporaneo dei pazienti, con possibilità di compilazione della scheda anamnestica, contenenti le informazioni psicofisiche, qualora non compilata.
- Linea vaccinale: in tale area l'assistente sanitario o l'infermiere si occuperà della preparazione del vaccino. Durante la fase di realizzazione, è importante, qualora il punto

vaccinale prevedesse più linee vaccinali, garantire le distanze di sicurezza tra le linee e la tutela della privacy nei confronti dei vaccinand.

- Punto per l'osservazione post-vaccinazione: l'area che raccoglie i pazienti dopo l'inoculazione e in cui l'operatore sanitario dovrà osservare per circa 15 minuti eventuali reazioni avverse. Tale area dovrà possedere una metratura sufficiente per garantire il rispetto delle norme anti-Covid e dovrà essere presente una poltrona reclinabile o barella per la gestione delle persone che ravvisassero delle criticità post-inoculazione (ancor meglio se presente, per la gestione di tali scenari, uno spazio dedicato all'assistenza medica).
- Area per lo stoccaggio dei vaccini e materiale accessorio: in tale area viene situato il frigorifero per lo stoccaggio dei vaccini provenienti dalle farmacie ospedaliere. E' inoltre importante dedicare uno spazio per altri materiali utilizzati per le attività extra-vaccinali (sanificazione, intervento di primo soccorso) [67],[83],[84].



Figura 31: Interno del centro vaccinale “Nuvola Lavazza” [81]



Figura 32: Esempio non vincolante dell'articolazione strutturale del punto vaccinale secondo logica "one-flow" [84]

3.5.2 APPROVVIGIONAMENTO E PROGRAMMAZIONE : TESTIMONIANZA ASL CITTÀ DI TORINO

In data 30/07/2021 si è svolto un confronto con la dirigente Dott.ssa Crosasso e il Dottor Costantino, rispettivamente responsabile e consulente della Struttura Complessa “Farmacie Ospedaliere” dell’ASL di Torino, che durante questa campagna vaccinale, si è occupata dell’immagazzinamento, distribuzione dei vaccini e materiale sanitario accessorio per le vaccinazioni. Successivamente, in data 05/10/2021 è stato contattato l’Ingegnere Pensalfini, responsabile della Struttura Complessa “Tecnologie”, che si è occupata di analizzare i fabbisogni vaccinali e di programmare l’allocazione nei diversi centri di somministrazione sparsi nella città. È stato inoltre spiegato durante il primo incontro che per quanto concerne lo stoccaggio e la distribuzione a livello regionale, la Regione Piemonte non adotta un magazzino centralizzato, ma ha individuato per specifiche aree interne, solitamente a livello di provincia come è stato mostrato nella Tabella 21, differenti centri o hub logistici. Per la Città di Torino, lo stoccaggio e la preparazione per la distribuzione dei vaccini anti-Covid, come detto, è di competenza della struttura complessa farmacie ospedaliere, la quale dispone di 4 farmacie, di cui tre sono propriamente delle farmacie ospedaliere, ossia possiedono il proprio magazzino nel presidio ospedaliero a cui appartengono e sono l’ospedale del San Giovanni Bosco, l’ospedale Martini e l’ospedale Maria Vittoria, gestiti da ASLTO. In questi magazzini sono stoccati qualsiasi tipo di prodotto farmacologico gestito dall’Asl, ma in realtà per quanto riguarda specificatamente i vaccini anti-Covid, è stato individuato come unico hub centrale per l’area di competenza (la sola città di Torino) il San Giovanni Bosco, salvo eventuali esigenze, in cui è possibile stoccare una parte dei vaccini presso il magazzino dell’ospedale Martini. Fatta questa premessa, sono state poste in entrambi i confronti una serie di domande aventi come argomento il funzionamento generale delle attività da loro gestite, cercando di far emergere gli aspetti più critici e salienti da loro affrontati nella gestione della supply chain dei vaccini anti-Covid. Nei seguenti paragrafi si è cercato di mantenere la linearità dei principali argomenti trattati con le due strutture dell’ASL, per conservare una maggiore chiarezza espositiva, senza dividerli per singola attività logistica, fermo restando che sono stati associati alle principali attività descritte gli elementi operativi del modello SCOR.

APPROVVIGIONAMENTO , STOCCAGGIO E TRASPORTO

Per quanto concerne l'identificazione dei requisiti di prodotto (elemento P2.1), sono state state spiegate le catene del freddo adottate dai quattro tipi di vaccini in uso. Per quanto riguarda il vaccino Pfizer, la condizione di conservazione standard adottata da Farmacie Ospedaliere è di -80 °C (quindi compreso tra -60 °C e -90 °C, come da indicazioni del produttore) e durante tutta la catena logistica, dallo stabilimento di produzione fino alla consegna ai magazzini individuati dalla Regione Piemonte la catena del freddo deve rispettare questa condizione (modello freeze). Durante il trasporto dei vaccini Pfizer fino al magazzino del San Giovanni Bosco, il mantenimento della temperatura è possibile grazie al nuovo sistema logistico adottato da Pfizer, in particolare grazie ad una combinazione fra l'impiego di box contenenti ghiaccio secco che garantiscono la costanza della temperatura, datalog e sensori termici abilitati per il GPS posizionati in ogni spedizioniere, che a loro volta permettono all'azienda tramite una torre di controllo, di tracciare la posizione e la temperatura di ogni spedizione di vaccini lungo i loro percorsi preimpostati prevenendo in modo proattivo deviazioni indesiderate. Appena i vaccini arrivano nel punto di consegna (elemento S1.2), il farmacista responsabile della ricezione, ferma la rilevazione della temperatura del datalog contenuto nei box, conferma la ricezione del box mentre automaticamente il device interno ai congelatori segnala alla casa madre il tracciato della temperatura fino a quel punto e tramite GPS la casa madre può verificare che i prodotti sono stati consegnati nel punto corretto. A questo punto i responsabili dello stoccaggio della farmacia ospedaliera, inseriscono in un congelatore di -80 °C i vaccini (elemento S1.4) e aspettano entro un'ora la conferma definitiva per l'utilizzo da parte di Pfizer.

La farmacia ospedaliera ha inoltre rivelato che in caso di eventuali guasti del congelatore a -80 °C, è previsto dal SOP adottato che i vaccini possono temporaneamente essere stoccati in congelatori da -20 °C, ma per questioni di spazio e limitata capacità di stoccaggio, essendoci altre tipologie di vaccini che devono rispettare questa catena del freddo, la farmacia non sarebbe in grado di trasferire anche solo temporaneamente i vaccini Pfizer in questi congelatori. Non sono comunque mai stati registrati guasti ed è sempre stato sufficiente utilizzare il congelatore da -80°C.

Nell'ultima fase della supply chain, che prevede la distribuzione nei punti vaccinali (elemento D1.12), ogni giorno viene scongelata la quantità necessaria di vaccini per il giorno successivo ad una temperatura tra 2-8 °C e inviata nei punti vaccinali utilizzando dei box refrigerati alla medesima temperatura, mentre per i centri vaccinali più piccoli le spedizioni avvengono

settimanalmente data l'esigenza di soddisfare un fabbisogno minore. Ogni volta che si scongela un vassoio di Pfizer (costituito da 195 fiale 1200 dosi), tutto ciò che esce dal congelatore -80 °C viene rietichettato e assegnato ai centri vaccinali (elemento D1.5), che dispongono di frigoriferi da 2-8 °C in cui vengono sempre monitorati e controllate le temperature dei vaccini; la conservazione tra 2-8°C può durare massimo un mese.

Per quanto riguarda Moderna e Janssen, l'indicazione di conservazione standard rispetto alla sua data di scadenza è di -20 °C. A differenza di Pfizer, la catena logistica prevede un passaggio intermedio, in quanto prima di passare dai magazzini regionali, dallo stabilimento produttivo vengono inviate prima nell'hub di Pratica di Mare, rispettando una catena del freddo di -20 °C, tramite box appositi. Durante il trasporto dalla struttura commissariale al magazzino individuato la temperatura deve essere conservata sempre a -20 °C. Arrivati nel magazzino dell'ospedale Giovanni Bosco, il datalog contenuto nei box viene stoppato manualmente e collegandolo con un computer viene stampato il tracciato della temperatura fino a quel momento; si verifica che sia tutto in regola e viene firmato da parte del responsabile il documento di consegna. La tecnologia utilizzata risulta pertanto meno automatizzata e tecnologica rispetto al primo caso. I vaccini, successivamente, vengono inseriti in congelatori da -20 °C e la catena del freddo si mantiene fino all'invio nei centri vaccinali, dove a questo punto, come nel caso di Pfizer, vengono scongelati fino ad una temperatura tra 2-8 °C, rietichettati e inviati negli hub vaccinali. Moderna ha una conservazione massima per questa temperatura pari ad un mese, mentre per Janssen due. Catena del freddo ancora diversa per il vaccino Astrazeneca, che prevede una conservazione della temperatura per tutta la fase logistica tra 2-8 °C, dallo stabilimento di produzione fino all'arrivo nei centri vaccinali.

La fase di trasporto non richiede particolari sforzi di conservazione, infatti, vengono usati semplici contenitori refrigerati da 2-8 °C, normalmente utilizzati anche per il trasporto degli altri farmaci. Sapendo quanti vaccini sono destinati per centro, la farmacia ospedaliera prepara le singole spedizioni alla stessa ditta a cui è data in appalto il trasporto dei farmaci generici e fa il giro delle sedi vaccinali per le consegne.

Per quanto riguarda il controllo qualità (elemento S1.3) le Farmacie Ospedaliere hanno il compito di monitorare la temperatura rilevata dai datalog contenuti nei box termici, sia al momento della consegna del produttore o della struttura commissariale sia per quanto riguarda la spedizione dal magazzino ai centri vaccinali, anche se quest'ultimo check non è obbligatorio, poichè si usano box/contenitori termici certificati che garantiscono il mantenimento della temperatura per un certo numero di ore. Tuttavia, l'operazione viene fatta comunque per una questione di controllo di

processo. Le eventuali escursioni termiche emergono grazie al controllo dei tracciati della temperatura segnalati dai device che vengono confrontati con la scheda tecnica o la documentazione aggiuntiva sulle escursioni termiche accettabili fornite dal produttore (elemento R1.1). Altri controlli vengono fatti sulla quantità e numero di lotti attesi mentre non viene fatto alcun controllo sui flaconi, che vengono fatti quando vengono utilizzati nei centri vaccinali. Se si riceve un lotto e si verifica che è inutilizzabile, in quel caso viene inviato il tracciato della temperatura e viene chiesto al produttore (che ha tutte le informazioni sulla stabilità del vaccino) se è ancora utilizzabile. Questa operazione di segnalazione viene fatta da dalla farmacia ospedaliera che si interfaccia con il titolare dell'immissione al commercio del farmaco. Se invece si ricevono dei lotti che riscontrano oggettive criticità (es. flaconi di colore strano) si deve fare la segnalazione del difetto di qualità all' AIFA (elemento R1.3).

PIANIFICAZIONE DELLE RISORSE, VALUTAZIONE DELLA CAPACITÀ DI STOCCAGGIO E CRITICITÀ

Per quanto concerne la pianificazione delle risorse necessarie richieste per lo stoccaggio (elemento P2.2) all'inizio della campagna vaccinale per il magazzino dell'Ospedale San Giovanni Bosco, sono stati acquistati due congelatori per la catena del freddo di -80 °C, un'attrezzatura che presso la farmacia non avevano. La maggiore criticità emerse durante l'assessment era relativa agli spazi disponibili nel magazzino, risultati molto vincolanti ed il grande spazio occupato dai congelatori non consentivano di fare grandi modifiche al layout, pertanto sono state posizionate solo dove c'era disponibilità di spazio. È stato, inoltre allestito vicino ai congelatori da 2-8 °C una zona dedicata alle operazioni di preparazione per la spedizione, che comprende la ripartizione dei vaccini presso i vari centri vaccinali dopo lo scongelamento e l'etichettatura sui box da 2-8 °C contenente informazioni di carattere generale (tipo di vaccino, quantità, numero di lotti). Queste operazioni di preparazione non richiedono molto spazio, pertanto l'allestimento è stato molto semplice, mentre la disponibilità di spazio ridotto del magazzino ha impedito di fare valutazioni ulteriori per la localizzazione ottimale all'interno del magazzino dei congelatori acquistati.

Per soddisfare invece la catena del freddo dei vaccini Moderna e Janssen, sono stati acquistati altri due congelatori da -20 °C. Di fatto, tra gli asset posseduti, vi erano già congelatori con caratteristiche simili, poiché necessari per la conservazione alla medesima temperatura di altri prodotti farmaceutici, ma chiaramente la capacità di stoccaggio richiesta per i vaccini anti-Covid non era sufficiente, pertanto si è proceduto all' acquisto; anche in questo caso la sistemazione è

avvenuta semplicemente valutando spazi disponibili, riservando un ulteriore spazio per le operazioni di preparazione.

Per quanto riguarda la catena del freddo da 2-8 °C (Astrazeneca), mentre prima c'erano problemi di spazi aggiuntivi, in questo caso, data la grande quantità di categorie farmaceutiche che necessitano di questo tipo di conservazione, non sono state acquistate ulteriori attrezzature. È stato infine garantito uno spazio aggiuntivo per i contenitori di dispositivi di preparazione, perché insieme ai vaccini venivano consegnati aghi e diluenti per la preparazione dei vaccini. A livello di capacità di stoccaggio, nei momenti di picco della campagna vaccinale (aprile-luglio), si facevano 8000 - 9000 somministrazioni al giorno e questo significava utilizzare circa 50.000 siringhe alla settimana. Per tale ragione è stato introdotto un magazzino aggiuntivo sempre all'interno dell'ospedale Giovanni Bosco, ma ubicato in una posizione più distante rispetto agli altri materiali utilizzati per la preparazione dei vaccini e questo dilungava i tempi di preparazione per la spedizione. All'acme delle somministrazioni, il numero massimo di fiale stoccate per Moderna è stato 6000, corrispondente a circa 60000 dosi, per Janssen circa 800 flaconi quindi 4000, ma pur condividendo le stesse celle frigorifere, al riguardo non si è mai verificata carenza di disponibilità di stoccaggio. Per quanto riguarda Pfizer, che è risultato il vaccino più utilizzato, la massima capacità raggiunta è stata di circa 20.000 flaconi quindi 120.000 dosi, stoccati senza problemi grazie ai due congelatori da -80 °C acquistati, mentre per Astrazeneca, sia per i problemi di farmacovigilanza che ne hanno compromesso l'utilizzo sia per il tipo di catena del freddo non così vincolante e che ha permesso di utilizzare già le celle frigo a disposizione, la conservazione non è mai stato un punto critico. La quantità più alta che è stata gestita è stata circa 40.000 dosi, molto al di sotto della capacità delle celle frigo a disposizione.

ALLOCAZIONE E DISTRIBUZIONE DEI VACCINI NEI PUNTI VACCINALI

La programmazione vaccinale, che comprende la quantificazione del corretto fabbisogno e l'allocazione nei vari centri vaccinali, non è di responsabilità della farmacia ospedaliera, ma è gestita dalla SC Tecnologie, coordinata dall' Ing. Pensalfini. La farmacia ospedaliera riceve i vaccini da Pfizer o dalla struttura commissariale in base a quello che è il fabbisogno, calcolato sulla base delle prenotazioni comunicate dalla regione Piemonte. Per favorire l'adesione dei cittadini alla campagna vaccinale, specialmente nel periodo della vaccinazione di massa della quarta fase e consentire una pianificazione puntuale degli appuntamenti e della gestione delle dosi è stato messo a disposizione dei cittadini una piattaforma informatica regionale creata ad hoc "Il

Piemonte ti vaccina” per la raccolta delle adesioni online, organizzata in linea generale nelle seguenti fasi:

- Pre-adesione alla campagna vaccinale: in questa fase preliminare il sistema di pianificazione delle vaccinazioni registra l'intenzione da parte dei cittadini a sottoporsi alla vaccinazione, fornendo i dati essenziali (codice fiscale, informazioni generali, numero di telefono). A seconda delle categorie prioritarie che devono ricevere il vaccino il sistema è dotato di un filtro che verifica che il soggetto rispetta i requisiti previsti per lo specifico cluster. Effettuata la validazione, il sistema invia al numero indicato un messaggio con il link che rimanderà al sito, dove si confermerà numero di telefono.
- Gestione delle agende: raccolte le adesioni e valutata la disponibilità delle dosi settimanali di vaccino sulla base della programmazione regionale, vengono programmate le agende sul sistema vaccinale. Data la disponibilità delle agende per ogni singolo punto vaccinale vengono predisposti gli inviti in base alla priorità definita dal piano vaccinale, alla disponibilità dei vaccini e all'agenda del centro vaccinale di riferimento per ciascun cittadino. Quando il sistema che gestisce le agende, calendarizza l'appuntamento, invierà un altro messaggio, in cui sarà indicato l'inizio del codice fiscale, con la conferma di luogo, data e ora.

L'arrivo dei vaccini nel magazzino del Giovanni Bosco viene comunicato dalla struttura commissariale alla direzione generale dell'ASL, che invia immediatamente i dettagli sulla quantità e tipo di vaccini sia alla farmacia ospedaliera che alla SC Tecnologie per la programmazione. Mentre la farmacia ospedaliera svolge le proprie attività di stoccaggio e monitoraggio generale dei prodotti, la SC Tecnologie riceve dalla regione Piemonte i dati della prenotazione degli appuntamenti effettuati dai cittadini nell'ASL di Torino sulla piattaforma informatica regionale creata ad hoc “Il Piemonte ti vaccina”, e sulla base del fabbisogno, programma le allocazioni nei punti vaccinali. L'allocazione viene pianificata settimanalmente in linea con le consegne dei vaccini, che sono settimanali, ma il dettaglio della spartizione nei singoli centri viene rivisto quotidianamente sempre da SC Tecnologie, che invia poi il fabbisogno per ciascun centro vaccinale espresso come numero di dosi il giorno prima delle vaccinazioni in funzione della capacità dei centri vaccinali, della disponibilità di operatori, medici e infermieri e di altre risorse a disposizione alla farmacia ospedaliera, la quale procede nella preparazione e spartizione dei vaccini per i singoli punti [85].

GESTIONE INFORMATIVA

Per la gestione informativa dei farmaci (elemento E3), l'ASL di Torino utilizza due sistemi gestionali diversi: la SC Farmacie Ospedaliere ha accesso al sistema Areas Eengineering, che è il sistema informativo utilizzato per storicizzare dati e attributi delle entità coinvolte nelle strutture ospedaliere gestite da ASL TO (pazienti, prodotti, fornitori). I prodotti sono suddivisi in prodotti economici, dispositivi medici, prodotti farmaceutici, compresi i vaccini anti-Covid stoccati nei magazzini delle farmacie ospedaliere. Per quest'ultimi sono monitorati numero di lotto, inventario delle scorte, scadenze. Si ha quindi una tracciabilità dei vaccini consegnati, sapendo quale lotto, con che scadenza e in quale centro vaccinale è stato eventualmente inviato e questo è molto importante durante la campagna vaccinale, poiché è possibile richiamare eventuali lotti sospetti, cosa effettivamente avvenuta quando si sono verificati problemi di farmacovigilanza per alcuni lotti di Astrazeneca. Solo nel momento in cui i vaccini vengono trasferiti nei punti vaccinali subentra SIRva (Sistema Informativo Regionale per la gestione delle Vaccinazioni), accessibile alla SC Tecnologie, che permette la gestione e la registrazione di tutte le movimentazioni dei vaccini, oltre alla registrazione dell'anamnesi, del consenso informato e dei dati relativi alle somministrazioni. SIRva ha anche la funzione di invio dei dati a livello di sistema centralizzato nazionale, che avranno la possibilità di aggregare i dati raccolti provenienti da tutte le regioni, consentendo di analizzare la consuntivazione delle attività di vaccinazione su tutto il territorio garantendo un corretto monitoraggio dell'andamento della campagna vaccinale.

CRITICITÀ NELLA PIANIFICAZIONE

In merito al processo di pianificazione e allocazione dei vaccini nei centri vaccinali, durante la conservazione con l'Ingegnere Pensalfini sono emerse diverse criticità di gestione.

Le grandi sfide affrontate sono state il dislivello che si è verificato in diversi momenti della campagna vaccinale fra disponibilità di vaccini e la domanda richiesta, specialmente durante la quarta fase di fine luglio-inizio agosto, quando il target della popolazione è aumentato rispetto alle precedenti e la necessità di pianificare l'offerta nei centri vaccinali, in maniera tale da garantire il consumo delle dosi nel più breve tempo possibile minimizzando gli sprechi e rispettando il profilo posologico dei vaccini, in particolare la necessità di somministrare le seconde dosi di vaccino dopo 21 o 28 giorni dalla prima inoculazione. Oltre a questi vincoli si poteva verificare il rischio di ricalendarizzazione degli appuntamenti, cosa che effettivamente si è verificata quando

il vaccino Astrazeneca è stato sospeso a seguito di un problema di farmacovigilanza o quando durante l'estate una parte non indifferente di cittadini, nel momento della pianificazione delle vacanze estive e sapendo che passavano circa 3-4 settimane dalla seconda dose, hanno deciso di presentarsi o meno agli appuntamenti anche sulla base di questa valutazione, creando non pochi problemi di ripianificazione delle allocazioni dei vaccini nei centri vaccinali. Inoltre veniva fornita solo una stima di consegna mensile, con le previsioni del numero di vaccini in arrivo per le quattro settimane considerate. Pertanto anche la quantità di vaccini in arrivo non era mai rappresentata da informazioni puntuali e questo creava ulteriori disagi per la SC Tecnologie: se per una determinata settimana erano previsti x dosi da somministrare, dopo 21-28 giorni era necessario allocare x dosi per la seconda inoculazione e se in quelle settimane ne arrivavano in quantità inferiori rispetto a quanto previsto occorreva dirimere un'ulteriore criticità. In quest'ultimo caso la direzione generale dell'ASL di Torino, si impegnava ad assorbire le carenze di vaccini, andando a contrattare il trasferimento dei vaccini mancanti con le altre ASL piemontesi.

Alla luce di questi fattori è stata richiesta un'alta reattività nel modulare l'offerta vaccinale in funzione degli impulsi esterni, poiché a livello di soluzione, la SC Tecnologie è vero che ha a disposizione un software gestionale che la supporta nel soddisfare l'offerta dei singoli punti vaccinali, ma con tutti i vincoli stringenti e la variabilità che caratterizza il contesto non esiste in realtà nessun software disponibile sul mercato che fornisca automaticamente la distribuzione nei nodi a valle. Oltre al software, è stato essenziale anche il confronto fra i responsabili, l'analisi delle proiezioni, gli aggiustamenti continui di ogni giorno in funzione delle situazioni che si venivano a creare. Infine, sono stati determinati strategie messe in campo dalle istituzioni regionali al fine di garantire il livellamento corretto fra domanda e offerta: il caso emblematico sono stati gli open day, ossia giornate, o notti, dedicate alle somministrazioni del vaccino, senza prenotazione e, in alcuni casi anche senza limiti di età, servite ad ampliare il numero delle persone immunizzate nei momenti di maggiore disponibilità di vaccini e a non accumulare dosi preziosi che avrebbero corso il rischio di essere poi scartate, causa deperimento.

3.6 PROCESSI LOGISTICI A LIVELLO DI PUNTO VACCINALE

FASE OPERATIVA	DESCRIZIONE ATTIVITÀ	AREA DI SVOLGIMENTO	FIGURA RESPONSABILE
Ingresso	Accoglienza dei soggetti da vaccinare e verifica della prenotazione e controllo della temperatura corporea (accesso negato in caso di temperatura ≥ 37.5 °C). Viene eseguita la sanificazione a premessa dell'ingresso. Interfaccia con i pazienti in merito a richiesta di informazioni e/o segnalazione di eventuali problematiche inerenti le prenotazioni.	Ingresso all'esterno della struttura	Operatore sociosanitario
Accettazione	Verifica delle generalità dell'utente e della sua accettazione. Se confermato, passaggio all'area di attesa.	Area di attesa	Personale amministrativo
Anamnesi pre-vaccinale	Firma dei moduli relativi all'informativa del consenso informato da parte del paziente.	Area di attesa	Operatore sociosanitario
Valutazione clinica pre-vaccinale	Verifica della documentazione vaccinale compilata in precedenza per definire l'idoneità alla vaccinazione.	Unità vaccinale	Personale medico
Preparazione dosi del vaccino	Preparazione del vaccino con predisposizione di specifiche procedure in funzione del tipo di vaccino in uso. Consegna delle siringhe alle unità vaccinali per la somministrazione. Realizzazione di attività propedeutiche alla gestione della seduta vaccinale (controllo frigo, controllo lotti, etc.).	Unità vaccinale	Personale medico/Assistente sanitario (infermiere)
Somministrazione del vaccino	Inoculazione del vaccino.	Unità vaccinale	Personale medico/Assistente sanitario (infermiere)
Registrazione dell'inoculazione	Terminata la somministrazione del vaccino, si procede con la registrazione dell'avvenuta vaccinazione tramite SIVra. Consegna riepilogo con appuntamento (prima dose) o certificato di vaccinazione (seconda dose). Raccolta e archiviazione della documentazione vaccinale.	Sala registrazione	Personale amministrativo
Osservazione/assistenza medica	Osservazione dei pazienti neo vaccinati nei 15 minuti successivi all'inoculazione (o per periodicità maggiori qualora disposte dal Medico) terminati i quali possono essere congedati o assistiti per eventuali controlli, qualora si manifestassero reazioni avverse.	Area osservazione	Personale medico

Tabella 13: Fasi dell'attività vaccinale [87]

Nell'ultimo nodo della catena logistica avviene il processo di "consegna" del prodotto, che nella fattispecie corrisponde all'atto di somministrazione del vaccino. Il punto vaccinale, cioè il punto di raccolta dedicato esclusivamente alla vaccinazione, deve superare un piano di fattibilità ed osservare una serie di linee guida, per potere essere allestito efficientemente ed efficacemente e garantire un'esperienza di vaccinazione in tempi rapidi. Il punto vaccinale è di fatto un centro attivo e dinamico basato su un modello organizzativo modulare e caratterizzato per un alto grado di standardizzazione delle operazioni della seduta vaccinale, che riguardano principalmente il percorso fisico, temporale ed operativo all'interno del centro. Ogni attività deve essere svolta in un'area adeguatamente progettata, coinvolgendo specifiche figure professionali che garantiscono l'andamento delle attività secondo elevati standard qualitativi. Le attività operative all'interno del punto vaccinale rientrano, come detto in precedenza, sono associate all'elemento definito convenzionalmente V1, in quanto non esistente nel modello SCOR, che comprende la somministrazione e lo smaltimento dei rifiuti. Nella Tabella 13 sono riassunti i processi principali dell'elemento denominato V1.1 relativi alla seduta vaccinale.

3.6.1 SMALTIMENTO DEI RIFIUTI

La campagna vaccinale ha generato una quantità insolita di rifiuti, in particolare i flaconi, derivante dalle operazioni di somministrazione. Pertanto è stato necessario adottare un piano di gestione dei rifiuti, efficace e sicuro, valutando trattamenti specifici o la possibilità di esternalizzare al settore privato.

Quest'ultima operazione la si identifica con il sottoelemento M1.7, che stante il modello SCOR viene descritto come l'attività associata alla raccolta e alla gestione dei rifiuti durante la fase di MAKE (produzione). Poiché in questo caso non si tratta di produzione, come anticipato, convenzionalmente ci si riferirà a questa fase come V1.2.

Per quanto concerne l'ASL di Torino, ha deciso di affidarsi ai servizi Covid Service offerti dal Gruppo EcoEridania Spa, azienda ligure, che smaltisce in modo rapido, sicuro e a norma di legge i rifiuti derivanti dalle vaccinazioni anti-Covid e dalle iniziative contingenti messe in atto per il contenimento della pandemia come appunto le attivazione di punti straordinari di vaccinazione, garantendo il tracciamento dell'intero percorso di smaltimento. Stante le informazioni fornite dalla società, dopo aver preso accordi con l'azienda, un addetto specializzato consegna dei contenitori omologati dove verranno inseriti i flaconi da smaltire prodotti durante le vaccinazioni. Una volta riempiti correttamente, i contenitori vanno chiusi in attesa che il personale specializzato provveda

al ritiro. Questo avviene a seguito di una calendarizzazione concordata fra l'azienda e il centro vaccinale, in base alle necessità del punto vaccinale, verosimilmente quando viene raggiunto un adeguato volume di flaconi da smaltire. A questo punto l'operatore si reca presso il centro vaccinale per ritirare i contenitori e spedirli in sicurezza presso le strutture dove avviene il corretto smaltimento e a norma di legge dei rifiuti contenuti al loro interno.

Vi sono poi altre strategie di smaltimento adottate in base alla scelta regionale e anche al tipo di vaccino.

Abbastanza diffusa è la pratica avanzata da SIFO (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera) che prevede una strategia di smaltimento basata sull'inserimento di una goccia di colorante blu di metilene/eosina in ogni flacone contenente un residuo di vaccino, così da alterare e rendere inutilizzabili le gocce residue nei fondi dei flaconi multidose, dopo la somministrazione delle dosi autorizzate/ufficiali. Il metodo di colorazione rende inutilizzabili i residui di vaccino, permettendo di osservare le indicazioni dell'EMA relative alla distruzione delle quantità di vaccino eventualmente avanzate per motivi di sicurezza e per prevenire il loro uso irregolare/illegale. L'inserimento del colorante segnala quindi che il flacone contenente il residuo dovrà essere smaltito in un contenitore con dei taglianti che verrà poi a sua volta inserito in un contenitore per rifiuti speciali, rivolto ai soli flaconi resi inutilizzabili [87]-[88].

3.7 INDICI DI PERFORMANCE

Tramite il modello SCOR sono stati selezionati gli indicatori di performance più utili, al fine di monitorare i processi logistici che vengono gestiti nei tre nodi della supply chain analizzati e avere una panoramica dell'andamento complessivo delle attività. L'analisi è condotta sotto il profilo dell'affidabilità, reattività, agilità, costo e dell'efficienza nella gestione delle risorse che sono i cinque attributi di performance riconosciuti dal modello e sotto i quali sono categorizzate le metriche usate per esprimere l'efficacia della strategia adottata, in questo caso per la distribuzione dei vaccini anti-Covid. Gli indicatori o Key Performance Indicator (KPI) sono individuati quindi sulla base di due dimensioni, il tipo di attività a cui fanno riferimento e appunto l'attributo di performance previsto dal modello SCOR. Si sono quindi proposti alcuni dei KPI per cercare di valutare in maniera olistica e non settoriale le prestazioni globali della catena di approvvigionamento dei vaccini anti-Covid e valutare sulla base di queste tutte le azioni per mantenere elevato lo standard con cui sono eseguiti i processi. Si propone in seguito una descrizione e il proposito dei KPI scelti in funzione delle due dimensioni:

- Pianificazione della catena di approvvigionamento (P1) ed affidabilità:
 - *Accuratezza previsionale*, indicatore che misura la consuntivazione in percentuale tra la previsione fatta circa la domanda di vaccini anti-Covid e il consumo effettivo in uno specifico orizzonte temporale. Il KPI permette quindi di valutare la precisione delle previsioni fatte circa la domanda del farmaco nell'ambito del processo di Demand Planning. L'indicatore è utilizzato, per quanto riguarda l'Italia, a livello centrale (struttura commissariale), in cui vengono prese le decisioni sugli approvvigionamenti, ma può anche essere applicato ad altri livelli di sistema se la previsione è decentralizzata e i livelli inferiori (ad es. le regioni) determinano autonomamente la quantità d'ordine.

- Pianificazione della catena di approvvigionamento (P1) ed agilità:
 - *Percentuale di ordini emessi come ordini di emergenza*, indicatore che misura la percentuale di ordini di contratto che sono emessi come ordini di emergenza. Quando si manifestano situazioni emergenziali, che possono essere rappresentati da ritardi nella vaccinazione di cluster prioritari (ad esempio anziani) o provenire da aree di contagio critiche che necessitano anche di interventi come la vaccinazione per il contenimento, il nodo richiedente può sollecitare il nodo superiore (ad esempio regione-stato) a indirizzare prioritariamente rispetto ad altri nodi, una quantità di vaccini sufficienti a superare o alleggerire l'emergenza. Un'alta percentuale di ordini di emergenza può essere da stimolo nel regolare i tempi di consegna dell'ordine o rivedere i piani di previsione della domanda.

- Pianificazione della catena di approvvigionamento (P1) ed efficienza:
 - *Numero medio di ordini elaborati per equivalente a tempo pieno* (in inglese full-time equivalent, FTE), indicatore che misura il numero medio di ordini elaborati per ogni risorsa uomo che lavora nell'unità di approvvigionamento in un orizzonte temporale specifico. Questo indicatore rappresenta la produttività o l'efficienza dell'unità di approvvigionamento del governo centrale o degli hub regionali e sulla base del valore, si possono proporre di miglioramento, quali formazione o sviluppo delle competenze per il personale.

- Pianificazione dell'approvvigionamento (P2) ed affidabilità:
 - *Tasso di evasione ordini*, indicatore che misura il rapporto fra la quantità effettiva di vaccini anti-Covid spediti dal fornitore e la quantità prevista dal contratto d'ordine in un determinato periodo di tempo. KPI utile soprattutto al governo che è in grado di valutare la capacità nel rispettare gli obblighi contrattuali in termini da parte delle aziende produttrici dei vaccini anti-Covid.

- Pianificazione dell'approvvigionamento (P2) e reattività:
 - *Spedizioni in tempo da parte dei fornitori*, calcolato come percentuale sulle spedizioni totali. È possibile usare questo indicatore per monitorare il tempo di risposta del fornitore sulle spedizioni in un determinato periodo di tempo.

- Pianificazione dell'approvvigionamento (P2) e costo:
 - *Costo totale del processo di pianificazione*, calcolato come percentuale dei costi totali della supply chain. Può essere anche considerato il costo medio stimato di gestione dell'intero processo di pianificazione dell'approvvigionamento per numero di ordini in un periodo di tempo specifico (es. mese, trimestre, anno). Quali costi operativi (stipendi, forniture per l'ufficio, costo per l'utenza, etc.) includere è dipende dalle specifiche modalità di calcolo del governo o della regione.

- Approvvigionamento (S1) ed affidabilità:
 - *Accuratezza dell'inventario dei vaccini anti-Covid*, calcolato come la percentuale della quantità effettiva dell'inventario (del magazzino centrale o quelle delle farmacie ospedaliere delle ASL regionali) sulla quantità registrata nel sistema gestionale dell'inventario. L'analisi del KPI è fondamentale per prevenire problemi come l'esaurimento delle scorte e può essere utilizzato per valutare le prestazioni del magazzino a cui è applicato e opportunità di miglioramento.
 - *Tasso di incidenti nel magazzino*, indicatore che misura il numero totale di incidenti avvenuti nel magazzino per un periodo di tempo definito. Il valore del KPI può rivelare una cattiva gestione del magazzino, personale non sufficientemente addestrato, linee guida di sicurezza poco chiare, attrezzature difettose attrezzature o in condizioni fatiscenti. L'analisi di questo dato permette di individuare le aree

che necessitano di miglioramento determinando la causa degli incidenti e intervenire con apposite azioni di miglioramento.

- Approvvigionamento (S1) e costo:

- *Costi di stoccaggio*, che comprendono tutti i costi relativi all'immagazzinamento, il costo del lavoro, forniture, attrezzature, sistemi di gestione informativa. Questa metrica può essere formulata come il rapporto fra il costo totale di stoccaggio e il numero di unità stoccate o fra il costo totale di stoccaggio e il volume in metri cubi (m³) o l'area di stoccaggio (m²) occupato dai prodotti. L'indicatore garantisce una maggiore visibilità delle diverse componenti di costo di un magazzino e permette di valutare eventuali miglioramenti per ridurre i costi.

- Approvvigionamento (S1) ed efficienza:

- *Utilizzo della capacità di stoccaggio*, indicatore che misura la percentuale di utilizzo effettivo dello spazio dedicato alla conservazione dei vaccini rispetto allo spazio totale disponibile per la conservazione. Monitorando l'utilizzo dello spazio di stoccaggio, si può opportunamente migliorare la capacità di stoccaggio, per esempio, rimuovendo i prodotti scaduti, massimizzando l'uso dello spazio di stoccaggio, rivalutando il layout, le disposizioni delle unità di stoccaggio ed il flusso di materiale.
- *Indice di rotazione del magazzino* dei vaccini anti-Covid esprime il numero di volte in cui, in un periodo di tempo definito, i prodotti si "rinnovano" di altri. La formula è rappresentata dal rapporto dal costo del venduto dei vaccini spediti al nodo successivo e la giacenza media di magazzino nello stesso periodo. Analiticamente un alto valore dell'indice di rotazione implica una velocità di rotazione più alta, mentre un indice di rotazione basso, significa invece che le scorte sono stoccate in magazzino per più tempo e quindi ruotano più lentamente. Sulla base dei valori, è possibile fare valutazioni simili a quelle che si possono fare per il precedente KPI.

- Reso (R1) ed affidabilità:

- *Scorte inutilizzate dovute a scadenza o danneggiamenti*, calcolato come la percentuale di scorte di vaccini non somministrabili a causa della scadenza o di eventuali danneggiamenti sulla quantità totale stoccata in magazzino per un periodo

di tempo definito. L'indicatore misura quindi l'abilità del personale nel gestire correttamente i flussi di materiale (metodo FEFO) e trasporto.

- Reso (R1) e costo:

- *Valore dello stock inutilizzato dovuto a scadenza o danneggiamenti*, calcolato come la percentuale fra il valore totale dei vaccini anti-Covid scartati ed il totale del valore dei vaccini immagazzinati nello stesso periodo e per la stessa struttura. Sulla base dei valori, è possibile fare valutazioni simili a quelle che si possono fare per il precedente KPI.

- Pianificazione della spedizione (P4) ed affidabilità:

- *Accuratezza della previsione*, calcolata come percentuale delle spedizioni effettuate secondo la schedulazione originaria rispetto alle spedizioni totali

- Pianificazione della spedizione (P4) e reattività:

- *Tempo di elaborazione dell'ordine di magazzino*, indicatore che misura il tempo medio (in minuti o ore) dal momento in cui viene ricevuto un ordine di vaccini nel magazzino (Pratica di Mare, farmacie ospedaliere) o punto vaccinale fino all'istante in cui i farmaci vengono stoccati nelle rispettive unità di conservazione. Questo indicatore aiuta a monitorare l'efficienza e la reattività operativa di una struttura di stoccaggio e identificare le opportunità di miglioramento nelle prestazioni del personale nella gestione degli ordini e nel tempo di risposta.

- Pianificazione della spedizione (P4) e costo:

- *Costi di spedizione totali.*

- Spedizione (D1) ed affidabilità:

- *Spedizioni in tempo da parte dei fornitori*, calcolato come percentuale sulle spedizioni totali. È possibile usare questo indicatore per monitorare il tempo di risposta del fornitore sulle spedizioni in un determinato periodo di tempo.
- *Accuratezza dell'ordine*, indicatore che misura per un periodo di tempo definito, la percentuale di ordini che aderiscono a criteri prestabiliti, ad esempio correttezza

dell'imballaggio dei lotti di vaccino, integrità dei prodotti. KPI utile soprattutto al governo che è in grado di valutare la performance delle aziende produttrici dei vaccini anti-Covid e dei loro eventuali partner di spedizione.

- Spedizione (D1) e reattività:

- *Lead time di consegna*, indicatore che misura il tempo medio che intercorre tra l'allocazione dei vaccini (decisa dal governo o dalle ASL a seconda del momento di distribuzione) e l'istante di ricezione dei farmaci nel nodo inferiore. Monitorare il lead time dell'ordine per una specifica regione, percorso o struttura di destinazione può migliorare i tempi di risposta, pianificando meglio le spedizioni, intervenendo nell'ambito del processo di routing, cioè nella definizione del percorso del prodotto dall'origine fino a destino. L'attività prevede anche la scelta del mezzo di trasporto e del vettore per ogni segmento del percorso.
- *Tempo medio di carico/scarico del veicolo*, indicatore che misura il tempo medio necessario per caricare/scaricare i vaccini nel/dal mezzo di trasporto ad ogni ritiro/consegna per un periodo di tempo definito. Il KPI riflette l'efficienza dei sistemi di trasporto e distribuzione e dovrebbe essere preso in considerazione nella pianificazione dei percorsi di trasporto per i diversi tipi di veicoli adottati.

- Spedizione (D1) e costo:

- *Costo totale del trasporto*, calcolato come la somma di tutti i costi di trasporto in funzione del percorso effettuato per la distribuzione dei vaccini per un periodo di tempo definito. I costi comprendono banalmente il carburante, materiali come i pneumatici, le attività di manutenzione, mentre se si procede con l'esternalizzazione, i costi saranno allocati per il servizio di distribuzione di società. Il monitoraggio di questi costi può rilevare tendenze che hanno effetti sulle decisioni operative, come l'uso di veicoli, il processo di routing, la scelta di affidarsi all'outsourcing, etc.

- Spedizione (D1) ed efficienza:

- *Utilizzo della capacità di trasporto*, calcolato come la percentuale della capacità di trasporto (in kg o m³) totale consumata rispetto alla capacità di trasporto totale effettiva/disponibile. È possibile monitorare l'utilizzo della capacità per un

determinato percorso, regione per assicurare un uso efficiente dei veicoli e delle risorse in generale, cercando di aumentare l'utilizzo della capacità per eliminare gli sprechi e migliorare il servizio ai cittadini.

- Somministrazione (V1): Al fine di indirizzare l'attività vaccinale sono stati raccolti alcuni KPI comuni nell'attività di monitoraggio delle aziende sanitarie (Tabella 14), considerando la frequenza di rilevazione. I seguenti KPI non sono stati tratti dal modello SCOR, poiché quest'ultima fase rappresenta un unicum rispetto alle attività logistiche previste dal modello, che sono invece comuni alle attività gestite in ambito manifatturiero, per cui lo SCOR si presta adeguatamente [40],[80],[89]-[91].

<i>Indicatore</i>	<i>Frequenza di rilevazione</i>
Numero di dosi erogate per ora di attività	Giornaliera
% dosi scartate sul totale di dosi erogate	Settimanale
% popolazione target che esegue la vaccinazione sul totale della popolazione target prenotata	Giornaliera
% di schede di registrazione della vaccinazione sul sistema informativo correttamente compilate sul totale della popolazione vaccinata	Giornaliera

Tabella 14: KPI utilizzati dalle aziende sanitarie locali per il monitoraggio delle attività [80]

3.8 CRITICITÀ E PROPOSTE DI MIGLIORAMENTO

A valle dell'analisi della fase di approvvigionamento e distribuzione dei vaccini anti-Covid, il paragrafo seguente riassume le maggiori criticità emerse nella catena logistica, con l'obiettivo di individuare delle soluzioni tecnologiche, potenzialmente efficaci per migliorare l'impatto di governo della pandemia a livello di supply-chain dei vaccini anti-Covid.

Le criticità possono essere percepite con intensità differente a seconda della tecnologia a disposizione del singolo paese o regione che gestisce la campagna vaccinale e anche l'Italia, pur essendole riconosciuta una gestione generalmente positiva della campagna vaccinale, ha riscontrato alcune oggettive difficoltà.

Nei seguenti paragrafi si analizzano, quindi, più dettagliatamente criticità e si avvanzeranno possibili proposte di miglioramento, alla luce dell'esperienza condivisa dalle strutture dell'ASL della Città di Torino e consultazione di materiali pubblicati da enti tecnici quali l'Osservatorio Interdisciplinare Trasporto Alimenti e farmaci (OITAf), il Freight Leader Council, associazione privata che riunisce aziende leader della filiera della logistica per tutte le modalità di movimentazione con lo scopo di formulare giudizi e indirizzi tecnici rivolti alle istituzioni per contribuire allo sviluppo della logistica sostenibile e alcuni casi reali applicati in contesti sanitari.

3.8.1 FASE DI SOMMINISTRAZIONE

Un primo aspetto su cui intervenire, in ottica anche di prevenzione, riguarda la somministrazione, momento strategico ed essenziale della campagna vaccinale. Per tale ragione risulta importante architettare le catene di fornitura in funzione delle esigenze della somministrazione del vaccino anti-Covid, che allo stato attuale è caratterizzato da modalità diverse in funzione della tecnologia del vaccino, del profilo del vaccinando, del sito dove avviene la somministrazione, etc.

Queste differenti modalità hanno quindi un effetto sul numero di personale e sui tempi di esecuzione. Si consiglia quindi, specialmente prima della campagna vaccinale, di simulare ogni attività della somministrazione, calcolando il tempo delle singole operazioni e cercando attraverso migliorie di ottimizzare il processo.

Per esempio, alcuni centri vaccinali di grandi dimensioni possono arrivare anche a 40-50 linee/box vaccinali e per poter gestire questa tipologia di centri è necessario avere attese differenziate, ad esempio distinguendo gruppi composti da una decina di box, ai quali fanno capo le rispettive sale d'attesa con posti a sedere. Inoltre le linee vaccinali dei centri di somministrazione di massa hanno

un tempo medio di inoculazione di circa 4-5 minuti, ma può capitare che vi siano deviazioni standard elevate, dovuti a singoli casi specifici che facciano allungare i tempi di attesa.

L'Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) di Bergamo Ovest, in un'ottica di efficientamento delle operazioni, ha implementato internamente un software in grado di fungere sia da eliminacode che di gestore delle attese, dotato di un algoritmo in grado di livellare le code sulle varie sale d'attesa, in modo automatico.

Modelli di simulazione sono necessari anche per dimensionare il personale addetto alle attività di somministrazione nei punti vaccinali di massa o in quelle a domicilio, considerando che devono essere considerate eventuali pause di riposo, imprevisti, come reazioni avverse nei vaccinandati e nei vaccinati, target della popolazione da vaccinare e di tutte le attività di preparazione del vaccinando stesso: accettazione, consenso, registrazione, osservazione.

La simulazione delle attività è fondamentale nella valutazione di fattibilità sulla base dei target quantitativi e temporali porterà e una stima scientificamente fondata sulla produttività oraria del processo stesso [92]-[94].

3.8.2 LOCALIZZAZIONE E SPAZI DEI PUNTI DI SOMMINISTRAZIONE

All'inizio della campagna vaccinale è molto importante, mediante analisi di supporto effettuato con strumenti geomatici e di geostatistica delle popolazioni, garantire la migliore localizzazione possibile dei centri di vaccinazione e quindi l'ultimo miglio della distribuzione, proprio perché una potenziale criticità è l'accesso agevolato nei centri in sicurezza, impiegando percorsi medi per raggiungerli con disponibilità di parcheggio e di spazi di attesa.

Gli spazi inoltre dovranno essere individuati considerando la disponibilità di collegamenti di rete, energia elettrica, adeguata illuminazione (sia ambientale sia puntuale per evidenziare l'area di somministrazione), riscaldamento e raffrescamento, rete idrica e fognaria, oltre alla facilità di stoccaggio e prelievo dei rifiuti e degli scarti (opportunamente identificati e differenziati) [92]-[93].

3.8.3 LOGISTICA INVERSA

La fase della logistica inversa, relativa alla raccolta degli scarti e rifiuti prodotti durante la somministrazione può presentare una criticità iniziale legata nuovamente alla scelta di localizzazione di un eventuale sito vaccinale di massa che non usufruisce di servizi di raccolta dei rifiuti sanitari già esistenti come possono essere i punti realizzati presso strutture non ospedaliere o assimilabili o potrebbero esserci aumenti significativi nella produzione di rifiuti. Una stima della produzione di rifiuti sulla base della produttività attesa di vaccinazioni da parte di ciascun centro vaccinale allestito permette di definire il meglio possibile un bando per l'affidamento ad un soggetto o ad un concerto di soggetti per la raccolta e successivo smaltimento [92]-[93].

3.8.4 DISTRIBUZIONE DELL'ULTIMO MIGLIO E UNITÀ MOBILI

Un'altra particolare complessità nella distribuzione dell'ultimo miglio riguarda riguarda i soggetti delle Rsa e over 80, che molto probabilmente hanno difficoltà a recarsi in appositi siti di vaccinazione. Per quanto concerne l'Italia, come specificato in precedenza, in questa categoria rientrano circa 6,483 milioni di persone, pertanto occorre disporre di mezzi necessari per il trasporto dei vaccini anche per questi soggetti.

Una soluzione logica e facilmente percorribile è data dall'utilizzo delle unità mobili che garantiscono non solo le vaccinazioni nelle RSA e quelle a domicilio, ma anche a quelle località periferiche e con carenza di strutture mediche fisse. Si consiglia, quindi, il corretto dimensionamento di unità mobili e la predisposizione di piani specifici per eventuale approvvigionamento e la stima del personale necessario per la conduzione, gestione e manutenzione dei mezzi. OITAf, in particolare, suggerisce seguenti azioni:

- censimento delle automediche (Mezzi di Soccorso Avanzati, MSA) a livello regionale e di singole ASL;
- censimento delle autoambulanze disponibili a livello regionale, anche presso operatori privati o del volontariato e predisposizione di un kit di vaccinazione base e unico a livello nazionale per l'utilizzo delle stesse come Unità Mobili in emergenza;
- sganciamento delle Unità della Croce Rossa Italiana da ogni impegno non essenziale sul territorio, sostituzione delle stesse con mezzi e personale di altre organizzazioni, e impegno massimo della CRI nella fornitura di unità mobili complete di equipaggio e strumentazione [92]-[93].

3.8.5 PIANIFICAZIONE E GESTIONE DEGLI APPUNTAMENTI

Dalle testimonianze ottenute, un'altra criticità è stata l'attività di pianificazione degli appuntamenti per le somministrazioni e l'allocazione dei vaccini nei punti vaccinali, che si sono dimostrate molto complesse, provocando spesso spostamenti nelle prenotazioni effettuate, in particolare nel periodo della quarta fase (a partire da giugno 2020), momento più critico della campagna, con un numero elevatissimo di cittadini che avevano richiesto il vaccino. Come effettivamente sottolineato dall'Ingegnere Pensalfini dell'Asl della Città di Torino, non esiste sul mercato nessun software commerciale che fornisca automaticamente e in un solo istante la corretta spartizione dei vaccini nei punti vaccinali, ma esistono comunque diversi software gestionali molto innovativi che possono fungere da supporto alle attività. Nel seguente paragrafo, quindi, a partire dall'analisi di OptaPlanner, solver (o risolutore) di modelli di programmazione matematica sviluppato in ambiente Java dalla società Red Hat (sussidiaria di IBM), considerato ai fini della trattazione, come esempio di riferimento, si cercherà di definire le proprietà necessarie di un potenziale tool gestionale per la corretta ed efficace programmazione. Un primo approccio prevede l'assegnazione degli appuntamenti in base all'ordine di prenotazione, ma questo può creare criticità, per esempio in termini di sovraccarico di sistema, che induce ad escludere le persone con una connessione più lenta. Questo si traduce in un iniquo accesso ai vaccini e in un'esperienza scadente nell'utilizzo dei servizi di prenotazione e a causa di ciò alcuni cittadini potrebbero anche rinunciare a prenotarsi. Inoltre la scelta del centro di vaccinazione, non garantisce affatto la certezza dell'inoculazione per la data selezionata, a causa anche della potenziale carenza di vaccini in determinati periodi ed è molto difficile definire dei criteri di priorità come età o stato della seconda dose. È pertanto molto complesso implementare un sistema che soddisfi i singoli bisogni e che sia allo stesso tempo efficiente per chi ha responsabilità di gestione.

Sfruttando invece solver adeguati è possibile pianificare degli appuntamenti per la vaccinazione e in particolare prioritizzare i soggetti da vaccinare e assegnare quest'ultimi in determinate fasce orarie in funzione di molteplici vincoli, a seguito dell'inserimento delle proprie informazioni in un portale apposito. Gli appuntamenti sono quindi assegnati in base a specifici criteri di priorità e l'orario e il luogo dell'appuntamenti in base a vincoli di pianificazione preconfigurati. L'approccio dell'assegnazione automatica risulta, quindi, migliore di un approccio in cui l'utente può selezionare l'orario e il luogo dell'appuntamento tra diversi slot disponibili e garantisce

maggiore equità nell'assegnazione degli appuntamenti di vaccinazione rispetto al metodo selezionato dall'utente.

Alla luce di questi vantaggi, quest'ultimo approccio è quello più diffuso e anche in Italia è stato implementato nelle singole regioni. Tuttavia sono emerse diverse sfide che hanno messo alla prova la capacità organizzativa, in particolare:

- La necessità da parte del sistema di riprogrammare gli appuntamenti a seguito di modifiche da parte del cittadino.
- La somministrazione della seconda dose.

La maggior parte dei vaccini anti-Covid richiede due dosi e per garantire un'efficacia ottimale devono essere rispettati diversi requisiti, in particolare la seconda dose deve essere somministrata entro un determinato intervallo di tempo rispetto alla prima dose e deve essere somministrato lo stesso tipo di vaccino della prima dose.

La principale questione che il pianificatore si trova ad affrontare, in presenza di limitata disponibilità di vaccini, è se assegnare l'appuntamento al paziente che ha bisogno della seconda dose o dare l'appuntamento a un altro soggetto per la prima dose. Una soluzione potrebbe essere quello di ripartire equamente l'assegnazione dei vaccini tra le persone che ricevono la prima e la seconda dose, ma è necessario comunque evitare che si accumulino troppe persone che necessitano della seconda dose, poiché a causa di potenziale carenza di offerta, sarebbe inevitabile la posticipazione della seconda somministrazione con il rischio concreto di rendere la prima vaccinazione molto meno efficace.

Il supporto del solver, quindi, permetterebbe di assegnare gli appuntamenti ai pazienti rispettando diversi vincoli, che possono essere forti, medi o deboli. I vincoli forti sono in genere quelli più stringenti e riguardano:

- Capacità del centro vaccinale: l'assegnazione è valida se non supera la capacità di somministrazione del punto vaccinale.
- Disponibilità di un tipo di vaccino per un determinato periodo (giorno o fascia oraria) nel centro vaccinale.
- Attribuzione di un tipo di vaccino alla fascia di età prevista in base alle indicazioni delle autorità sanitarie locali.
- Vaccino per un'eventuale seconda dose uguale a quello inoculato per la prima dose.
- Periodo di tempo che intercorre fra le due dosi nel rispetto del regime posologico del vaccino.

Ci sono poi dei vincoli meno stringenti che devono essere rispettati, specialmente quando non c'è abbastanza disponibilità per soddisfare tutte le richieste, come:

- Garantire che tutti gli appuntamenti all'interno della finestra temporale di pianificazione per la vaccinazione vengano assegnati evitando quindi possibili sprechi dei vaccini.
- Prioritizzare gli appuntamenti in base a criteri definiti, come l'età o il lavoro svolto, fermo restando che è opportuno sempre garantire maggiore priorità alle seconde dosi e che il governo centrale è in grado di livellare la domanda attraverso la definizione di fasi di somministrazione in cui il cittadino, in base alle proprie caratteristiche, può aderire.

Esistono infine dei vincoli più deboli, che non sono necessariamente da rispettare, ma qualora possibile, rendono più efficace l'esperienza di somministrazione come l'assegnazione del paziente al centro di vaccinazione al fine di minimizzare la distanza di percorrenza per raggiungere il punto assegnato.

Solver adeguati come OptaPlanner determinano un calendario di appuntamenti combinando il set di dati che include tutte le informazioni sui pazienti, i vaccini e i centri di vaccinazione.

Tuttavia, il fattore critico di successo è la *pianificazione continua* che permette di gestire contemporaneamente uno o più periodi di pianificazione e reiterare tale processo ogni ora, giorno, settimana, poiché le variazioni negli appuntamenti (dovuti ad esempio alle cancellazioni o all'assenza dei pazienti nelle date stabilite) sono sistematiche.

Vaccination scheduling: continuous planning

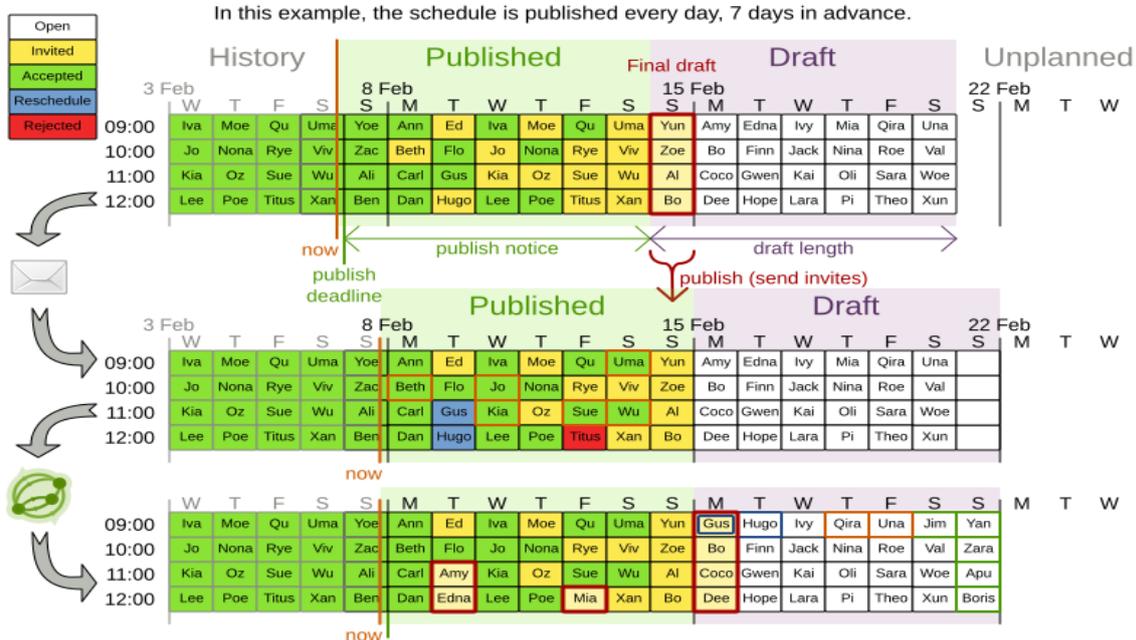


Figura 33: Esempio di programmazione continua per la schedulazione delle vaccinazioni [95]

Nella Figura 33 viene mostrato attraverso uno scenario esemplificativo, il funzionamento generale di pianificazione proposto da OptaPlanner. Supponendo di gestire una finestra di pianificazione di due settimane, questo “time bucket” viene suddiviso a metà. Nella prima settimana (quella corrente) alcuni pazienti vengono informati della conferma dell’appuntamento per quel giorno e orario (risultato generato dal solver nel rispetto dei vincoli precedentemente intravisti) mentre gli altri, a mano a mano che la campagna vaccinale procede, vengono “invitati” ad accedere agli appositi portali (regionali per quanto concerne l’Italia) e dare la propria adesione alla campagna vaccinale. La settimana successiva, invece, presenta una bozza di appuntamenti non pubblici dove altri cittadini vengono momentaneamente collocati in attesa di essere collocati nella poter dare la propria adesione e ricevere la conferma dell’appuntamento o collocare per esempio cittadini che hanno ricevuto l’appuntamento e l’hanno riprogrammato o rifiutato, necessitando pertanto di una nuova ricalendarizzazione.

Nell’ esempio in figura, quando viene eseguita la pianificazione, il risolutore avvia una ricerca nella finestra di pianificazione di due settimane (ma può essere un intervallo più o meno esteso) degli appuntamenti da riprogrammare o rifiutati, generando la soluzione ottimale attraverso opportuni slittamenti e corrette attribuzioni degli appuntamenti. Nell’esempio poiché Gus e Hugo hanno richiesto una riprogrammazione dell’appuntamento, il solver ha spostato Amy ed

Edna, precedentemente in attesa di una programmazione, nella finestra “pubblica”, con la possibilità di poter aderire alla vaccinazione e ricevere successivamente i dati dell’appuntamento.

Software in grado di gestire questo tipo di operazioni possono fornire quindi un grande supporto nel’atto finale del processo distributivo, fondamentale se si vuole garantire il successo della campagna vaccinale [95].

3.8.6 MONITORAGGIO E TRACCIABILITÀ

Un’ultima complessità, quasi fisiologica in una situazione pandemica come quella affrontata, riguarda in generale il trasporto e la distribuzione dei vaccini. I diversi vaccini somministrati, come è stato sottolineato più volte, presentano composizione, efficacia, tecnologia di produzione e modalità di conservazione diversi.

In particolare, la conservazione dei vaccini ad adeguate temperature, è stata fin da subito una priorità assoluta per le istituzioni sanitarie e gli enti governativi. I farmaci, infatti, devono essere conservati a specifiche temperature per prevenire pericolosi deterioramenti, che causano solo sprechi, costi aggiuntivi e rallentamenti nel programma di vaccinazione.

Partenariati tra pubblico e privato possono essere la chiave di volta per affrontare efficacemente per soddisfare questo obiettivo. Un caso esemplare è rappresentato dall’azienda Plurima spa, azienda umbra leader nella gestione documentale, logistica sanitaria, outsourcing amministrativo, trasporto farmaceutico, a cui è stata data in appalto l’intera logistica sanitaria della Regione Veneto a partire dal 2020. L’azienda si è quindi occupata anche delle attività di logistica correlate all’emergenza sanitaria.

Relativamente al punto sollevato all’inizio del paragrafo, Plurima ha sviluppato negli anni un sistema informatico, denominato 4Tracking, che, con l’integrazione di strumenti o sistemi tecnologici quali rilevatori GPS, sensori di rilevamento della temperatura, palmari, smartphone, etc, che ha permesso all’azienda di implementare procedure operative innovative in sostituzione di quelle manuali, come la gestione della consegna /ritiro del materiale in modo automatico.

Questa piattaforma centralizzata garantisce quindi il monitoraggio dei veicoli e dei contenitori dei vaccini, la tracciatura del mezzo di trasporto permettendo di intervenire in maniera proattiva a eventuali situazioni di emergenza, prima fra tutti l’escursione termica [96]-[97].

In conclusione del paragrafo si riassumono nella Tabella 15 le principali criticità e proposte di miglioramento.

<i>Criticità</i>	<i>Proposta di miglioramento</i>
Differenti modalità di somministrazione in funzione della tecnologia del vaccino, del profilo del vaccinando, del sito dove avviene la somministrazione, etc, Stima necessaria del personale e dei tempi di esecuzione per evitare esecuzione sbilanciata delle attività.	Effettuare simulazioni per ogni attività della fase di somministrazione, calcolando il tempo delle singole operazioni e cercando attraverso migliorie di ottimizzare il processo (ad es. impiego di tecnologie per la gestione delle code di attesa, monitoraggio continuo dei tempi di esecuzione delle attività ed eventualmente ridimensionamento delle risorse e riprogettazione dei processi).
Localizzazione non adeguata dei siti di vaccinazione con impatto negativo sull'esecuzione delle attività di somministrazione.	Scelta dei siti realizzata sulla base di criteri quali disponibilità di collegamenti di rete, energia elettrica, adeguata illuminazione, rete idrica e fognaria, oltre alla facilità di stoccaggio e prelievo dei rifiuti e degli scarti e che sia ragionevolmente raggiungibile e accessibile ai cittadini.
Siti vaccinali realizzati presso strutture che non usufruiscono di servizi di raccolta di rifiuti sanitari; aumenti significativi nella produzione di rifiuti.	Stima della produzione di rifiuti sulla base della produttività attesa di vaccinazioni da sito vaccinale con possibilità di definizione del bando per l'affidamento ad un soggetto per la raccolta e successivo smaltimento dei rifiuti.
Difficoltà per alcuni pazienti a recarsi negli appositi siti di vaccinazione	Utilizzo delle unità mobili, stima di quest'ultime, oltre a quelle del personale necessario per la conduzione, gestione e manutenzione dei mezzi.
Difficoltà nella pianificazione e gestione degli appuntamenti, maggiori problematiche affrontate: dinamicità "lato domanda" con frequenti cambi nel calendario (annullamento, mancata presenza alla data di vaccinazione), vincolo della somministrazione della seconda dose dopo un periodo fisso.	Utilizzo di solver commerciali adeguati e pianificazione continua da parte del pianificatore.
Rallentamento nell'attuazione del programma di vaccinazione con sprechi e costi annessi a causa di parziale o blando sistema di monitoraggio dei vaccini.	Partenariato tra pubblico e aziende private in grado di offrire soluzioni tecnologiche adeguate al contesto.

Tabella 15: Sintesi delle criticità e proposte di miglioramento.

4. CONCLUSIONI

In questo capitolo conclusivo sono stati individuati i benefici che lo studio ha apportato allo stato dell'arte della letteratura accademica relativa alla supply chain dei vaccini anti-Covid, ciò che non è stato analizzato nel dettaglio e pertanto i limiti del presente elaborato ed infine le prospettive future per la ricerca che si potrebbero sviluppare per integrare ulteriori dettagli all'argomento.

4.1 BENEFICI E VALORE AGGIUNTO DEL LAVORO DI TESI

Il presente elaborato, partendo da una research review relativa alla catena dell'approvvigionamento dei vaccini anti-Covid, si è cercato di recepire quali aspetti o campi di ricerca fossero trattati maggiormente e quali invece erano stati affrontati parzialmente o che ancora presentavano un research gap considerevole. Dall'analisi della letteratura emerge una carenza di studi e articoli, da attribuire naturalmente a motivazioni temporali, dato il recente sviluppo della pandemia e del conseguente sviluppo dei vaccini. I pochi risultati emersi nell'ambito dell'ingegneria industriale si concentrano prevalentemente su problemi di ricerca operativa e ottimizzazione, mentre per quanto concerne la distribuzione e la logistica dei vaccini anti-Covid, la trattazione è risultata molto stata scarna. La supply chain dei vaccini anti-Covid è di nevralgica importanza per la campagna vaccinale di tutti i paesi che hanno dovuto sostenere i preparativi, pertanto l'organizzazione attenta dell'intera gestione della filiera determina la disponibilità effettiva del farmaco e quindi la sua somministrazione alla popolazione.

L'obiettivo della tesi si è pertanto inserito nella prospettiva di realizzare una mappatura lineare dell'intero processo di approvvigionamento e distribuzione dell'ultimo miglio dei vaccini anti-Covid attraverso il modello di riferimento SCOR, mettendo in luce le criticità e le inefficienze principali nei tre livelli della distribuzione (hub nazionale/centrale, regionale e punto vaccinale) e cercando di integrare delle buone pratiche, specialmente per lo stoccaggio, il material handling, la tracciabilità, fondamentali per l'ottimizzazione dei processi in questione. Prima della mappatura è stata analizzata comunque l'attività produttiva dei vaccini, analizzando gli aspetti caratteristici come la necessità di avere una catena del freddo specifica, essenziale per la conservazione e il mantenimento dell'efficacia del vaccino, successivamente sono stati evidenziati sistematicamente i colli di bottiglia e altre criticità che hanno compromesso la produzione e ritardato quindi la campagna vaccinale, ed infine, alla luce di queste considerazioni sono state proposte, mediante la

consultazione di documenti accessibili rilasciati da organizzazioni internazionali, quali OMS e IATA, delle soluzioni potenzialmente determinanti per superare gli ostacoli. Soluzioni che vanno dall'adozione di procedure operative standard per l'espletamento di attività di trasporto, come per esempio il trasferimento dei vaccini dai centri di stoccaggio ai mezzi di trasporto, fino a soluzioni dalla portata più ampia che coinvolgono pratiche commerciali, che prevedono una sburocratizzazione delle fasi di esportazione/importazione, agevolando il flusso di risorse, o l'impiego di mercati come il COVAX Marketplace, dove si definisce facilmente il matching fra domande di fornitura e le offerte disponibili, andando così ad allentare il dislivello causato dalle strozzature causate dalla carenza di materie prime.

In seguito, il lavoro si è focalizzato sulla parte di mappatura del processo di approvvigionamento e distribuzione, considerando il caso italiano, andando ad associare alle attività previste nella campagna vaccinale in termini logistici, le attività previste dal modello di riferimento. L'analisi puntuale e lineare dei singoli processi as is, hanno portato ad integrare delle raccomandazioni per un adeguato espletamento dell'attività stesse, sulla base di alcune linee elaborate dalle principali organizzazioni sanitarie globali (OMS e CDC in primis) e dalle aziende sanitarie locali distribuite in Italia.

Per quanto concerne le attività gestite a livello regionale, è stato preso come caso di studio il territorio della Città di Torino, realizzando delle interviste sul campo, coinvolgendo le strutture Farmacie Ospedaliere e Tecnologie dell'ASL di Torino deputate rispettivamente allo stoccaggio, preparazione materiale dei vaccini per la spedizione finale e alla pianificazione nei punti vaccinali, a cui sono state poste questioni relative alla pianificazione delle attività logistiche pre-campagna vaccinale e ai processi operativi gestiti attualmente. Le interviste hanno potuto fornire uno scorcio, seppur non dettagliato e profondo, a causa della confidenzialità di molte informazioni che non potevano essere condivise, del flusso di lavoro che hanno e stanno attualmente gestendo. Durante il confronto sono emerse, quindi, alcune delle criticità maggiori affrontate sul campo, come la mancata rimodulazione del layout del magazzino per mancanza di spazio, che avrebbe potuto, se fosse stato possibile, ottimizzare i processi interni di approvvigionamento o la difficoltà avuta da parte della Struttura Complessa Tecnologie ad allocare i vaccini rispettando i vincoli posologici. Oltre all'individuazione di inefficienze reali, comunque utili in prospettiva futura in fase di programmazione di una risposta ad un'eventuale pandemia, un altro beneficio che il presente elaborato ha contribuito a dare alla letteratura è stato il processo di raccolta degli indicatori o Key Process Indicator (KPI), individuati agevolmente grazie alla mappatura delle attività tramite il modello SCOR, il quale fornisce una serie di metriche per ciascuna attività, che sono poi state

riadottate al contesto affrontato. I KPI individuati, apportano un importante supporto nel monitoraggio delle prestazioni globali della catena di approvvigionamento dei vaccini anti-Covid, permettendo di implementare azioni correttivi per garantire lo standard richiesto per il singolo processi.

Infine, un ultimo beneficio deriva dall'individuazione di alcune proposte di miglioramento, per alcune fasi della supply chain, specialmente nella fase di ultimo miglio e somministrazione finale del vaccino, pianificazione e gestione delle vaccinazioni e monitoraggio dei vaccini durante la fase di trasporto e distribuzione, a partire dalle principali criticità riscontrate dall'analisi dello stato dell'arte della catena logistica e dalla testimonianza diretta degli attori coinvolti sul campo.

4.2 LIMITAZIONI DELLO STUDIO E PROSPETTIVE FUTURE PER LA RICERCA

Parallelamente ai benefici, è importante mettere in luce anche le criticità dell'elaborato in esame. Le analisi dei processi gestiti a livello centrale, a livello di azienda sanitaria (regionale) e punto vaccinale sono state effettuate indirettamente con il supporto di documenti di varia natura, ma senza esperienze dell'autore dirette sul campo. Emerge inoltre che, per motivi di riservatezza, molte informazioni sia relativi ai piani di sviluppo e produzione, sia relative alle strategie vaccinali implementate dai governi, che includono le fasi di pianificazione, approvvigionamento, spedizione, gestione dei dati, risultano poco dettagliate e non accessibili direttamente all'opinione pubblica. Tutto ciò inevitabilmente ha limitato l'analisi della catena logistica dei vaccini anti-Covid. Inoltre, il modello SCOR, sviluppato in ambito manifatturiero, non sempre ha permesso di individuare gli elementi presenti nel modello corrispondenti alle attività logistiche dei vaccini. Si pensi all'introduzione del sottoelemento convenzionale V1, per descrivere il processo di somministrazione finale, non previsto dal modello originario.

Per quanto si sia cercato di fornire una panoramica esaustiva e completa delle migliori pratiche da adottare per i singoli processi, quest'ultime sono definite esclusivamente nel contesto della risposta alla pandemia COVID-19. Tuttavia è possibile, per uno sviluppo futuro nell'ambito dell'analisi o della progettazione di una catena logistica distributiva per i vaccini o anche prodotti farmaceutici con proprietà di conservazione simile in un contesto pandemico potenziale, partire dall'analisi effettuata nel presente elaborato, per comprendere gli aspetti essenziali di pianificazione e gestione della catena logistica. Le attività sono affrontate per più livelli, da quelle

gestite a livello centrale fino al punto di "consegna" finale, ossia un punto di somministrazione. Con l'aiuto dei KPI individuati grazie alle indicazioni del modello SCOR, è possibile poi monitorare le aree di performances e identificare le aree che necessitano di interventi. Sulla base dei valori delle metriche, il passo futuro può essere rappresentato da soluzioni di ottimizzazione dei processi, come l'incremento dell'informatizzazione e dell'automazione nelle principali fasi della catena logistica, ossia ricezione, stoccaggio e trasporto.

BIBLIOGRAFIA

- [40] APICS. Supply-chain Operations Reference model. 2017, p.3, <http://www.apics.org/apics-forbusiness/frameworks/scor>
- [48] Bown C.P., Bollyky T.J., “How COVID-19 vaccine supply chains emerged in the midst of a pandemic”, 2021, p. 6, 11, 14-16,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8447169/pdf/TWEC-9999-0.pdf>
- [70] Centers for Disease and Prevention (2021), “Vaccine Storage and Handling Toolkit”, 4 Marzo, 6-21, <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/admin/storage/toolkit/storage-handling-toolkit.pdf>
<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/admin/storage/toolkit/storage-handling-toolkit.pdf>
- [46] Finkenstadt D. J., Handfield Poole R.B., “Tuning value chains for better signals in the post-COVID era: vaccine supply chain concerns”, 2021, p.1.
- [92]Freight Leaders Council, (2021), “Piano logistico vaccini Covid-19”, in Ebilog, Milano, p. 109-123, <https://www.sipotra.it/wp-content/uploads/2021/04/LA-LOGISTICA-E-IL-2020-NULLA-SAR%C3%80-PI%C3%99-COME-PRIMA.pdf>
- [42] Georgiadis G.P. and Georgiadis M. C., “Optimal planning of the COVID-19 vaccine supply chain”, in Vaccine, 2021, p. 2-3,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8313510/pdf/main.pdf>
- [44] Golan M. S. , Trump B.D. , Cegan J.C., Linkov I. and US Army Engineer Research and Development Center, “The Vaccine Supply Chain: A Call for Resilience Analytics to Support COVID-19 Vaccine Production and Distribution”, 2020, p. 21-23,
<https://export.arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2011/2011.14231.pdf>
- [43] Petroianua L. P.G., B. Zabinskya Z., Zameerb M. , Chua Y., Muteiac M.M., Resendea M. G.C., Coelho A. L., Weia J., Purtyd T., Draivac A. and Lopesc A., “A light-touch routing optimization tool (RoOT) for vaccine and medical supply distribution in Mozambique”, in International Transactions in Operational Research, 2021, p. 1-2 ,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8048533/pdf/ITOR-28-2334.pdf>
- [41] Sinha P., Kumar S. and Chandra C., “Strategies for ensuring required service level for COVID-19 herd immunity in Indian vaccine supply chain”, in European Journal of Operational Research, 2021, p. 2, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7979275/pdf/main.pdf>
- [45] Shaf Mir U.I.M., “Maintaining efficient logistics and supply chain management operations during and after coronavirus (COVID-19) pandemic: learning from the past experiences”, in

Springer Nature, 2020, p. 1-12,

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7813976/pdf/10668_2020_Article_1115.pdf

[76] Stichele R. H.V., Hay C., Fladvad M., Sturkenboom M. C.J.M. and Chen R. T., in Vaccine, “How to ensure we can track and trace global use of COVID-19 vaccines?”, 2021, p. 1-3,

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0264410X20315085?token=9EE825C4A9F2F0E986E0ECDDCAF0E2BA6DC9AAAEC9B6A47DAFEC689E0F40B48D19FE815A63334A90F7CAB711A1878C6A&originRegion=eu-west-1&originCreation=20211016044326>

[89] U.S. Agency for International Development (2010), “Measuring Supply Chain Performance Guide to Key Performance Indicators for Public Health Managers”, Maggio, p.7-51,

<https://www.ghsupplychain.org/sites/default/files/2017-03/Measuring%20SC%20Perf.pdf>

[94] White Paper Impresa Sanità (2021), “Gestione dati in sanità”, 10 Settembre, p. 11-12,

[69] World Health Organization (2021), “COVID-19 vaccination: supply and logistics guidance”. 12 febbraio 2021, 10-33,

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339561/WHO-2019-nCoV-vaccine_deployment-logistics-2021.1-eng.pdf

SITOGRAFIA

- [1] <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200423-sitrep-94-covid-19.pdf>
- [2] <https://www.unisr.it/news/2020/3/viaggio-al-centro-del-virus-come-e-fatto-sars-cov-2>
- [3] <https://www.newsmedical.net/news/20210412/29139/Italian.aspx#:~:text=Il%20genoma%20di%20coronavirus%20,virus%20dentro%20una%20cellula%20ospite>
- [4] <https://lamadonnina.grupposandonato.it/>
- [5] <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/sars-cov-2-transmission.html>
- [6] https://www.iss.it/covid19-fake-news/-/asset_publisher/qgZFrRLpL1jG/content/fake-news-sui-vaccini
- [7] <https://www.humanitas-care.it/news/test-per-covid-19-quali-sono-e-che-cosa-rilevano/>
- [8] <https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/articoli/da-non-perdere/infezione-da-coronavirus-quali-test-usare-in-questa-fase-della-pandemia>
- [9] [https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioFaqNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=244#:~:text=Le%20Regioni%20e%20le%20Province,azienda%20sanitaria%20locale%20\(ASL\)](https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioFaqNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=244#:~:text=Le%20Regioni%20e%20le%20Province,azienda%20sanitaria%20locale%20(ASL))
- [10] https://www.iss.it/covid19-faq/-/asset_publisher/yJS4xO2fauqM/content/id/5799698
- [11] <https://www.hsr.it/news/2020/novembre/coronavirus-cure>
- [12] <https://www.marionegri.it/magazine/covid-19-e-farmaci-utilizzati>
- [13] https://www.simg.it/Coronavirus/5_scheda-segnalazione%20caso%20sospetto%20SARS-COV19_1.1.pdf
- [14] <https://www.wired.it/scienza/medicina/2021/03/02/covid-19-4-malattie-preesistenti-ricoveri-coronavirus/>
- [15] <http://www.nbst.it/794-coronavirus-differenze-di-genere-sesso-donne-meno-colpite-bassa-mortalit%C3%A0-alto-impatto-per-altri-aspetti.html>
- [16] <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-decessi-italia>
- [17] https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_18-agosto-2021.pdf
- [18] <https://www.vaccini.sanofi-pasteur.it/le-vaccinazioni/informati/come-funziona-l-immunizzazione>
- [19] <https://www.sismed-it.com/vaccini-prevenzione/>

- [20] https://it.wikipedia.org/wiki/Vaccino_anti_COVID-19
- [21] <https://www.aifa.gov.it/vaccini>
- [22] <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/VacciniSviluppoCommercio>
- [23] <https://www.humanitas-sanpiox.it/news/vaccino-tempi-e-fasi-di-sviluppo/>
- [24] <https://www.nytimes.com/interactive/2021/world/covid-vaccinations-tracker.html>
- [25] https://it.wikipedia.org/wiki/Operazione_Warp_Speed#Riepilogo
- [26] <https://www.medicalfacts.it/2021/03/09/coronavirus-i-contratti-per-la-fornitura-di-vaccini-in-europa/>
- [27] https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans/questions-and-answers-covid-19-vaccination-eu_en#vaccine-negotiations
- [28] <https://www.knowledgeportalia.org/covid19-r-d-funding>
- [29] <https://www.gavi.org/vaccineswork/covax-explained>
- [30] <https://cepi.net/COVAX/>
- [31] <https://www.aifa.gov.it/ricerca?q=vaccini>
- [32] <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19>
- [33] <http://parkinsonsecrets.com/blog/2021/1/18/covid-19-vaccine-comparison-chart>
- [34] <https://www.nature.com/articles/s41562-021-01122-8.pdf>
- [35] <https://www.humanitas.it/news/covid-19-varianti-del-virus-ed-efficacia-dei-vaccini/>
- [36] <https://www.iss.it/cov19-faq-varianti>
- [37] <https://www.youtrend.it/2021/06/29/quanto-sono-preoccupanti-le-varianti-del-coronavirus/>
- [38] <https://www.ionos.it/digitalguide/online-marketing/vendere-online/modello-scor/>
- [39] <https://www.logisticanews.it/il-modello-scor-lanello-mancante/>
- [47] https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2021/03/Summit_Landscape_Discussion_Document.pdf
- [49] <https://www.arup.com/perspectives/producing-the-cure-how-can-the-pharmaceutical-industry-meet-global-demand-for-a-covid-19-vaccine>
- [50] https://en.wikipedia.org/wiki/Contract_manufacturing_organization
- [51] https://en.wikipedia.org/wiki/Pfizer%E2%80%93BioNTech_COVID-19_vaccine#Manufacturing
- [52] <https://eu.usatoday.com/in-depth/news/health/2021/02/07/how-covid-vaccine-made-step-step-journey-pfizer-dose/4371693001/>
- [53] <https://www.pfizer.com/science/coronavirus/vaccine/manufacturing-and-distribution#:~:text=continuous%20temperature%20monitoring,->

.Our%20distribution%20is%20built%20on%20a%20flexible%20just%2Din%2Dtime,ground%20transport%20to%20dosing%20locations

[54] https://en.wikipedia.org/wiki/Moderna_COVID-19_vaccine#History

[55] <https://www.wsj.com/articles/pfizer-sets-up-its-biggest-ever-vaccination-distribution-campaign-11603272614>

[56] <https://www.mckesson.com/About-McKesson/Newsroom/Press-Releases/2020/McKesson-Fills-Initial-Government-Orders-Modernas-COVID-19-Vaccine/>

[57] https://en.wikipedia.org/wiki/Janssen_COVID-19_vaccine#Phase_I%E2%80%93II

[58] https://en.wikipedia.org/wiki/Oxford%E2%80%93AstraZeneca_COVID-19_vaccine#Manufacturing

[59] <https://www.astrazeneca.com/what-science-can-do/topics/technologies/innovating-production-and-manufacture-to-meet-the-challenge-of-covid-19.html>

[60] https://www.wto.org/english/tratop_e/covid19_e/bottlenecks_report_e.pdf

[61] <https://www.iata.org/contentassets/028b3d4ec3924cb393155c84784161ac/guidance-for-vaccine-and-pharmaceutical-logistics-and-distribution---extract.pdf>

[62] https://cepi.net/news_cepi/covax-manufacturing-task-force/

[63] https://it.wikipedia.org/wiki/Vaccino_anti_COVID-19

[64] https://www.governo.it/sites/governo.it/files/210313_Piano_Vaccinale_marzo_2021_1.pdf

[65] https://www.difesa.it/InformazioniDellaDifesa/periodico/Periodico_2021/Documents/N1/4_Attivato_hub_nazionale_Pratica_di_Mare.pdf

[66] http://www.quotidianosanita.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo_id=92158&fr=n

[67] https://www.vaccinarsi.org/assets/uploads/files/SITI_OIP_Decalogo_per_il_piano_vaccinale_anti_COVID_19.pdf

[68] <https://www.mmbiotech.it/vaccini-perche-e-necessaria-la-catena-del-freddo/>

[71] <https://www.freightcourse.com/pre-alert/>

[72] <https://www.logisticaefficiente.it/wiki-logistica/magazzino/fifo-first-in-first-out.html>

[73] <https://marsysinc.com/>

[74] <http://www.esercito.difesa.it/organizzazione/capo-di-sme/comando-logistico-esercito/Pagine/COMLOG-L%27Infologistica.aspx>

[75] https://portale.fnomceo.it/wp-content/uploads/2020/12/def_Circolare_Vaccino_24.12.20_2.pdf

[77] <https://www.visiott.com/blog/vaccine-traceability/>

[78] <https://www.visiott.com/blog/pharma-serialization-comprehensive-description/>

- [79] https://preventepidemics.org/wp-content/uploads/2021/02/PE-COVID_Vaccine-Indicators_Report.pdf
- [80] <http://www.ordinefarmacistiroma.it/wp-content/uploads/2020/12/DETERMINAZIONE-PIANO-VACCINALE-RETTIFICA.pdf>
- [81] <https://www.aslcittaditorino.it/azienda/>
- [82] <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=77981&parte=1%20&serie=null>
- [83] https://www.atssardegna.it/documenti/12_134_20210527121844.pdf
- [84] <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato9668681.pdf>
- [85] <https://www.comune.brescia.it/news/2021/febbraio/Documents/Piano%20regionale%20vaccini%20prevenzione%20Covid%20DGR%204353%20del%204.02.2021.pdf>
- [86] https://www.atssardegna.it/documenti/12_134_20210527121844.pdf
- [87] <https://gruppoecoeridania.com/covid-service-smaltimento-facile-dei-vaccini-in-azienda/>
- [88] <https://omceoss.org/wp/wp-content/uploads/2021/04/Allegato-2-PFIZER.pdf>
- [90] http://www.infologis.biz/wp-content/uploads/downloads/2012/06/KPI_per_la_logistica.pdf
- [91] <https://www.tecnoali.com/files/emensa/D11/Report%20Ilim.pdf>
- [93] <https://www.yumpu.com/it/document/read/65304346/quaderno-n-4-21-vaccinazione-anti-sars-cov-2-covid-19-piano-strategico>
- [95] <https://www.optaplanner.org/blog/2021/03/04/OptimizingCovid19VaccinationScheduling.html>
- [96] <https://www.ilsole24ore.com/art/marconi-plurima-la-distribuzione-vaccini-e-piu-grande-sfida-logistica-storia-futuro-non-escludo-borsa-ADkPomNB>
- [97] <https://www.plurima.info/software/4tracking/>

RINGRAZIAMENTI

Desidero innanzitutto fare un ringraziamento alla mia relatrice, la Prof.ssa Anna Cagliano, per essersi dimostrata sempre molto disponibile nei miei confronti, per avermi aiutato nella realizzazione del lavoro, per la sua chiarezza nei consigli e nelle spiegazioni, che mi hanno aiutato nella ricerca del dettaglio e nell'analisi approfondita durante il periodo di stesura ed ultimare il mio lavoro in maniera soddisfacente.

Desidero ringraziare di cuore la mia famiglia, a partire dai miei genitori, per l'enorme supporto morale che mi hanno dato lungo questo impegnativo e tortuoso percorso universitario. Li ringrazio per essermi sempre stati vicino, per i loro sacrifici, per avermi sempre sostenuto nei momenti più difficili e nei momenti di gioia, festeggiando con me ogni superamento degli esami. Questa è per me la cosa più speciale, vedervi gioire e questo è stato per me fonte di energia durante questi anni. Un ringraziamento speciale anche ad Ari, per aver sopportato i miei continui sbalzi d'umore, per avermi strappato sorrisi ed avermi alleggerito con la sua spensieratezza le lunghe giornate.

Senza la vostra vicinanza sarebbe stato tutto molto più difficile da affrontare.

Infine, a tutti i miei amici e parenti che mi hanno accompagnato in questo viaggio indimenticabile, voglio solo dirvi una cosa: GRAZIE!