



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

A.F.I. Informa

2-2016

Milano, 12 settembre 2016

56° SIMPOSIO AFI 2016 - RIMINI 8-9-10 GIUGNO

Evoluzione del settore farmaceutico: cambiamenti radicali nella filiera del farmaco

Si è tenuto a Rimini, nei giorni 8-10 giugno 2016, il **56° Simposio AFI**, che, con l'affluenza di oltre 1000 partecipanti e la presenza di più di 100 aziende espositrici, ha riconfermato e accresciuto il successo delle precedenti

edizioni, riscuotendo anche grande interesse da parte della stampa.

La manifestazione è stata organizzata in modo da dare voce a tutte le componenti del settore farmaceutico: Istituzioni, Industria e Mondo Accademico. Sono stati chiamati a intervenire relatori altamente qualificati provenienti dall'Industria, dalle Università, dall'**Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)**, dal **Ministero della Salute (MINSAL)**, dall'**Istituto Superiore della Sanità (ISS)**, da **Farmindustria** e da **Federchimica**, al fine di fornire ai partecipanti soluzioni innovative e utili per comprendere e affrontare con successo i profondi cambiamenti in atto nel settore farmaceutico. Grazie alla qualità del programma presentato, la manifestazione ha ottenuto ancora una volta il patrocinio AIFA.

Durante il Simposio, il **Presidente AFI Alessandro Rigamonti** è stato insignito da **EIPG (European Industrial Pharmacists Group)**, presente a Rimini con i vicepresidenti **Piero Iamartino** e **Maurizio Battistini**, del premio **EIGP Fellow Award**, un riconoscimento destinato a personalità che, attraverso il proprio impegno nell'Associazione e all'interno dell'Industria farmaceutica, hanno saputo distinguersi a livello internazionale nel campo della scienza e della pratica farmaceutica, favorendone l'avanzamento.

Anche quest'anno le Sessioni del Simposio sono state pre-

cedute da **Workshop** tenuti da aziende fornitrici di beni e servizi per l'industria farmaceutica. Gli otto incontri, aperti gratuitamente a tutti gli interessati, hanno suscitato grande attenzione da parte del pubblico, che ha potuto parteci-



pare attivamente e confrontarsi in modo interattivo con gli esperti delle diverse aziende, su alcuni dei temi principali che interessano l'attività quotidiana di chi opera nel mondo del pharma.

Workshop Altran - Miglioramento del cash flow di un sito produttivo pharma.

Il Workshop ha presentato **gli aspetti più critici da osservare e controllare per la gestione di siti Farmaceutici** e le leve necessarie per migliorarne le performance.

L'azienda ha condiviso soluzioni ed esempi di risultati che possono essere raggiunti, come:

- velocizzare i flussi, ridurre i cycle-time e incrementare il throughput;
- migliorare le capacità di esecuzione ed efficacia degli operatori e del personale attraverso un miglioramento della documentazione e training efficienti;
- allineare il management di sito e focalizzare l'organizza-

zione su attività a valore aggiunto.

Inoltre si è discusso in modo approfondito su come accelerare il flusso negli ambiti:

- Life Sciences Industry: caratteristiche in termini di pianificazione e rilascio;
- approccio quale ad esempio quello della Theory of Constraints (TOC);
- best practices di change management nell'implementazione di tali approcci.

Workshop Chemsafe - Le valutazioni PDE secondo la linea guida EMA.

Esperienze a confronto ad un anno dall'applicazione della linea guida.

Casi particolari, esempi pratici ed approcci delle aziende.

Il Workshop ha voluto offrire una panoramica di interventi degli esperti in materia, corredata da un intervento riguardante l'applicazione dei valori PDE nella pratica di cleaning e le possibili problematiche in azienda.

Nella prima parte gli esperti hanno descritto le varie fasi di valutazione e calcolo del PDE a partire da una valutazione critica della linea guida EMA, passando attraverso ricerca e valutazione dei dati bibliografici, la valutazione scientifica dei dati non clinici fino ad arrivare agli approcci alternativi adottati in casi particolari già operativamente affrontati da Chemsafe.

Hanno chiuso il workshop due importanti interventi di aziende italiane che hanno illustrato la loro esperienza sul campo nella gestione della cleaning validation con i nuovi valori di PDE ottenuti.

Workshop CTP System - Under e over design: un percorso tra eccessi e difetti delle GMP.

Esempi di under e over design dei sistemi di qualità, convalide, IT e ingegneria con un'enfasi sul "data integrity".

Le Norme di Buona Fabbricazione e, più in generale, le normative inerenti la fabbricazione dei medicinali si sviluppano attorno a un nucleo di principi atti a garantire l'efficacia di un farmaco, la sua qualità e la sicurezza dei pazienti. Lo svolgimento di questi principi nella stessa normativa, nelle linee guida e nel maturo e consapevole sviluppo degli aspetti tecnico-scientifici ha portato alla definizione di sistemi, principi e linee guida che, interpretando i requisiti normativi, definiscono degli standard applicativi in contesti diversi. A questo scenario si aggiungono le politiche interne di ciascuna azienda, che per una diversa sensibilità interpretativa della normativa stabiliscono approcci più o meno restrittivi, spinti a volte dal problema della "multi-compliance", altre volte da necessità operativo-economiche. Il workshop ha presentato e condiviso alcuni esempi di over-design e underdesign nei diversi ambiti citati, traendo spunto dall'interdisciplinarietà che caratterizza i servizi e le competenze di CTP System.

Workshop GE Digital - Fabbriche Life Science nell'era dell'Industry 4.0: Efficienza, Qualità, Data Integrity e Compliance con le soluzioni GE Digital.

Il Workshop ha approfondito gli attuali argomenti di discus-

sione per manager e decisori nell'industria del Life Science in merito alla supply chain.

In particolare il focus è stato su strumenti software e architetture di sistemi evoluti oggi disponibili e che hanno dimostrato la loro efficacia nel rispetto della Compliance.

Il Workshop ha avuto come relatori esperti del mondo della produzione: dai costruttori di macchine e impianti farmaceutici leader di mercato, ai produttori di specialità farmaceutiche ad alto valore, passando dai consulenti per la convalida dei sistemi stessi fino ad arrivare ai fornitori di tecnologie innovative.

In conclusione è intervenuta General Electric, che da sempre propone soluzioni affidabili e all'avanguardia utilizzate in ogni settore industriale, soprattutto in quelli fortemente regolamentati.

Workshop NSF: Data Integrity - Siete a rischio? Un Seminario NSF che vi aiuterà a sviscerare tutto ciò che concerne il Data Integrity.

Il Data Integrity è stato ancora una volta uno dei "temi caldi". In questo seminario NSF ha voluto analizzare le ultime

linee Guida con un'attenzione particolare alla domanda: "cosa dobbiamo fare in pratica?". In varie parti del mondo, infatti, diverse aziende sono state "colte in fallo" e di conseguenza continuano sia i divieti di importazione, sia i recall. Dal momento che le Agenzie Regolatorie e le Aziende Committenti stanno aumentando la propria sorveglianza, i Terzisti sono consapevoli che c'è un "problema internazionale" ma possono non conoscerne le reali implicazioni finché non vengono eventualmente coinvolti in tale problematica come risultato di un'ispezione.

Uno dei pilastri delle operations di NSF - la Documentazione - non ha senso se non viene creata all'interno di una struttura che richieda la conformità ad un sistema di registrazione dei dati onesto e trasparente - chi ha fatto cosa, dove, quando e perché. Non c'è niente di geniale o magico - non è una "nuova"

disciplina, anche se ci sono alcuni nuovi aspetti, ma si tratta di applicare in modo corretto le basi delle GMP relative alla documentazione e assicurarsi che i requisiti siano soddisfatti indipendentemente dal formato in cui tale Documentazione sia tenuta.

Workshop Pall Corporation - Single Use Technology: una piattaforma tecnologica multi-prodotto. Verso una produzione in continuo, basata su unità integrate e modulari.

Il workshop ha presentato aspetti pratici legati alla valutazione ed all'adozione della SUT, compresi aspetti progettuali, dando ai Partecipanti dei suggerimenti applicabili nel quotidiano, presentando quelli che sono i temi più caldi relativi alla tecnologia monouso.

È stata presentata una panoramica delle soluzioni monouso che oggi permettono di realizzare un intero processo utilizzando solo sistemi monouso, discutendo i vantaggi pratici in termini di riduzione di tempi e di costi, introducendo il concetto di una produzione in continuo basata su unità modulari integrate. In particolare, per quanto riguarda la valutazione dei costi, è stato presentato un case study con cui sono stati comparati il cosiddetto Cost Of Goods, COGs



di un processo tradizionale e quello del medesimo processo realizzato con SUT.

Workshop PTM Consulting - L'importanza di scegliere: la valutazione dei rischi nel decision-making a supporto della qualità, dei progetti e del prodotto.

Il workshop ha avuto l'obiettivo di presentare come l'applicazione del Quality Risk Management ai diversi contesti di progetto costituisca un momento fondamentale non solo per l'individuazione dei rischi legati al prodotto e/o processo, ma anche per la raccolta di informazioni necessarie ad assicurare una corretta e sostenibile gestione della qualità, dei progetti e del prodotto in accordo alla strategia aziendale. In particolare, tramite l'esposizione di reali casi aziendali, si è evidenziato come un metodo per la gestione del portfolio progetti (Project Portfolio Management) possa essere efficace solo grazie alla strutturazione del processo decisionale. PTM Consulting ha presentato il suo **modello per la gestione del portfolio progetti** (Roadmap Accelerator®) basato sul modello decisionale dello **Stage & Gate**. L'efficacia di questo modello si realizza grazie all'applicazione congiunta di diverse metodologie e approcci (es. Stage & Gate, Risk Management, tecniche statistiche, etc.), che permettono la realizzazione delle attività operative (Stage) necessarie a produrre dati e informazioni oggettive e scientifiche su cui basare valutazioni intermedie (Gate).

Workshop Sensitech - Il continuo miglioramento nella Supply Chain del farmaco attraverso la visibilità in tempo reale.

Il workshop ha offerto al pubblico **una panoramica dell'attuale normativa e delle linee guida** relative alle buone pratiche di distribuzione dei prodotti farmaceutici.

È stato fornito un quadro completo degli ultimi trend sulla **sicurezza** inerente al trasporto merci e si è proseguito con una panoramica delle tecnologie di monitoraggio della temperatura dei prodotti farmaceutici in tempo reale. Sono stati illustrati i benefici, derivanti dalla conoscenza in anteprima dei dati registrati in real time, per la valutazione dei rischi nella supply chain e la capacità di sviluppare una cultura di continuo miglioramento e ottimizzazione della logistica lungo tutta la catena di approvvigionamento farmaceutica.

Lectio Magistralis di Ornella Barra

Un nuovo modello di governance dell'intero percorso di Sviluppo del farmaco.

Il 56° Simposio si è aperto con l'intervento di **Ornella Barra** (Executive Vice President of **Walgreens Boots Alliance** e President and Chief Executive of **Global Wholesale and International Retail**) la quale ha dichiarato:

«Un grande trend che sta avendo e andrà ad avere un rilievo sempre più decisivo nel settore è quello derivante dall'applicazione alla salute dell'innovazione scientifica, con i prodotti biosimilari, gli anticorpi monoclonali e i bio-better - e dell'innovazione tecnologica, attraverso automazione robotica, miniaturizzazione, mobile, cloud computing, mobile health apps, big data. Ma non siamo all'inizio della fine del "fattore umano"; all'interno della farmacia, ad esempio, qualsiasi innovazione non sarà mai in grado di sostituire la figura del farmacista!»

«La farmacia può e deve diventare sempre più un punto di riferimento all'interno dell'universo della salute. La figura del farmacista va valorizzata ulteriormente sia per la sua expertise verso il consumatore, sia nei confronti degli altri operatori del settore. Questa è una delle strade che i governi

dovrebbero seguire con attenzione allo scopo di contenere i costi della salute e migliorare l'accessibilità al supporto sanitario per i pazienti.»

«Il mio auspicio è che il sistema paese faccia di più per il settore farmaceutico, ma anche che da parte degli attori della filiera vi sia volontà concreta di "fare sistema" anche con le istituzioni. Proprio in questo senso credo che il ruolo di AFI potrà essere di primo piano.»

Sessione I - Quality & Compliance.

La Sessione - moderata da **Giovanni La Grasta** (Chiesi Farmaceutici - AFI), **Alessandro Regola** (Bayer HealthCareManufacturing - AFI) e **Giovanni Boccardi** (AFI) - si è aperta con l'intervento di **Eugenio Cusimano** (Chiesi Farmaceutici - AFI) sul tema della linea guida sulle **shared facilities** (produzione di farmaci diversi sugli stessi impianti). Il relatore ha evidenziato come il nuovo approccio alla convalida dei processi di pulizia e decontaminazione basato sulla PDE (esposizione giornaliera permessa) delle sostanze sia in realtà più permissivo rispetto ai metodi precedentemente usati, che in mancanza di riferimenti scientificamente corretti eccedevano



con l'uso di fattori di sicurezza, pervenendo a limiti eccessivamente restrittivi.

Leonardo Gabrieli (Teva Italia - AFI) ha quindi presentato la **Certificazione della QP con il Nuovo Annex 16** sottolineando i nuovi compiti e le responsabilità delle Persone Qualificate, incaricate del rilascio dei lotti, mettendo in luce come sia problematico assicurare il pieno espletamento di tale attività nel caso di **supply chain** complesse.

Chiara Scotti (AFI) ha presentato i risultati del lavoro del gruppo di studio "Sviluppo Analitico e Controllo Qualità" relativamente all'argomento delle **elemental impurities**, sostanzialmente elementi, in particolare metalli, impiegati nella sintesi delle materie prime. Si è fatto il punto della situazione relativamente ai nuovi adempimenti, valutati come molto onerosi e probabilmente superiori alle aspettative del legislatore.

La Sessione è poi proseguita con il tema **Il Nuovo Annex 15: le Novità in Materia di Qualificazione e Convalida di Metodi e Processi**. **Cesare Armetti** (AFI), **Barbara Pirola** (Patheon) e **Stefano Selva** (Recordati) si sono alternati presentando una panoramica delle novità, il nuovo approccio richiesto per la convalida dei processi di produzione e le novità in materia di convalida dei metodi analitici.

La Sessione si è conclusa con due interventi su un argomento di grande attualità, la **Data Integrity**.

Giovanni Martinetti (Farmaceutici Formenti-Grünenthal - AFI) e **Barbara Testoni** (Dueali Consulting) hanno presentato un lavoro, prodotto da un gruppo di lavoro istituito ad hoc in AFI, sulla **Data Integrity: come garantire l'integrità dei**

dati in ambito farmaceutico. È stato evidenziato il gran numero di osservazioni, Warning Letters e azioni regolatorie messe in atto dalla FDA e successivamente anche da agenzie Europee su questo tema, in Asia e in Europa. Come cause si sono individuate, più frequentemente della frode, errori umani e scarsa consapevolezza. Si è richiamata la necessità di implementare sistemi organizzati a partire dalla cultura del personale, dal risk assessment, sia in ambito produttivo che analitico.

Marisa Delbò (responsabile dell'Ufficio Ispezioni GMP di AIFA) ha concluso presentando una relazione su **Data Integrity: il punto di vista dell'AIFA**, nella quale ha chiarito i requisiti e la corrente interpretazione dell'Agenzia in materia e ha presentato una rassegna delle più frequenti deviazioni osservate durante le ispezioni ai siti produttivi.

Sessione II - Valutazione della sicurezza dei prodotti temi: dispositivi medici e cosmetici.

L'argomento ha accomunato ai D.M. i prodotti cosmetici, con i quali più volte sono state evidenziate sia analogie che differenze. Il mondo dei Cosmetici ormai si interseca e interagisce con quello dei Dispositivi per tutta una serie di motivi che vanno dalle Norme Tecniche di riferimento, ai materiali utilizzati come eccipienti e come principi attivi. L'evento è stato suddiviso in due parti: nella prima, moderata da **Riccardo Cajone** (Loacker Remedia - AFI) e **Paola Minghetti** (Università degli Studi di Milano - AFI), si è vista la partecipazione di appartenenti agli Organismi Istituzionali competenti in materia e di rappresentanti di associazioni di categoria e scientifiche cosmetologiche; nella seconda, moderata da **Luca Fabbri** (AFI) e **Fernanda Gellona** (Assobiomedica), quella dei componenti del Gruppo di Lavoro AFI sui Dispositivi Medici.

I lavori sono iniziati con il saluto di **Riccardo Cajone** e sono proseguiti con l'intervento di **Marcella Marletta** (Direttore Generale della Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico del Ministero della Salute) che nel corso dell'introduzione ha evidenziato come l'attuale regolamento, in vigore da circa 22 anni, sia stato in grado di disciplinare correttamente il comparto dei Dispositivi Medici.

Anna Maria Donato (Ministero della Salute) ha ricordato tutto il percorso a livello Comunitario relativamente all'elaborazione del nuovo Regolamento, evidenziando alcuni aspetti rilevanti dello stesso, mettendo in luce le differenze con quello attualmente in vigore. Il percorso di approvazione dovrebbe presumibilmente concludersi entro fine anno.

Roberta Marcoaldi (Istituto Superiore di Sanità) ha effettuato una disamina sulla problematica partendo dal contenuto del Regolamento 920/2013 che, demanda agli Organismi notificati il compito di svolgere le valutazioni di conformità dei Dispositivi Medici, evidenziando come siano stati ulteriormente definiti i criteri per la designazione, la sorveglianza e il monitoraggio degli Organismi Notificati proprio per garantire una uniformità di applicazione delle disposizioni comunitarie.

Roberto Gorni (Cosmetica Italia) sulla base del contenuto del Regolamento EU 1223/2009 e focalizzando l'attenzione sulla sicurezza dei prodotti cosmetici, ha evidenziato come tale aspetto venga garantito sia da restrizioni e divieti d'uso

per diverse sostanze, sia dall'obbligo per chi immette sul mercato un prodotto cosmetico di effettuare una specifica valutazione di sicurezza, redatta da un esperto qualificato.

Giulio Pirota (SICC) ha evidenziato come gli elenchi delle sostanze non consentite siano continuamente aggiornati sulla base di indicazioni fornite da un Comitato di esperti Europei denominato Comitato Scientifico della Sicurezza dei Consumatori (CSSC).

Fernanda Gellona ha evidenziato l'importanza di un comparto come quello dei Dispositivi Medici in continuo sviluppo e crescita, sia per numero di occupati che per fatturato. **Luca Fabbri** ha rimarcato le differenze di accettabilità del rischio fra le due categorie di prodotti. Nel cosmetico dove non esiste fine terapeutico detto rischio deve essere necessariamente zero, viceversa nel Dispositivo Medico, che possiede specifica attività terapeutica, il rischio residuo associato al prodotto dovrà essere raffrontato al beneficio correlato dall'impiego del Dispositivo stesso prima della sua commercializzazione.

Alessandro Radici (Eurofins BioPharma Product Testing - AFI) ha fornito un panorama dettagliato e completo dell'aspetto correlato alla valutazione di sicurezza di questi prodotti. Ha evidenziato come la crescente complessità delle verifiche richieste non sia supportata da un'armonizzazione del panorama normativo correlato, che invece consentirebbe di ottimizzare le risorse impiegate per fini regolatori.

Marisa Meloni (VitroScreen) ricordando come per un prodotto cosmetico la valutazione di sicurezza sia parte integrante del Product Information File (PIF), secondo quanto previsto nel Regolamento EU 1223/2009. A tale scopo ha richiamato l'esistenza dei metodi *in vitro*, convalidati, alternativi alla sperimentazione animale, finalizzati a valutazioni tossicologiche di ingredienti dei prodotti cosmetici.

Barbara Paiola (CTP System - Eurofins - AFI) ha concluso evidenziando come la destinazione d'uso di un prodotto, sia

esso Dispositivo Medico o Cosmetico, costituisca un fattore determinante per valutarne e garantirne la sicurezza. In considerazione di tale destinazione d'uso, saranno effettuate le valutazioni di sicurezza pre-market, inserite nel documento di analisi del rischio per il DM e, nella scheda di sicurezza per il cosmetico; tali informazioni saranno poi utilizzate, nella fase post-market, per la verifica di mantenimento delle caratteristiche di sicurezza o della valutazione dell'uso improprio.

Sessione III - Nuovi sistemi terapeutici e nuove tecnologie produttive.

La Sessione è stata moderata da **Carla Caramella** (Università degli Studi di Pavia - AFI), **Paolo Caliceti** (Università degli Studi di Padova - AFI) e **Piero Iamartino** (Micro-Macinazione SA - AFI). Come evidenziato dalla Prof. **Bice Conti** (Presidente CRS Italy Chapter - Dipartimento di Scienze del Farmaco Università di Pavia) la scelta è stata di partire dalle nuove tecnologie produttive per rendere industrializzabili i nuovi sistemi terapeutici, anche ai fini di migliorare l'aderenza alle terapie dei pazienti.

La Prof. **Lucia Zema** (Università degli Studi di Milano) ha illustrato le potenzialità offerte dalle tecniche di stampaggio per compressione/iniezione (*Injection molding*) e tridimensionale (*3D printing*) basato in entrambi i casi sulla trasfor-



mazione a caldo di materiali polimerici termoplastici. Sono stati presentati alcuni prodotti già realizzati con polimeri di grado farmaceutico.

La Prof. **Nadia Passerini** (Università degli Studi di Bologna) ha illustrato le potenzialità della tecnologia *spray congealing* per ottenere microparticelle lipidiche adatte per vari scopi biofarmaceutici i cui vantaggi sono la facile scalabilità, la compatibilità ambientale e l'applicabilità al *continuous manufacturing*.

La Prof. **Erika Franceschinis** (Università degli Studi di Padova) ha illustrato la granulazione ad alta velocità utilizzando nanoemulsioni come agenti granulanti, che consente di trasformare in forme di dosaggio solide nanoemulsioni liquide, atte quindi a veicolare farmaci lipofili e idrofili, con indubbi vantaggi dal punto di vista della produzione industriale.

Come ospite straniero, CRS ha invitato la Prof. **Romana Zelko**, Preside della Facoltà di Farmacia della Semmelweis University, Budapest) a tenere una relazione dal titolo "*Incorporating small molecules and biologics into micro-nanofibres for optimized drug release*". La tecnologia di filatura (*rotary and electrospinning*) per ottenere fibre offre indubbi vantaggi ai fini del rilascio del farmaco, grazie all'elevata superficie specifica e porosità delle fibre e alla possibilità di controllare lo stato solido del farmaco. Esempi già esistenti di realizzazioni industriali sono la produzione di compresse orodispersibili e di medicazioni avanzate per il trattamento di lesioni croniche.

In conclusione **Luigi Santoiemma** (MMG ASL) ha tenuto una brillante relazione mettendo in evidenza come la scarsa aderenza alla terapia sia responsabile di un'imbarazzante percentuale di fallimenti terapeutici e come le nuove tecnologie possano efficacemente contribuire, specie nel caso ormai frequente delle politerapie, ad aumentare l'accettabilità del paziente e ad alleggerire il peso anche economico della scarsa aderenza.

Sessione IV - Materie prime.

La Sessione, coordinata da **Maurizio Battistini** (AFTI-EIPG-AFI) e da **Piero Iamartino** (AFI-EIPG), ha riscosso grande interesse dei partecipanti che afferiscono all'industria non solamente dei principi attivi e degli eccipienti ma anche dei loro utilizzatori, i produttori di medicinali. Le materie prime, unitamente alla tecnologia di trasformazione, costituiscono infatti il farmaco nella sua essenza, così come sottolineato da **Gian Mario Baccalini**, (Presidente di Aschifarma - Federchimica) nella sua relazione sul mercato globale degli API e la sua evoluzione, che ha visto ritornare in Europa e soprattutto in Italia un numero crescente di aziende produttrici sulla spinta di crescenti richieste degli utilizzatori, le industrie farmaceutiche. Un'ampia e approfondita panoramica sulle GMP dei principi attivi è stata fornita da **Damiano Papini** (Intus Legere Chemia) che si è soffermato sulle normative peculiari che regolamentano gli API soffermandosi in particolare sulle evoluzioni dei principi correlati ai concetti di *quality by design*, *life cycle management* e *risk management* e sulla crescente integrazione nell'approccio qualitativo tra fornitori di principi attivi e produttori di medicinali. **Laura Castagno** (AFTI) si è soffermata sulle peculiarità che caratterizzano le *Good Distribution Practices* applicate ai principi attivi farmaceutici e la loro importanza nella riduzione dei rischi di contraffazione ma anche di una crescente complessità della catena distributiva.

Kevin McGlue (Presidente di EXCiPACT) ha invece illustrato il tema relativo al mercato globale degli eccipienti di scottante e crescente importanza per la consapevolezza che

gli eccipienti rappresentano una parte significativa nella formulazione del farmaco, meritando un'attenzione sugli aspetti qualitativi che ne caratterizzano la produzione, quasi sempre dedicata a scopi alimentari. EXCiPAT, azienda di cui è Presidente, ha pertanto creato un sistema che permette di regolare e controllare la qualità della fabbricazione di eccipienti attraverso una certificazione volontaria che tiene conto della peculiarità del loro impiego in ambito farmaceutico.

Fabio Stratta (Presidente del Gruppo MIAF - AISPEC - Federchimica) a messo in evidenza la complessità e le diverse aspettative del mercato e degli enti regolatori nell'ambito della produzione e commercio di eccipienti, fornendo esempi pratici di come la diversa destinazione d'uso di uno stesso eccipiente ne condizioni la documentazione a corredo.

Maura Garlaschelli (Bayer HealthCare Manufacturing) ha voluto presentare il punto di vista dell'industria farmaceutica illustrando il panorama normativo e la crescente richiesta di requisiti qualitativi che accompagnano la produzione e il commercio di eccipienti destinati a essere utilizzati nei medicinali. Ha evidenziato come i concetti dell'ICH Q9 sul Quality Risk Management trovino diffusa applicazione nella valutazione dell'idoneità dei produttori di eccipienti da parte delle aziende clienti.

La Sessione si è poi conclusa dando ampia partecipazione alla platea attraverso la tavola rotonda che ha visto partecipare rappresentanti dell'Autorità quali **Rita Pacello** (AIFA), **Cristina Baccarelli** (AIFA) e **Andrea Righetti** (Ispettore Cantonale - Swissmedic). Numerose le domande rivolte dai partecipanti soprattutto a questi ultimi, anche se non sono mancati le curiosità e gli approfondimenti su tutti i temi trattati con coinvolgimento di buona parte dei relatori.

Sessione V - Biosimilari e Biobetter: basi scientifiche e avanzamenti tecnici.

La Sessione sui biosimilari, argomento a cui il Simposio AFI ha quest'anno per la prima volta dedicato così ampio spazio, è stata organizzata con testimonianze specifiche di personalità di spicco provenienti sia dalle istituzioni, sia dalle imprese e si è conclusa con una tavola rotonda, presenti le Associazioni d'impresa del settore. Hanno moderato **Paola Minghetti** (Università degli Studi di Milano - AFI) e **Maria Luisa Nolli** (NCNbio - AFI).

Seguita da un pubblico numeroso e interessato, la Sessione ha toccato i temi più cruciali dell'universo dei biosimilari, dall'ambito regolatorio ai vari aspetti del loro sviluppo, dallo studio di comparabilità rispetto al farmaco originatore, al *risk assessment* e al *rational drug design*, menzionando anche il caso dell'enoxeparina e dell'importanza delle tecniche chimico-fisiche durante il loro sviluppo nel contesto di una sempre maggior immissione sul mercato di farmaci biosimili, per sviluppare molecole sempre più efficaci e sicure. Sono state poi presentate le strategie di aziende che stanno inserendo, nella loro pipeline insieme a nuove molecole, anche biosimilari, con un imponente programma di sviluppo. Sono stati inoltre discussi i principi dello sviluppo dei biobetter, biofarmaci che riconoscono lo stesso target del prodotto in commercio ma che sono stati ingegnerizzati per avere proprietà migliorative rispetto all'*originator*. Nella tavola rotonda conclusiva le varie Associazioni d'impresa hanno discusso sulla necessità di politiche atte ad armonizzare il mercato dei farmaci biologici a brevetto scaduto con la libertà prescrittiva dei medici e il diritto dei pazienti alla continuità terapeutica. Sono intervenuti **Carlo Pini** (Istituto Superiore di Sanità), **Amy Varga** (Abbvie), **Tiziano Fossati** (IBSA Institut Biochimique), **Giovanni Boccardi** (AFI), **Michele Elefanti** (Mundipharma

Pharmaceuticals), **Rita De Santis** (Sigma Tau - Biotech Products), **Giorgio Bruno** (Vice Presidente AFI), **Francesco De Santis** (Vice Presidente Farindustria), **Manlio Florenzano** (Coordinatore Italian Biosimilars Group - Assogenerici), **Michela Lancangellera** (IMS), **Ermanno Paternò** (Amgen Italia).

Sessione VI - Affari Regolatori.

La Sessione ha trattato due argomenti di rilevante importanza: i prezzi e il rimborso dei medicinali e i problemi legati al commercio illegale di questi. Hanno moderato **Maurizio Agostini** (Farindustria), **Anna Ponzianelli** (Novartis), **Franco Fantozzi** (BMS) e **Mariangela Marozza** (MSD).

Dopo un avvio quasi in sordina, l'argomento dell'HTA affrontato nell'ambito dei responsabili dei Regulatory Affairs ha avuto la risonanza meritata. La presenza costante dei dirigenti dell'AIFA conferma infatti l'efficacia del rapporto professionale tra l'agenzia del farmaco e i tecnici dell'industria, per un miglioramento continuo dell'applicazione di norme sempre più complesse.

In coda alla Sessione si è poi svolta una tavola rotonda dedicata alla discussione di due dei più importanti aspetti della Direttiva Europea 2011/62/UE del Parlamento Europeo sui farmaci contraffatti, recepita in Italia con il Decreto legislativo 17/2014, e del Regolamento delegato UE 2016/161 di recente emanazione, ed è stata suddivisa in due parti: la prima dedicata alla tracciatura, la seconda alla contraffazione. Per la parte relativa alla tracciatura, la dottoressa **Claudia Biffoli** (Direzione Generale del Sistema Informativo del Ministero della Salute) ha passato in rassegna i contenuti della

normativa in questione, soffermandosi sulla descrizione dell'identificativo unico, il cui obiettivo è quello di assicurare l'autenticità dei farmaci, con un modello *end to end*, a vantaggio di pazienti, aziende e istituzioni, oltre che rafforzare la sicurezza della catena di distribuzione. Gli Atti Delegati recentemente emanati recano dettagli sulle suddette caratteristiche di sicurezza, identificando i medicinali da sottoporre a verifica e le parti coinvolte nelle relative responsabilità, e sui sistemi di archiviazione dei dati (*Hub* Europeo e archivi nazionali a questo collegati). Questo sistema di archiviazione dovrà soddisfare i requisiti del sistema Tracciabilità del Farmaco, attivo nel nostro Paese da oltre 10 anni.

La parte dedicata alla contraffazione, dopo una breve introduzione di **Franco Fantozzi**, è stata aperta da **Domenico Di Giorgio** (Dirigente dell'Unità tutela del marchio e contraffazione di AIFA) che ha illustrato l'attività dell'Agenzia regolatoria italiana in materia di contraffazione del farmaco, ponendo in risalto le iniziative a livello nazionale e soprattutto internazionale, quali *Fake-Share* e *Medicrime*, che l'Agenzia sta sviluppando in collaborazione con le Forze dell'Ordine, le Associazioni, le Industrie e in connessione diretta con le Agenzie regolatorie degli altri paesi europei.

Lidio Brasola (Farindustria), interpretando il pensiero di tutte le industrie farmaceutiche che aderiscono a Farindustria e illustrando i dettagli del cosiddetto *caso herceptin* che li ha visti direttamente coinvolti, ha posto in evidenza l'importanza della collaborazione tra Pubblico e Privato nel

settore della prevenzione e del contrasto alla contraffazione farmaceutica.

Umberto Geri (Comandante del NAS Carabinieri di Bologna) ha descritto compiti e ruoli del NAS Carabinieri nel settore della contraffazione del farmaco e l'importanza del rapporto di stretta collaborazione che esiste tra il Comando Carabinieri per la tutela della Salute e AIFA.

Infine, **Leonardo Gabrieli** (Assogenerici) ha raccontato come TEVA si sta già muovendo in ambito serializzazione.

Farindustria d'intesa con Assogenerici ha individuato una *road-map* per implementare il Sistema nazionale di verifica dei medicinali entro febbraio 2019. L'obiettivo condiviso è evitare la coesistenza di bollino e tracciatura europea, in quanto comporterebbe una duplicazione di procedure e costi a carico delle Aziende, minandone la competitività a livello internazionale.

A seguito di approfondimenti, è stata individuata e condivisa con Assogenerici la forma giuridica da attribuire all'NMVO. Per quanto riguarda il finanziamento delle attività, è in fase di valutazione con le altre associazioni interessate se sia necessario o meno prevedere, per il sistema italiano, dei correttivi al modello *flat-fee* per titolare di AIC, ad esempio con delle agevolazioni per le PMI. A tale scopo è stato costituito un gruppo tecnico inter-associativo per la stima dei costi di costituzione e di funzionamento dell'Organismo nazionale e le conseguenti valutazioni ai fini dell'individuazione del calcolo della *fee*.

A breve verranno convocati dei potenziali Provider individuati a livello europeo per l'attivazione del sistema nazionale di verifica.

Entro il 2016 si prevede di finalizzare lo statuto e costituire l'organizzazione senza scopo di lucro che avrà il compito di governare il sistema di verifica nazionale (NMVO).

Con l'obiettivo di essere operativi entro febbraio 2019, riducendo al minimo la proroga concessa all'Italia, Farindustria ha proposto al Ministero della Salute l'avvio di una fase pilota che possa fornire tutti gli elementi essenziali per una valutazione del sistema. La proposta è

stata accolta positivamente dal Ministero, che sarà coinvolto nell'individuazione delle modalità operative del pilota.

Nella Sessione sono intervenuti anche **Pierluigi Russo** (AIFA), con l'intervento dal titolo "Valutazione dell'Innovazione nel settore farmaceutico", ed **Entela Xoxi** (AIFA), che ha parlato di "Real World Evidence: i registri di monitoraggio AIFA".

Hanno poi preso parte a tavola rotonda e dibattito **Alberto Bartolini** (AFI), **Agnese Cangini** (AIFA), **Maria Grazia Chimentì** (Farindustria), **Adriano Pietrosanto** (Assogenerici), **Domenico Valle** (Eli Lilly).

Sessione Plenaria

Moderata dal dottor **Massimo Scaccabarozzi**, Presidente e Amministratore Delegato di Janssen Italia e Presidente di Farindustria, si è poi tenuta giovedì pomeriggio la **Sessione Plenaria**, dal titolo: "Nuovi orientamenti che influenzano il mercato farmaceutico: innovazione e sostenibilità".

Hanno partecipato alla discussione **Giorgio Bruno** (General Manager di Recipharm Italia), **Francesco De Santis** (Vice Pre-



sidente di Farmindustria) **Mario Melazzini**, Presidente dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), **Francesco Spandonaro** (Professore Aggregato dell'Università di Roma Tor Vergata) e **Sergio Venturi** (Assessore alla Politiche per la Salute della Regione Emilia Romagna).

Per garantire la sostenibilità del sistema e l'accesso ai medicinali innovativi in arrivo in diverse aree terapeutiche si rende necessaria la revisione dell'attuale governance farmaceutica al fine di preservare l'universalità del diritto alla salute e la sostenibilità economica del Servizio Sanitario Nazionale.

Il prof. Melazzini, in videoconferenza, ha evidenziato che a fronte della crescente domanda di salute da parte dei cittadini i nuovi farmaci e le nuove terapie sono molto costose e ha indicato l'Health Technology Assessment quale strumento atto a individuare la soluzione più efficace e sostenibile; ha inoltre affermato la necessità di implementare la ricerca e valorizzare l'innovazione prodotta in Italia.

Il prof. Spandonaro ha espresso la necessità di modalità innovative quali una maggiore partecipazione dei cittadini alla gestione dei costi in quanto l'idea di un servizio sanitario nazionale non sarebbe più sostenibile.

Utilizzando realtà di eccellenza presenti negli ospedali pubblici italiani ha poi suggerito l'opportunità di creare una rete di cliniche in grado di attrarre pazienti di altri paesi (turismo sanitario), cosa condivisa dal moderatore dott. Scaccabarozzi.

Francesco De Santis ha proposto una logica di tipo assicurativo: il paziente dovrebbe pagare i farmaci per malattie comuni a fronte della possibilità di essere rimborsato delle spese per le cure di patologie gravi; inoltre le prestazioni sanitarie potrebbero essere legate alla prevenzione e allo stile di vita, come succede in altri Paesi.

L'assessore Sergio Venturi ha invece sostenuto che non è possibile rinunciare all'universalismo perché è un espresso desiderio dei cittadini e ha suggerito di considerare, in sede di contrattazione, l'opportunità di assicurazioni sanitarie, peraltro già operanti per milioni di persone.

In merito alle sfide che l'Industria Farmaceutica deve sostenere, De Santis ha detto che i nuovi farmaci permettono il trattamento domiciliare del paziente e in tempi più brevi con

risparmio di ricoveri ospedalieri; occorre pertanto guardare al costo sanitario nella sua globalità.

La somministrazione domiciliare delle nuove terapie farmacologiche, che cambierà radicalmente il modo di curare è stata ricordata anche da Venturi, il quale ha aggiunto che la Sanità dovrebbe diventare una priorità nazionale per il nostro governo.

Il dott. Bruno ha ricordato l'importanza di tenere in considerazione l'impatto dell'automazione e della digitalizzazione sullo sviluppo del sistema produttivo. Occorre semplificare le procedure per permettere alle aziende di rispondere rapidamente alle esigenze di un mercato in continua evoluzione.

Le grandi sfide della governance dell'assistenza farmaceutica sono sostanzialmente tre:

- 1) favorire l'equo accesso alle cure destinando un ammontare congruo di risorse ai farmaci;
- 2) sostenere la ricerca e l'innovazione nel campo delle scienze della vita;
- 3) garantire la sostenibilità economica e industriale, rispettivamente dei sistemi che erogano l'assistenza e di chi fa ricerca e sviluppo e propone nuove soluzioni terapeutiche.

Gli obiettivi prioritari di politica industriale per il settore sono:

- a) consolidare e sviluppare il ruolo del nostro Paese come piattaforma produttiva del settore farmaceutico in Europa e nel mondo, mantenendo la leadership nella produzione dei farmaci di sintesi chimica e sviluppando drasticamente la produzione di farmaci biologici, imprescindibili per giocare un ruolo di leadership produttiva anche in futuro.
- b) sviluppare drasticamente le attività di Ricerca e Sviluppo bio-farmaceutiche in Italia, invertendo il trend di delocalizzazione dei centri di ricerca pre-clinica e attraendo maggiori attività di sviluppo clinico e colmando il gap rispetto all'importanza del nostro mercato.

In chiusura il dott. Scaccabarozzi ha precisato che la riduzione dei costi dei prodotti farmaceutici può aumentare il valore economico del paese perché attrae maggiori investimenti grazie agli elevati standard qualitativi liberando risorse da reinvestire in altri settori della spesa sanitaria.



Dall'idea all'impresa: il ruolo di start-up e spin-off

Coordinato da **Maria Luisa Nolli** (NCNbio, AFI) e **Alessandro Sidoli** (Assobiotec - Axxam), l'angolo delle start-up è stato introdotto per la prima volta in occasione di questa 56° edizione del Simposio AFI. Organizzato in uno spazio aperto del Centro Congressi di Rimini come tavola rotonda, l'evento si è proposto di fare una panoramica sul mondo di start-up e spin-off. Attraverso il trasferimento tecnologico delle idee che si fanno progetti e grazie alla collaborazione con la grande impresa, è ormai diffuso in tutto il mondo il modello dello sfruttamento della ricerca da parte del mercato, che sta dando frutti notevoli con modelli di business molto diversi rispetto a quello tradizionale della ricerca

farmaceutica in *house*.

Diverse realtà, dalla start-up accademica innovativa, alla grande impresa, a un'iniziativa di *Business Angels* recentemente creata per finanziare idee innovative, al *Technology Transfer* accademico, alla start-up consolidata, hanno discusso dei vari modelli per attuare in modo efficiente questo trasferimento, riconoscendo alla ricerca italiana un ruolo di assoluta eccellenza che ha però bisogno sempre di più di farsi impresa.

L'evento, che ha avuto successo sia di pubblico che di critica, è il primo di una serie di iniziative nell'ambito del trasferimento tecnologico industriale di cui AFI si farà promotrice.

Spazio a 10 novità tecnologiche.

1 La prima novità presentata da **CAPSUGEL enTRinsic™ Drug Delivery Technology** descrive un'innovativa capsula resa gastro-resistente ottenuta con un polimero di grado farmaceutico per la veicolazione di granuli che a causa di instabilità chimica, enzimatica o biologica del principio attivo non possono essere individualmente rivestiti entericamente ed eventualmente compressi. Sono forniti alcuni esempi di applicazioni a proteine enzimi e organismi viventi.

2 **TEFARCO INNOVA** ha presentato alcune innovazioni tecnologiche per il trattamento delle ulcere croniche frutto del lavoro di quattro università del Consorzio (Ferrara, Parma, Pavia, Torino) fra le quali una medicazione a base di chitosano modificato fisicamente ottenuta attraverso un processo di stampa 3D appositamente sviluppato (Parma), alcuni prodotti di combinazione ottenuti veicolando sistemi nanoparticellari medicati in *dressings* polimerici o *scaffolds* a base di nanofibre (Pavia), uno spray acquoso di sucralfato gel, medicato con un farmaco antivirale per uso veterinario nel trattamento di lesioni cutanee di origine virale, una nuova nanotecnologia costituita da nanovesicole di chitosano contenenti ossigeno come piattaforma per il trattamento di tessuti ipossici, quali quelli presenti nelle ulcere croniche (Torino).

3 **DOPPEL FARMACEUTICI** ha presentato una piattaforma brevettata per la somministrazione di *Fixed-Dose Combination (FDC) products*, basata su compresse a più strati "ingegnerizzati" in modo da ottenere in un'unica compressa, ad esempio, uno strato a densità alta in grado di "affondare" e un secondo strato in grado di "galleggiare" nel fluido di dissoluzione o più strati con cinetiche di rilascio differenti. La flessibilità formulativa data dalle compresse multistrato è ampia e ideale per FDC potendo associare, nella stessa unità di dose, principi attivi tra loro identici o diversi il cui rilascio viene modulato in modo specifico grazie alla diversa composizione degli strati e associando ai vantaggi formulativi delle compresse semplici l'economicità di produzione.

4 **RECIPHARM ITALIA** ha presentato nuovi composti brevettabili, chiamati "*Metal Coordinated Pharmaceuticals*" ottenuti per chelazione di principi attivi con metalli. Questi complessi sono caratterizzati da proprietà fisico-chimiche e farmacocinetiche significativamente migliorate, ma al contempo non sono suscettibili di essere considerati come nuove entità molecolari dal punto di vista regolatorio, caratteristica che ne rende possibile un processo di approvazione più rapido. È stata discussa la tecnologia adottata e sono stati presentati alcuni esempi di applicazione, tra cui levodopa e liotironina a rilascio prolungato e furosemide con ridotta variabilità del dosaggio.

5 **COMECER GROUP** ha presentato Baby Phill la tecnologia perfetta per produrre lotti clinici, di sviluppo o produzione di farmaci sterili, citotossici, liquidi o liofilizzati in un ambiente asettico contenuto di grado A. Si tratta di un'attrezzatura estremamente compatta, del tutto integrata in un isolatore o RABS come parte di una linea completa. Si tratta infine di una soluzione *plug & play*, altamente vantaggiosa se rapportata alle funzionalità.

6 Sembra impossibile che nell'era dell'informazione gli errori di prescrizione dei medicinali siano ancora così importanti, ma l'alta frequenza pazienti che presentano comorbidità e assumono diversi farmaci è un fattore che sicuramente complica le cose. **Ludovico Baldessin, Direttore esecutivo di EDRA**, ha presentato il sistema informatico **Codifa Safecare** di supporto al medico nella prescrizione, di uso molto facile, che fornisce al medico le migliori opzioni terapeutiche per il suo paziente, tenendo conto delle interazioni tra farmaci e delle diverse patologie.

7 La contraffazione dei medicinali è un problema emergente di dimensioni impressionanti, non più limitato ai soli paesi in via di sviluppo, e la soluzione adottata dalle Autorità è la tracciatura della singola confezione. **Maria Assunta Sgrò** ha presentato l'innovazione tecnologica ideata da **DHL Supply Chain**, partner nella logistica della distribuzione dei medicinali. Il nuovo servizio di **Image serialization** permette di leggere simultaneamente *barcode* monodimensionali e bidimensionali ed effettuare così un controllo rapido ed automatico di tutte le confezioni di una spedizione, rilevando immediatamente anomalie rispetto alla bolla di trasporto e garantendo quindi la tracciabilità di tutta la spedizione.

8 **Ugo Menegatti**, Delivery Manager Automazione e Controlli di **ENGINEERING INGEGNERIA INFORMATICA S.p.A.**, ha parlato delle collaborazioni della sua azienda con i player tecnologici di mercato nel campo della gestione delle informazioni sulle singole confezioni che, generate dagli strumenti tecnologici delle linee di produzione, devono essere gestite, storicizzate e trasmesse alle Autorità di controllo nazionali. Il Dr. Menegatti ha anche parlato dei sistemi integrati in ambito *Cold Chain* che utilizzano innovativi strumenti di controllo della temperatura e apparati *mobile* permettendo tracciabilità della *cold chain* relativamente alla singola confezione di colli e pallet.

9 Una dei *milestone* della tecnologia analitica degli ultimi 30 anni è l'identificazione di tutte le materie prime in magazzino con sonde portatili attraverso il confezionamento primario, senza quindi la necessità di aprire le confezioni e senza problemi di contaminazione incrociata. La spettroscopia Raman è uno degli strumenti chiave di questa tecnologia, ma il problema è proprio l'identificazione *tutte* le materie prime, perché tante sostanze presentano caratteristiche tali, a partire dalla fluorescenza, da sfuggire a queste tecniche. Il **Raman portatile modello Bravo**, presentato da **Francesco Beccari** di **BRUKER ITALIA** utilizza tecnologie che permettono di superare il problema della fluorescenza e di estendere il *range* spettrale, in modo da poter identificare tante materie prime sinora inaccessibili alla tecnica.

10 La certificazione di tutto il ciclo produttivo di una linea di gas industriali rappresenta un problema non indifferente per la complessità delle tecnologie della linea e della strumentazione di controllo e per la necessità di certificazione metrologica dei controlli e dei materiali di riferimento. **Francesco Staino** di **SIAD** ha illustrato il sistema **Soluzioni, Servizio e Assistenza per le Analisi (SSAA)** che riguarda il controllo integrale di linee di gas industriali al più alto livello metrologico e, per le nuove linee, l'assistenza alla stesura del protocollo di convalida e dei controlli analitici secondo i più alti standard di qualità.



Sessione VII - Integrità della Supply Chain in ambito manufacturing.

Ha moderato la Sessione **Lino Pontello** (Recordati - AFI). Dopo l'introduzione di **Alberto Bartolini** (AFI) si è partiti da una analisi che ha considerato i temi trattati da **Eleonora Perri** (AFI) di più stretta attualità: *Track & Trace* con la nuova normativa Europea e da **Paolo Baranzoni** (AFI) che ha parlato dei recenti requisiti in termini di *Data Integrity*. **Andrea Antonel** (AFI) ha poi illustrato come le nuove tecnologie stiano rivoluzionando lo scenario e come anche l'industria del farmaco ne sia impattata: la circolazione dei dati sta diventando rapidissima e i requisiti attesi sono sempre più elevati.

Roberto Di Domenico (Sanofi) ha parlato di un centro specializzato nell'identificazione dei farmaci contraffatti e di come sia interesse delle aziende difendere la propria qualità. **Marco Falzolgher** (Recipharm) ha invece illustrato soluzioni pratiche dell'applicazione della direttiva 2011/62, evidenziando come queste influenzino la produttività delle linee. **Michele Vecchi** (Chiesi Farmaceutici) ha sottolineato la sfida che la raccolta e l'integrazione dei dati rappresenta per le aziende segnalando la necessità di strutturare coerentemente la parte informatica. **Alessandro Regola** (Bayer HealthCare Manufacturing - AFI) ha riportato le esperienze in termini di *Data Integrity* e come questo concetto necessiti di essere applicato. **Enzo Lacchini** (Meda) ha riportato l'esperienza delle applicazioni del concetto di azienda paper-less e del cambio culturale che è alla base del successo.

Ai molti temi sviluppati dai relatori è seguito un dibattito che ha coinvolto anche il pubblico e che si può riassumere nel seguente concetto: la quarta rivoluzione industriale altrimenti definita "**Industria 4.0**" è una realtà e per affrontarla serve avere consapevolezza degli enormi cambiamenti che stanno avvenendo, sia in termini di potenziali vantaggi ma anche in termini di rischi che devono essere compresi e gestiti. Per fare tutto questo, serve una cultura di apertura all'innovazione che non è solo semplice conoscenza ma che deve capire, interpretare e possibilmente prevenire le nuove esigenze che nascono dall'evoluzione dei ruoli in tutta la filiera del farmaco: paziente, ricerca, industria, distribuzione, strutture sanitarie e autorità.

Sessione VIII - La ricerca clinica e la sua evoluzione in vista del nuovo Regolamento europeo.

La prima parte è stata moderata da **Lorenzo Cottini** (High Research CRO - AFI) e **Marco Scatigna** (Sanofi). I relatori, tutti provenienti da istituzioni, hanno parlato dell'organizzazione dei singoli stati in vista del nuovo Regolamento

Europeo.

La prima relazione è stata di **Ana Rodriguez** (EMA) che, collegata in videoconferenza da Londra, ha parlato della funzionalità del portale europeo che sarà pronto verosimilmente nel 2017 per poter far applicare il regolamento nel 2018. Successivamente si sono alternati i responsabili della



sperimentazione clinica delle agenzie del farmaco di Spagna - **María Antonia Serano Castro** (AEMPS) - UK, **Martyn Ward** (MHRA) - e Italia, **Sandra Petraglia** (AIFA). Si è discusso dell'organizzazione di Comitati Etici in Spagna (unico stato ad aver già legiferato per adeguarsi al Regolamento), che attualmente ha 24 Comitati accreditati che possono esprimere un unico parere nazionale per l'avvio di sperimentazioni, in collaborazione con l'agenzia del farmaco. In UK

invece si fa riferimento ad un unico Comitato Etico centrale che collabora con dei comitati satelliti e con MHRA. La situazione italiana è in via di definizione, dato che stanno operando ancora circa 100 Comitati Etici che possono emettere pareri per le sperimentazioni. Si potrebbe prospettare per l'Italia una soluzione intermedia tra quella spagnola e quella di UK che potrebbe permettere avvisi di sperimentazioni più celeri. Dopo la discussione tra i partecipanti moderatori e relatori è iniziata la seconda parte della sessione moderata da **Giuseppe Caruso** (Farmindustria) e **Angela Del Vecchio** (AIFA). Sono intervenuti **Massimo Eli** (MSD) che ha illustrato le novità tecnologiche per la distribuzione del farmaco sperimentale, inclusa etichettatura elettronica, contabilità con smartphone, distribuzione diretta ai pazienti;

Barbara Grassi (GSK) la quale ha parlato dell'esperienza di TransCelerate, progetto di collaborazione tra differenti aziende farmaceutiche per lo sviluppo dei farmaci: creazione di form comuni, training per sperimentatori e altre azioni, che possono essere fatte una sola volta, anziché essere ripetute da più promotori, per non moltiplicare tempo e costi durante studi clinici su farmaci. In conclusione, due interventi da parte di sperimentatori estremamente qualificati.



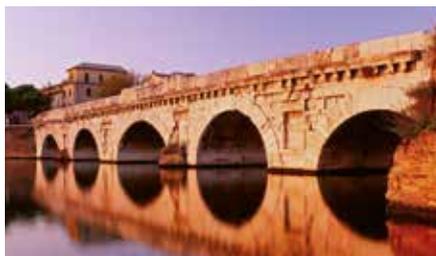
Alessandra Bulotta (IRCCS Istituto Scientifico San Raffaele) ha mostrato tipologie di studi in oncologia con disegni diversi da quelli classici, i cosiddetti *basket* e *umbrella trial*, ossia studi dove si utilizza un farmaco con un target farmacologico in diverse patologie o più farmaci per una patologia, a seconda delle diverse espressioni geniche dei tumori. Infine, **Franco Locatelli** (Ospedale Pediatrico Bambin Gesù) ha parlato di Terapie Avanzate e dell'utilizzo di CAR per vettori virali, nuova frontiera della medicina.

Al termine della Sessione, si è svolto un dibattito guidato da **Giuseppe Caruso**, **Angela Del Vecchio** e **Guido Fedele** (AFI).

Sessione IX - Problematiche regolatorie tra innovazione e sostenibilità della spesa.

La Sessione, moderata da **Marilena Carrazzone** (AFI) e **Paola Minghetti** (Università degli Studi di Milano - AFI), ha focalizzato l'attenzione sulle documentazioni necessarie nel caso di prodotti che non corrispondono esattamente a nessuna definizione normativa e sugli aspetti economici, in quanto per questi prodotti non sempre appaiono appropriate le regole generali.

Dopo una introduzione della Prof.ssa **Paola Minghetti**, la Sessione è stata aperta da **Anna Rosa Marra** (AIFA) che ha tenuto una relazione sulle registrazioni ibride e semplificate consentite nel contesto del D.Lgs. 219/2006, a cui sono seguite le presentazioni di **Andrea Giori** (IBSA Farmaceutici Italia) e **Floriana Raso** (Loacker Remedica) che hanno presentato esempi di registrazioni ibride classiche e innovative applicate



ai medicinali generici e ai fitoterapici, evidenziandone le problematiche ancora aperte. A seguire, **Alessandro Castelli** (Assogastecnici), **Paola Puccinelli** (Stalergenes), **Fabio Platini** (Omeoimprese) e **Maurizio Mariani** (AAA) hanno presentato i problemi che ancora sono in discussione per settori di attività particolari, quali, rispettivamente, le produzioni di gas medicinali, allergeni, omeopatici e radiofarmaci. Per questi prodotti, l'applicazione delle regole generali valide per i medicinali "classici" possono creare, ove non vengano risolte, difficoltà tali da spingere le aziende a interrompere la produzione in Italia. **Anna Rosa Marra** e **Marcetta Marletta** (Ministero della Salute), che ha concluso la Sessione, hanno chiarito alcuni punti dichiarando la disponibilità ad esaminare i problemi presentati dai gruppi di studio AFI e a cercare le soluzioni possibili.

(l.m.) (a.t.)

57° SIMPOSIO AFI 2017

La macchina organizzativa per la **57° edizione** che si svolgerà a Rimini dal **7 al 9 giugno 2017** si è già messa in moto per offrire ad espositori e partecipanti un evento sempre ricco di proposte e di opportunità di incontro e di crescita professionale.

TERAPIE GENICHE E CELLULARI:

l'Italia come eccellenza dalla ricerca alla produzione e pratica clinica **Settimana Europea Biotech - Milano, 27 settembre 2016**

Nella cornice della **IV edizione dell'European Biotech Week**, (26 settembre - 2 ottobre) l'evento sulle Terapie Avanzate, organizzato da AFI e dai Dipartimenti di Scienze Farmaceutiche e Scienze Farmacologiche e Molecolari dell'Università di Milano si propone di presentare alcune delle eccellenze della Ricerca Italiana nell'ambito delle terapie geniche e cellulari, con diversi approcci e target terapeutici, nelle diverse fasi del loro sviluppo fino all'approvazione all'immissione in commercio. In tutti questi ambiti l'Italia sta svolgendo un

ruolo guida a livello mondiale sia come accademia che come industria e la grande industria multinazionale in particolare sta investendo nel settore delle Terapie Avanzate con modelli di business innovativi che verranno presentati in quest'evento. Ci sarà poi una testimonianza del coinvolgimento del Canton Ticino e una panoramica dell'ambito regolatorio in continua evoluzione e sempre di più coinvolto nel considerare gli aspetti scientifici peculiari di queste nuove categorie di medicinali.

(m.l.n)

DATA INTEGRITY: come garantire l'integrità dei dati **in ambito farmaceutico - Roma 6 ottobre 2016**

L'integrità dei dati generati da un'Azienda farmaceutica, sia elettronicamente sia su carta, è fondamentale per garantire la qualità, l'efficacia e la sicurezza dei prodotti fabbricati, nonché il successo di un'ispezione da parte delle Autorità e/o di Clienti. L'argomento "Data Integrity" è diventato di interesse internazionale a causa delle numerose Warning Letters e osservazioni che l'FDA e le Agenzie Europee hanno emesso a seguito di ispezione per evidenziare la mancanza di integrità dei dati, spesso anche correlata a frode. L'integrità dei dati, considerata pertanto come uno dei rischi a cui le Aziende sono sottoposte, può essere compromessa da molti fattori ed, in particolare, da errori umani sia derivanti da comportamenti involontari sia, come sopra sottolineato, da pratiche fraudolente. Assicurare l'accuratezza e la coerenza dei dati durante tutto il loro ciclo vitale, indipendentemente dal formato in cui essi vengono generati, è quindi un aspetto critico, non solo ai fini della compliance

ma anche per assicurare la continuità del business. Visto il successo della Giornata di Studio organizzata da AFI il 21 Aprile a Milano sulla tematica intesa a garantire l'integrità dei dati in ambito farmaceutico con la partecipazione di 150 persone, AFI ripropone la stessa agenda il **6 Ottobre a Roma**. La Giornata di Studio è dedicata a tutti coloro che desiderano approfondire le modalità pratiche per impostare un corretto processo di gestione dei dati. Gli interventi riguarderanno le richieste delle Normative in materia e come rafforzare la cultura Aziendale sulla gestione del dato, sulla base di un risk assessment sia dal punto di vista analitico che produttivo, differenziando i diversi contesti e valutando i dati stessi dal punto di vista del Quality Assurance, per supportare il processo decisionale di rilascio dei lotti sul mercato ed assicurare l'obiettivo finale, la sicurezza dei pazienti.

(g.m. & b.t.)

AFI - Regione Lombardia del prossimo 14 ottobre

In Italia viene svolta una quota importante delle sperimentazioni cliniche rispetto al resto d'Europa (18%); le citazioni negli articoli di riviste indicizzate e la capacità degli oncologi italiani sono certamente un'eccellenza mondiale riconosciuta che potrebbe far aumentare sensibilmente tale quota. La Regione Lombardia annovera tra i più importanti IRCCS e centri clinici in Italia e nel mondo, dove le sperimentazioni cliniche nell'area oncologica sono le più numerose. I pazienti oncologici possono avere nuove chance grazie ai trial clinici, pertanto le Regioni e gli ospedali che si organizzano per poterli svolgere al meglio, offrono un livello di assistenza all'avanguardia e di qualità.

Il **gruppo sperimentazioni cliniche di AFI e Regione Lombardia** rinnovano l'appuntamento annuale ormai divenuto un punto di riferimento per coloro che operano nell'ambito della sperimentazione clinica organizzando un convegno su **"Sperimentazione Clinica in Oncologia: Italia e Regione Lombardia come esempio per il mondo" il prossimo 14 ottobre a Milano presso la sede della Regione.**

Verranno fatte interagire le parti interessate (istituzioni italiane ed europee come AIFA, EMA e Ministero della Salute, Comitati Etici, sperimentatori e personale dei centri, industrie e CRO) al fine di discutere dei punti che servono per incrementare la quota di sperimentazioni cliniche rispetto al resto d'Europa e poter mostrare la capacità attrattiva in questo settore a livello Regionale e Nazionale nei confronti di promotori di sperimentazioni provenienti da tutto il mondo anche in vista del nuovo Regolamento Europeo.

(l.c.)

Incontro Persone Qualificate - Roma, 25 novembre 2016 - Hotel Sheraton

Il **decimo incontro nazionale**, in linea con la missione dell'AFI, intende promuovere anche quest'anno la professionalità e la formazione delle persone che già svolgono o ambiscono a svolgere il ruolo di QP.

La continua evoluzione delle normative richiede un aggiornamento continuo ed una adeguamento non solo delle tecnologie ma anche delle conoscenze delle Persone Qualificate ed il programma che verrà proposto sarà in grado di soddisfare tutte le esigenze.

Come nelle scorse edizioni è previsto una presenza numerosa di tecnici dell'Industria e dei massimi rappresentanti delle Istituzioni, con cui potersi confrontare sui temi di più stretta attualità che riguardano lo svolgimento della professione.

L'incontro quindi sarà l'occasione per uno scambio culturale tra tutte le componenti del settore farmaceutico e dei settori affini, oltre che un momento per rinsaldare amicizie e conoscenze personali.

(g.b.)

Data Integrity: come garantire l'integrità dei dati in ambito farmaceutico - Milano, 21 aprile 2016

In occasione della Giornata di Studio ideata e organizzata dal **Gruppo di Studio "Data Integrity" di AFI a Milano il 21 Aprile 2016** sulla tematica intesa a garantire l'integrità dei dati in ambito farmaceutico, esperti relatori hanno condiviso con la numerosa platea le proprie esperienze e anche le proprie riflessioni relative alle sfide e alle criticità che questo argomento ha suscitato nell'ambiente.

Le Warning Letters e le osservazioni che le Agenzie Regolatorie Europee ed FDA hanno rilasciato in questi ultimi tempi per sottolineare l'inadeguatezza o le carenze dei sistemi computerizzati aziendali in materia di Data Integrity, hanno originato un allarme, causato dal fatto che i più comuni problemi sono riconducibili sia a mancanza di controlli per prevenire le alterazioni dei dati da parte del Personale, sia ad incapacità di mantenere registrazioni di dati precisi, il tutto dovuto a negligenza, incompetenza ma anche a comportamenti dolosi. Nella Giornata di Studio sono state pertanto esaminate le modalità pratiche per garantire che i dati generati siano completi, coerenti ed accurati per sistemi di laboratorio, sistemi di produzione e di manutenzione, ten-

nendo conto dei diversi cicli di vita dei dati stessi, ovverossia cartacei, elettronici e/o ibridi. L'attenzione per l'integrità dei dati ha inoltre spaziato sulle procedure, la cultura e la formazione del Personale quale elemento importante per impostare e attuare un corretto processo di gestione. Sono quindi scaturiti interessanti suggerimenti per garantire compliance

e, oseremmo dire, ridimensionare l'allarme Data Integrity.

E' stata opinione di molti presenti che la giusta mentalità e consapevolezza di quanto si deve fare sulla base di un risk assessment garantiscano la compliance ma permettano di cogliere l'opportunità di definire dei processi efficienti e sostenibili in modo che gli obiettivi di produzione e le scadenze di spedizione possano continuare ad essere soddisfatte con contenimento dei costi.

E quindi cosa fare "di nuovo", se di nuovo possiamo parlare? AFI dà appuntamento ai prossimi eventi di approfondimento preparati in collaborazione con il Gruppo di Studio.

(g.m. & b.t.)



AFI - Policlinico Dezza: Sperimentazione clinica in neurologia - 30 giugno 2016

Si è svolta presso la casa di Cura del Policlinico di via Dezza a Milano la **terza edizione della giornata su sperimentazione clinica in Neurologia organizzata da AFI e Policlinico Dezza**.

Come nelle passate edizioni, si sono alternati relatori di industrie farmaceutiche che hanno parlato di farmaci in sperimentazione per patologie neurologiche e psichiatria (Montagnani-Lundbeck) e di Real World Evidence (Porrello-Roche) e relatori provenienti dal mondo clinico che hanno relazionato su applicazioni presenti e future delle tecnologie (nanomedicina, Gramatica-Fondazione Don Gnocchi, PET, traccianti e tecniche di risonanza magnetica, Perani e Agosta-Ospedale San Raffaele).

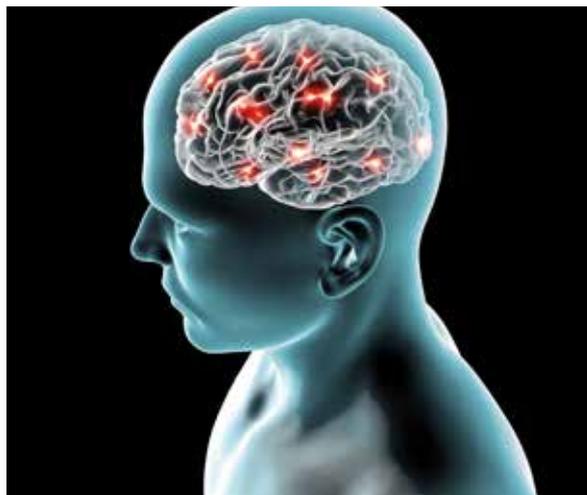
Il dott. Panciroli della ATS Città Metropolitana di Milano ha ricordato come cambia la presa in carico del paziente e quali sono le interazioni tra pratica clinica e ricerca.

Molto interessanti anche le relazioni del pomeriggio sul coinvolgimento dei pazienti (Graffigna- Università Cattolica di Milano), Terapie avanzate e cell Factory (Introna, Ospedale di Bergamo).

Si è parlato anche di ricerca neurologica di laboratorio che avrà presto applicazione anche in clinica (Abbracchio-Università di Milano), con il coinvolgimento delle associazioni di ricerca (Zaratin-FISM).

La giornata si è conclusa con una discussione del dott. Gobetti (AFI) su ricerca clinica di fase 1 e requisiti delle strutture rispetto alla nuova normativa.

(l.c.)



Giornata di Studio dal tema "La gestione dei campioni (privacy, consenso, etica) e utilizzo di nuove tecnologie in sperimentazioni cliniche"

Il **19 settembre 2016**, presso l'Ospedale San Raffaele di Milano, il gruppo di lavoro Ricerche Cliniche organizza un incontro per affrontare temi di attualità nella sperimentazione: la gestione dei campioni di farmaco genetica e farmaco genomica in sperimentazione clinica e nelle biobanche sia dal punto di vista della privacy che dal punto di vista etico; l'utilizzo di nuove app nella sperimentazione e nella salute in generale. Oltre a prestigiosi relatori, interverranno, anche tra il pubblico, numerosi componenti ed esperti dei Comitati Etici lombardi ai quali è stato esteso l'invito.

(l.c.)

NUOVO GRUPPO DI LAVORO AFI SULLA FARMACOVIGILANZA

Il **Consiglio Direttivo AFI** ha deciso di creare un **nuovo Gruppo di Lavoro di FARMACOVIGILANZA** che si occuperà di tutte le attività di questo settore e includerà la vigilanza dalla ricerca al postmarket, principalmente di farmaci ma anche dispositivi, nutraceutici, etc...

Il primo incontro è stato fissato il giorno **28 settembre p.v.** per gettare le basi di attività future, eventi, collaborazioni con altri Gruppi di Lavoro e per iniziare a discutere sia di problematiche attuali sia di normative, con lo scopo di creare dibattiti e confronti.

(l.c.)

COMUNICAZIONE E STAMPA

Dott. G. Zirulia

IL PRESIDENTE

Prof. A. Rigamonti

*Hanno collaborato alla redazione di questo AFI INFORMA i colleghi
Giorgio Bruno (g.b.), Lorenzo Cottini (l.c.), Giovanni Martinetti (g.m.), Laura Matteini (l.m.),
Maria Luisa Nolli (m.l.n.), Alberto Tajana (a.t.), Barbara Testoni (b.t.)*



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

A.F.I.: V.le Ranzoni, 1 – 20149 Milano – Tel. 02.4045361 – 02.4047375 – Fax. 02.48717573
E-mail: segreteria@afiscientifica.it Internet-home page: www.afiscientifica.it