

ABOUTPHARMA

AND MEDICAL DEVICES



Venticinque anni di ingegneria clinica in Italia

L'innovazione concreta

Non da fantascienza



Intervista a Carlo Cottarelli
La corruzione si batte
correggendo la burocrazia
pag. 16

Position paper Aifa
Biologici e biosimilari
sono intercambiabili
pag. 20



Ricerca
Arrivano i farmaci
digiceutici
pag. 68

LAVORI IN EVOLUZIONE: IL TECH TRANSFER SPECIALIST

L'approfondimento sul futuro delle professioni nel life science prosegue con il manager che cura il trasferimento delle produzioni da laboratorio a stabilimento o da un sito produttivo all'altro. Rispetto al passato, ha più skill e proviene anche da percorsi formativi non tipici del settore chimico-farmaceutico

► **Maurizio Di Lucchio**
AboutPharma and Medical Devices
mdilucchio@aboutpharma.com

Fino a qualche anno fa, era la persona che gestiva il processo di industrializzazione delle molecole sviluppate in laboratorio o che si occupava di trasferire la produzione di un farmaco da uno stabilimento a un altro. Oggi, la figura del technology transfer manager (denominato, a seconda delle gerarchie e della fantasia terminologica delle aziende, product tech transfer, tech transfer specialist etc.) è molto di più. È un profilo tuttotfare, con conoscenze trasversali. Cura i rapporti con altre compagnie coinvolte nel trasferimento, si orienta agevolmente in mezzo a quantità sterminate di dati e ha voce in capitolo per individuare innovazioni tecnologiche in grado di potenziare la produttività dell'azienda per cui lavora.

LA DEFINIZIONE DI TECH TRANSFER
Per capire in cosa consiste il ruolo e come si è evoluto di recente, può essere utile partire da una definizione di trasferimento tecnologico, che – lo ricordiamo – nell'ambito dell'industria farmaceutica ha un'accezione leggermente diversa rispetto a quella adottata in campo accademico, dove

indica l'insieme dei processi necessari a realizzare a livello industriale un'invenzione sviluppata all'interno di un centro di ricerca. Il quality technical committee dell'associazione di produttori americani Phrma (Pharmaceutical research and manufactures of America) definisce il technology transfer come "il corpus di conoscenze disponibili per uno specifico prodotto o processo, compresi gli attributi di prodotto critici in termini di qualità, i parametri di processo, la 'capability' del processo, le tecnologie di manufacturing e di controllo di processo e le infrastrutture dei sistemi di qualità".

LE TIPOLOGIE DI TRASFERIMENTO TECNOLOGICO

Il transfer può essere di vari tipi:

- dal laboratorio all'impianto produttivo che realizza i prodotti utilizzati nei trial clinici;
- dall'impianto che produce le batch per le sperimentazioni cliniche al sito che produce i farmaci a livello industriale in vista della commercializzazione;
- da un sito di produzione industriale a un altro della stessa azienda per equilibrare le esigenze produttive;

- da uno stabilimento di un'azienda farmaceutica a uno di un contoterzista;
- da uno stabilimento produttivo a uno in cui si eseguono ulteriori test, controlli di qualità e sicurezza e valutazione dei rischi.

COSA FA IL TECH TRANSFER MANAGER

Il professionista chiamato a coordinare queste procedure è appunto il tech transfer manager. È a lui che è richiesto, innanzitutto, di esprimersi sull'introduzione di nuove produzioni in un impianto facendo analisi di fattibilità e una prima valutazione dei costi di trasferimento e di produzione. Una volta che l'operazione ottiene il via libera, si occupa di allestire il team che seguirà il transfer, fa una previsione dei tempi entro cui tale passaggio deve avvenire, gestisce il budget assegnato al progetto e redistribuisce i compiti tra i due "poli" del trasferimento: se è lo specialist di una Cmo, per esempio, chiarisce cosa deve fare l'azienda pharma cliente e cosa invece è a carico delle funzioni aziendali, sempre rispettando le indicazioni e gli standard di qualità richiesti dai committenti e le norme di buona fabbricazione Gmp.



CONTROLLARE I DOCUMENTI E VALUTARE I RISCHI

La realizzazione del progetto comincia dall'analisi della documentazione messa a disposizione dal produttore "originale". È necessario infatti che chi produce riceva il maggior numero possibile di informazioni relative ai farmaci da realizzare e ai materiali coinvolti, dai principi attivi agli eccipienti, al processo produttivo già eventualmente messo in atto dall'altro stabilimento, alle strumentazioni utilizzate e alle possibili criticità che possono andare a intaccare la qualità dei prodotti. Tocca al tech transfer specialist e al suo team gestire il trasferimento dei dati, seguire lo sviluppo analitico e compiere tutti gli step necessari per validare i processi produttivi trasferiti presso l'impianto in cui opera.

DOVE TROVARE LE ISTRUZIONI

A orientare il lavoro di chi fa tech transfer ci sono soprattutto le linee guida elaborate dagli enti regolatori più importanti (Europa, Stati Uniti e Giappone) all'interno di iniziative congiunte come la Ich, ovvero la Conferenza internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei farmaci a uso umano. Inoltre, se si tratta di farmaci che già

hanno ottenuto un'autorizzazione per l'immissione in commercio, un punto di riferimento prezioso per chi si occupa di transfer è il dossier registrativo.

VIA LIBERA A INGEGNERI ED ESPERTI DI PRODUZIONE INDUSTRIALE

Se si osservano gli annunci di lavoro relativi a questa figura professionale, si può notare che il background formativo richiesto è, nella maggior parte dei casi, molto tecnico. Spesso il requisito di base è una laurea o una specializzazione post laurea in Farmacia, Chimica, Chimica e tecnologia farmaceutica e simili. Ma rispetto al passato – ed è questa una delle prime direttrici evolutive di questa professione – si trovano di frequente aziende pharma che accoglierebbero volentieri profili provenienti da studi universitari in Ingegneria con esperienze professionali in ambito industriale che, solo successivamente, si specializzano sugli argomenti che riguardano più da vicino il settore chimico-farmaceutico. Questo trend è iniziato perché il technology transfer specialist, a oggi, è chiamato ad avere un approccio multidisciplinare e a svolgere un ruolo simile a quello del project manager. Oltre alle conoscenze tecniche e analitiche, deve conoscere

bene le metodologie di produzione industriali più avanzate e deve sapersi relazionare in modo attivo e collaborare con tutte le funzioni aziendali, anche perché i team da coordinare hanno componenti che arrivano da diverse aree, dalla ricerca e sviluppo al marketing.

INTRODURRE TECNOLOGIE, NON SOLO TRASFERIRLE

Più ampia è la capacità di muoversi agevolmente tra i vari dipartimenti di un'azienda pharma, tanto maggiore è la possibilità di rispondere al compito richiesto loro con sempre maggiore frequenza rispetto agli anni scorsi: comprendere e proporre tecnologie innovative, a cominciare da quelle dell'universo Industria 4.0, che la compagnia potrebbe adottare per aumentare l'efficienza del manufacturing, ridurre i costi di produzione, diminuire l'impatto ambientale e realizzare prodotti più stabili e di maggiore qualità e sicurezza per l'utente finale, che è naturalmente il paziente. ▀

Parole chiave

Trasferimento tecnologico, produzione industriale

Aziende/Istituzioni

Merck, Mipharm, Università di Siena, Università di Parma, Università di Ferrara

CROSSFUNZIONALE E CAPACE DI SUGGERIRE INNOVAZIONI: COSÌ LO VOGLIONO LE AZIENDE

I responsabili del trasferimento tecnologico di Merck in Italia e di Mipharm raccontano la propria esperienza: nel futuro, al ruolo sarà richiesta una competenza crescente nell'analisi di big data e nel collaborare con diverse funzioni aziendali

Una figura interfunzionale che guida l'innovazione in ambito produttivo. Dalla doppia anima: un po' tecnologo farmaceutico, un po' ingegnere. Esperto di dati, creativo e capace di fare da intermediario tra diverse realtà aziendali. A sentire le testimonianze delle aziende, quello del technology transfer specialist è un profilo con conoscenze in più campi, capace di spaziare tra i differenti reparti di una compagnia pharma.

SKILL TRASVERSALI

“Chi fa questo mestiere sviluppa competenze trasversali tra le diverse funzioni aziendali: produzione, quality assurance, quality control, regolatorio, etc. Il trasferimento di un prodotto coinvolge, infatti, tutti i dipartimenti. Il tech transfer specialist ha il compito di coordinare il team di progetto individuando insieme al gruppo soluzioni semplici a problemi complessi. Per poterlo fare, deve contare anche su buone capacità comunicative e di ascolto”, spiega Nicola Rutigliani, Msat (manufacturing, science and technology) manager presso lo stabilimento produttivo Merck di Modugno-Bari. È lui che si occupa di coordinare la divisione di tech transfer che segue i prodotti da e per l'impianto pugliese, gestisce il team di progetto, i programmi di lavoro e il relativo budget assegnato.

QUATTRO TIPOLOGIE DI TRASFERIMENTO

“Le tipologie di trasferimento che gestiamo in questo stabilimento sono quattro”, racconta Rutigliani. “La pri-

ma è il transfer di nuovi prodotti – soprattutto nuove molecole in ambito immunoncologico e farmaci biosimilari – dal sito di produzione clinica di fase I e fase II (che ha sede ad Aubonne, in Svizzera); a Bari concludiamo la fase clinica III e procediamo con la richiesta di autorizzazione e l'avvio della produzione commerciale sul mercato globale”. Un altro tipo di transfer, sempre tra l'impianto svizzero e quello di Modugno, è quello di prodotti già in commercio. “Si procede con questa tipologia di trasferimento quando c'è la necessità di bilanciare la 'capacity' tra i siti produttivi: per esempio, se uno stabilimento deve far fronte a un incremento di richiesta produttiva da parte del mercato, una parte della produzione può essere spostata sull'altro”. Si può parlare di tech transfer anche quando questo avviene all'interno dello stesso sito. “Si programma nel momento in cui si trasferiscono prodotti da una linea in dismissione a una più avanzata dal punto di vista tecnologico”.

“Infine – aggiunge il manager – c'è il trasferimento dallo stabilimento di Bari a siti contoterzisti: è una soluzione che Merck applica soprattutto nei Paesi emergenti. Poter contare su un Cmo con un sito produttivo in loco, in certi territori, è un obbligo per l'accesso al mercato nazionale”.

GLI ELEMENTI CHIAVE DI UN TECH TRANSFER

Nello specifico, il lavoro svolto da chi si occupa di technology transfer nel sito Merck di Modugno consta di quattro aspetti principali: la conoscenza del

prodotto, quella del processo, quella dei materiali e il monitoraggio del prodotto dopo il trasferimento.

CONOSCERE IL PRODOTTO...

“Il primo aspetto chiave di un trasferimento è la conoscenza del prodotto che in Merck, per i prodotti commerciali, è trasferita attraverso un documento inviato dalla 'sending unit', nel nostro caso il sito di Aubonne, denominato 'continued process verification'. Si tratta di un'analisi storica degli attributi critici di qualità del prodotto in base alla quale ci si può fare un'idea precisa sulle possibili criticità del prodotto che dovranno essere ben valutate in fase di trasferimento. Per i prodotti in studio clinico, invece, la conoscenza del prodotto è limitata e per questo motivo approfondita in fase di caratterizzazione di processo”, dice l'Msat manager.

... E IL PROCESSO PRODUTTIVO

“La conoscenza del processo produttivo da trasferire e della propria linea produttiva consente di identificare e valutare i possibili rischi legati al trasferimento e la strategia di controllo da identificare per poterli tenere sotto controllo. Tale valutazione è formalizzata in un documento denominato 'process control strategy'. Identificati i parametri critici e gli attributi critici di qualità su cui hanno un potenziale impatto, nel sito Merck Biofarma di Guidonia Montecelio viene eseguito uno studio di caratterizzazione di processo su scala laboratorio andando a confermare eventuali criticità e identificando i range di lavoro idonei per il processo”, continua Rutigliani.

IL QUALITY RISK MANAGEMENT NELLA GESTIONE DEI MATERIALI

“Gli strumenti di quality risk management in Merck sono applicati anche nella gestione dei materiali (eccipienti, plastiche etc.): anche questi, infatti, possono generare variabilità sulla qualità del farmaco; è necessario, quindi, identificare gli attributi critici del materiale e monitorarli in fase di accettazione per poter garantire la qualità e la sicurezza dei nostri prodotti”.

I primi tre elementi, quindi, puntano

più su un controllo “a monte” diretto, tra l’altro, a prevenire più possibile i problemi “a valle”, ovvero nel momento in cui inizia la produzione sulla linea.

IL MONITORAGGIO

DOPO LA VALIDAZIONE DEL PROCESSO

Il quarto aspetto chiave di un transfer è il monitoraggio successivo alla validazione di processo, “che consiste nella raccolta dei dati di processo e prodotto con l’obiettivo di dimostrare la comparabilità dei farmaci prodotti nei due siti garantendo, quindi, i medesimi livelli di qualità e sicurezza ai nostri pazienti nel tempo”.

PREVENIRE GLI ERRORI

GRAZIE AI DATI

Rispetto al passato, fa notare Rutigliani, la figura dello specialista di tech transfer si è evoluta soprattutto nell’approfondimento degli step che permettono di prevenire gli aspetti problematici. Molto passa dalla dimestichezza nel raccogliere e maneggiare grandi quantità di dati. “Il dato è un elemento centrale nella trasformazione di questo ruolo perché consente di valutare in maniera predittiva l’esito di un trasferimento. Prima, i dati a disposizione erano meno, così come c’erano meno strumenti per analizzarli. La sfida futura per chi si occupa di technology transfer sarà integrare le nuove tecnologie di processo (ad esempio la single use technology e l’isotecnia) con l’innovazione tecnologica dell’industria 4.0, e utilizzare i dati che da essa ne scaturiranno per velocizzare i processi di sviluppo e produzione di nuove molecole garantendo livelli di qualità e sicurezza ancor più elevati”.

TECNOLOGIA E CREATIVITÀ

Che il product technology transfer del futuro possa essere ancora più che in passato un motore dell’innovazione in azienda lo sottolinea anche Carmela Sabina, capo laboratorio presso il dipartimento di sviluppo processi di Nuove entità biochimiche di Merck a Guidonia, che si occupa di sviluppo, transfer e validazione di processi ai siti di produzione di formulati liquidi o liofilizzati contenenti proteine. “Una caratteristica neces-



saria è la creatività”, spiega Sabina. “Ci è richiesto di esplorare e proporre soluzioni tecnologiche innovative che possano migliorare la produttività e il business garantendo sempre sicurezza e qualità al farmaco finale. Per esempio, per prodotti biotecnologici, l’utilizzo di reattori di plastica monouso (single-use systems) rappresenta un’opportunità per accelerare i processi produttivi e aumentare la capacità del sito”.

INDUSTRIALIZZARE MOLECOLE

E VALIDARE PROCESSI

Il tech transfer che si svolge in laboratorio è correlato alla fase del progetto: inizialmente, consiste in industrializzazione della molecola finalizzata all’avvio delle produzioni di lotti destinati alla sperimentazione clinica, successivamente è un’attività di controllo e validazione dei processi avviati presso il sito di manufacturing in vista del lancio sul mercato. “Nelle fasi iniziali di un progetto, sviluppiamo un processo tecnologico adeguato per supportare la produzione di piccoli batch destinati agli studi di Fase I, II e III: in questa fase di industrializzazione della molecola si identificano i parametri operativi, si esplorano soluzioni tecnologiche innovative, si acquisisce conoscenza del processo e della lavorabilità della molecola. In prossimità del lancio della nuova molecola sul mercato, si fa un lavoro più complesso: la cosiddetta validazione di processo. Ovvero, eseguiamo la mappatura del processo implementato presso il sito di produzione e, applicando un approccio di valutazione dei rischi, rivalutiamo

ogni tappa del processo produttivo identificando possibili criticità per il prodotto, infine identifichiamo gli attributi di qualità che possono variare per effetto di quel parametro di processo. Completata questa parte, si hanno tutte le informazioni per eseguire esperimenti in scala laboratorio in cui i potenziali parametri di processo critici vengono esplorati in un ampio range. I dati raccolti in questa fase sperimentali sono preziosi, perché consentono di disegnare un processo più flessibile e robusto che viene successivamente trasferito sulla linea produttiva per eseguire la validazione finale”.

L’ESPERIENZA DEI CONTOTERZISTI:

MIPHARM

Una categoria di aziende in cui l’attenzione al product technology transfer è particolarmente elevata è quella dei contoterzisti, anche perché l’attività è legata a doppio filo al rapporto con le imprese clienti che costituiscono il loro core business. In Mipharm, Cmo (contract manufacturing organization) milanese, i processi di trasferimento sono gestiti dalla divisione che si occupa di ricerca e sviluppo. “Il trasferimento può riguardare sia i prodotti che sviluppiamo per conto di altre aziende che il processo di scale up – dal laboratorio alla produzione industriale – di farmaci sviluppati internamente”, dice Stefania Pagani, R&D and clinical trials manager di Mipharm.

ANALIZZARE LA DOCUMENTAZIONE

Anche per chi fa contract manufacturing, il lavoro di chi fa transfer parte dall’analisi della documentazione in-



viata dai clienti, che “deve contenere – osserva Pagani – tutte le informazioni relative al farmaco da produrre, la composizione quali-quantitativa, una descrizione del processo produttivo per capire se la nostra azienda è in grado di replicare il processo adattandolo alla nostra strumentazione, i metodi e le specifiche analitiche ed eventuali dati di stabilità già realizzati”.

Nello specifico, per quanto riguarda i dati relativi ai farmaci, è necessario sapere “che tipo di medicinale è, la forma farmaceutica e tutto ciò che è necessario per consentire la registrazione: il primo documento da condividere, se disponibile, è il dossier registrativo”.

LE PROCEDURE PER IL TRANSFER ANALITICO

Dal punto di vista analitico, le procedure che possono essere messe in atto sono diverse. “In alcuni casi – spiega la R&D and clinical trials manager di Mipharm – i metodi sono forniti tramite transfer analitici, in altri casi lo sviluppo e la convalida del metodo vengono condotti internamente”.

Le criticità però possono sempre essere dietro l’angolo, dal momento che “i transfer analitici non sempre vanno a buon fine: in questo caso, c’è bisogno di una collaborazione molto stretta con chi ha sviluppato il metodo che ci può supportare per risolvere le problematiche”.

LE “ISTRUZIONI PER L’USO”

In ogni caso, ricorda Pagani, ci sono diverse fonti e riferimenti normativi utilizzabili come manuali di istruzioni su cui formarsi. “Ci sono norme da seguire per fare in modo che il tech transfer funzioni correttamente. Per esempio, le linee guida Ich (International conference on armonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, la Conferenza internazionale per l’armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei farmaci ad uso umano, ndr) descrivono in modo dettagliato sia il passaggio dal laboratorio alla produzione industriale che da un’azienda a un’altra. Quelle, di fatto, sono i primi documenti da studiare con attenzione. Poi, certo, ci sono percorsi

formativi, corsi esterni etc. però, come in tutti i lavori, molta dell’esperienza bisogna crearsela sul campo: i processi e gli impianti sono diversi uno dall’altro, non basta la preparazione teorica”.

TRA IL TECNOLOGO CHIMICO-FARMACEUTICO E L’INGEGNERE

Anche secondo Pagani, è fondamentale che la figura che supervisiona il trasferimento tecnologico sia interfunzionale e collabori con ogni dipartimento facendo da intermediario tra diverse esigenze. “Negli ultimi anni è emersa sempre di più la necessità di fare tech transfer anche in altre aziende. Le conoscenze devono essere pertanto ampie e devono muoversi dal quality assurance alla produzione industriale fino all’analisi di dati. Non a caso, oltre a profili con un background più tecnico in ambito farmaceutico, ci sono sempre più spesso specialisti di trasferimento tecnologico che hanno una formazione in campo ingegneristico e che successivamente approfondiscono le specificità del nostro settore”. (Mdl) ▼