



# PHARMA 4.0: OPPORTUNITÀ E VINCOLI DEL 4.0 IN UN SETTORE REGOLATO

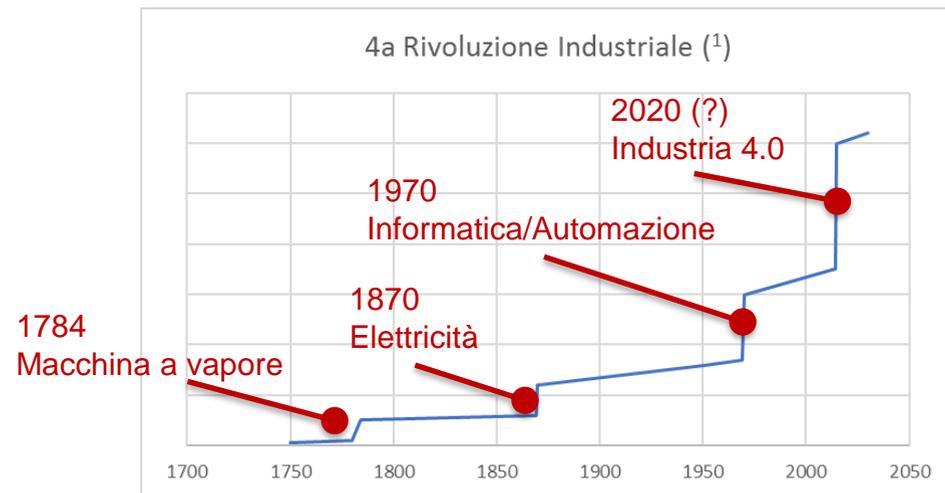
Teresa Minero

*Presidente ISPE Italiana e Chair  
delle Affiliate Europee*

*Founder & CEO LifeBee*

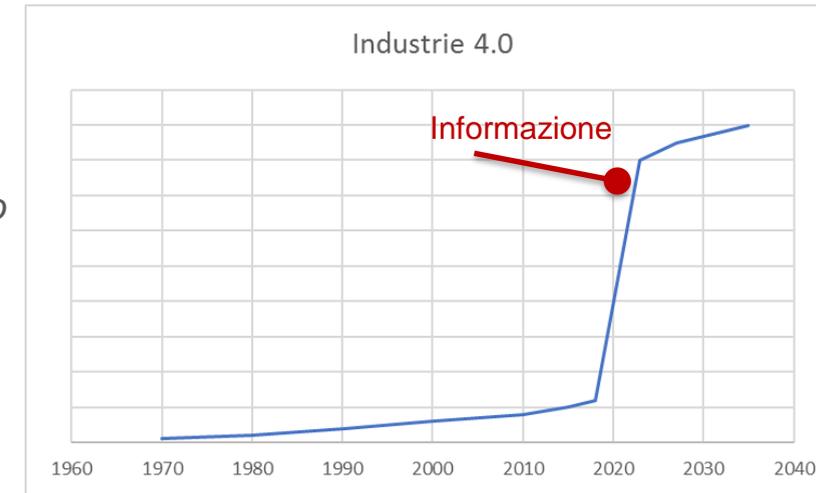
Roma, 3 luglio 2018

# Industria 4.0



(1): Le rivoluzioni industriali nel sentire comune

*I gradini indicati nei grafici si riferiscono ai salti (epocali) di produttività che si attribuiscono usualmente alle rivoluzioni industriali*



*La rivoluzione Industria 4.0.  
(Il grafico è arbitrario e qualitativo da parte dell'autore)*

*L'attuale rivoluzione, la quarta, investe, per la prima volta insieme:  
sia **l'industria**, nel senso ampio di ricerca, sviluppo, produzione, logistica  
sia il **consumatore/paziente** sempre più propenso a considerare l'informazione  
come parte integrante del prodotto.  
Situazione, questa, non scevra di rischi potenziali.  
Come in tutte le rivoluzioni.*



**Nel 4.0 Prodotto = Prodotto \* Informazione !**

# Sostiene Assolombarda (... non è tutto nuovo)



«Guardando all'innovazione manifatturiera degli ultimi anni, si può affermare che **Industry 4.0 è più un'evoluzione già in corso da decenni**, che una vera e propria rivoluzione improvvisamente abilitata dalla disponibilità di nuove tecnologie.

Nei campi della robotica, sensoristica, additive manufacturing, “Digital Factory”, sistemi di automazione e controllo, ecc., infatti, **il trend verso la digitalizzazione, l'aumento delle performance e l'integrazione delle risorse produttive è in corso da tempo.**

**Di conseguenza, già oggi è possibile implementare, almeno parzialmente, soluzioni innovative “in ottica 4.0” con tecnologie commerciali.**

Anche in termini di business model e di “paradigm shift” che Industry 4.0 rende possibile, il trend verso la “personalizzazione” e la “servitizzazione” dell'offerta resi possibili da nuove modalità di gestione e dall'accresciuta intelligenza dei sistemi produttivi è dibattuto già da diversi anni.

Indubbiamente, **la recente disponibilità e la sempre maggior diffusione di alcune tecnologie**

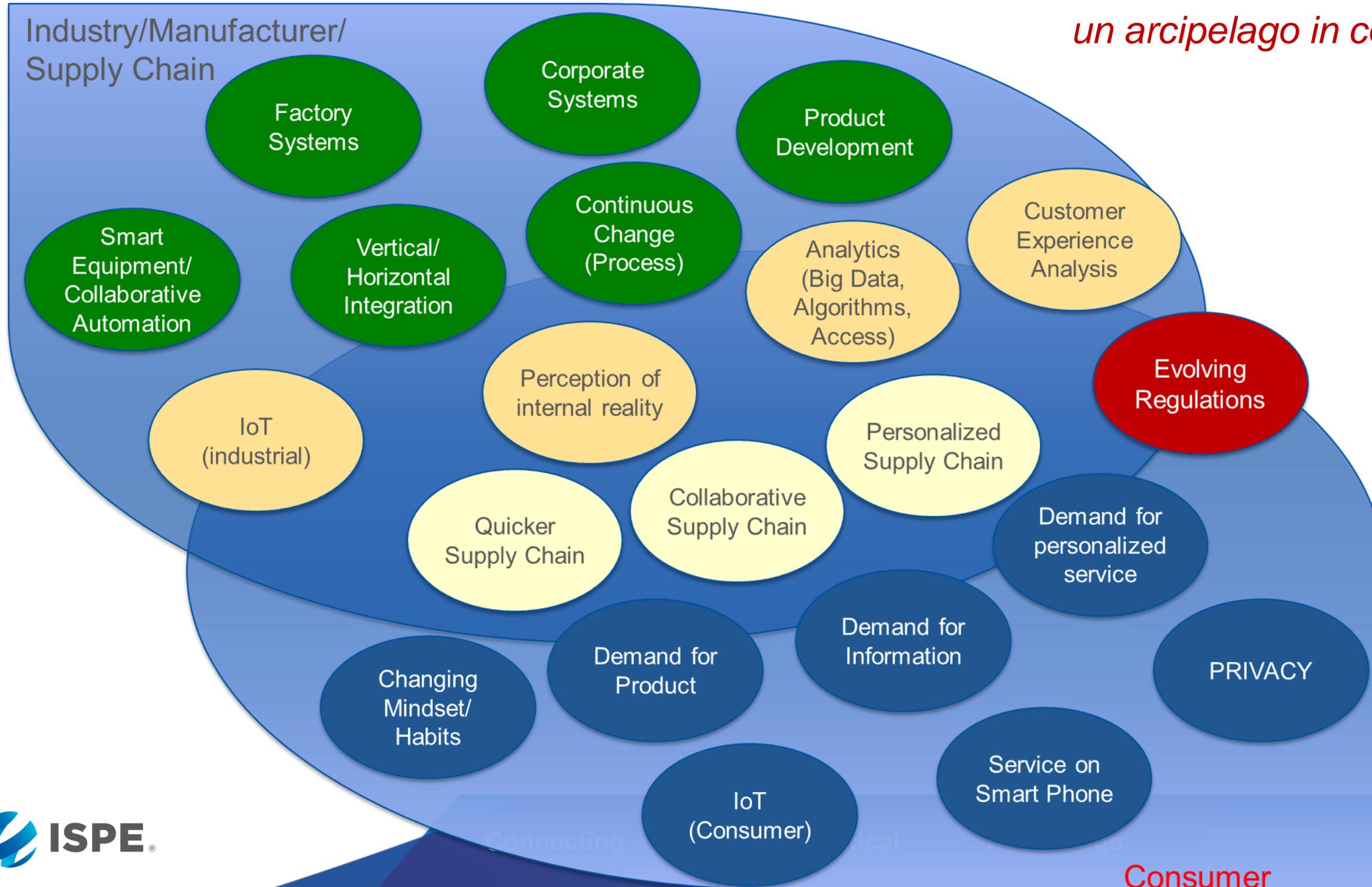
**abilitanti** per la realizzazione del concetto di Industry 4.0 nella sua interezza, quali ad esempio i sensori miniaturizzati a basso costo, **forniscono nuovi strumenti tecnologici e di interconnessione delle risorse**

**manifatturiere** che danno nuova linfa e maggiore potenzialità al trend di adozione delle tecnologie informatiche e di rinnovamento dei modelli di business che è già in corso.»(\*)

(\*) Assolombarda - Approfondimento sulle tecnologie abilitanti Industria 4.0 – Ricerca 08/2016

# Industria 4.0: tutti sono coinvolti

*un arcipelago in connessione totale*



# Ovvero ... le Rivoluzioni Industriali

In tutte le Rivoluzioni Industriali,  
qualunque possa essere l'interpretazione, succede:

- ✓ un **salto della produttività**
- ✓ una **resistenza al cambiamento**
- ✓ un **nuovo comportamento del produttore**
- ✓ e di certo nel 4.0 ...

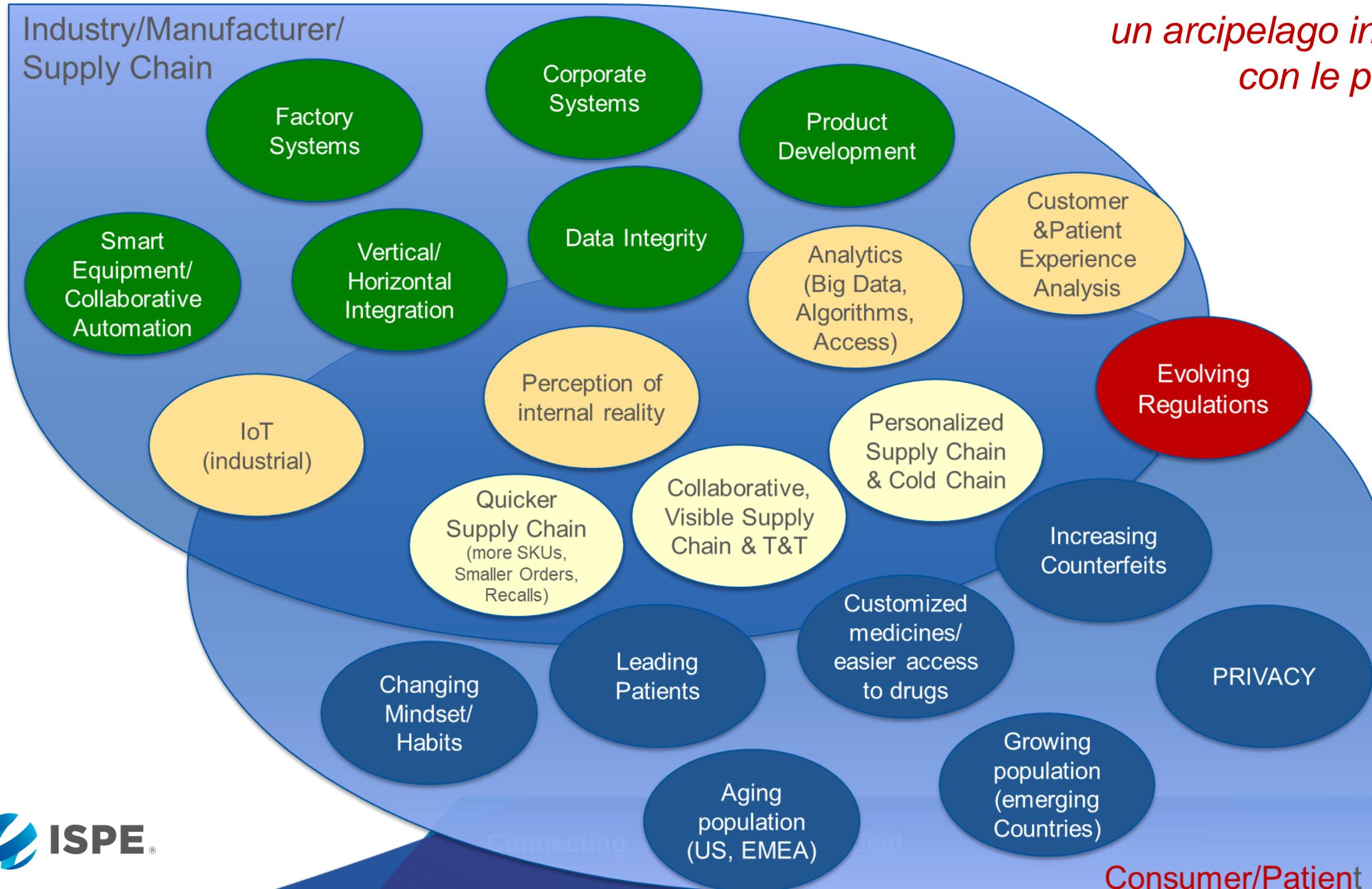
un **nuovo comportamento del consumatore** (nel Pharma: Paziente)



*Ci concentriamo sull'industria, con un occhio dritto al Pharma*

# Pharma 4.0: tutti sono coinvolti

*un arcipelago in connessione totale,  
con le proprie caratteristiche*



# Pharma: le regolamentazioni si evolvono

con annuncio nel 2002 e il Final Report nel 2004, FDA dichiara *PHARMACEUTICAL CGMPs FOR THE 21ST CENTURY*

## FDA's Pharmaceutical Quality for 21<sup>st</sup> Century Initiative

### Vision

*"A maximally efficient, agile, flexible pharmaceutical manufacturing sector that reliably produces high quality drugs without extensive regulatory oversight."*

- Dr. Janet Woodcock



As a result of the diligent work of these groups, the FDA has completed its assessment of the existing CGMP programs. We assessed current practices as well as available new tools of enhancing manufacturing science. Our assessment helped us create a new framework for the regulatory oversight of manufacturing quality that is based on quality systems and risk management approaches. Our findings have put the Agency on a path to restructure its oversight of pharmaceutical quality regulation, thereby developing the product quality regulatory system of the future. The following remain our guiding principles:

- ♦ Risk-based orientation
- ♦ Science-based policies and standards
- ♦ Integrated quality systems orientation
- ♦ International cooperation
- ♦ Strong public health protection

In August 2002, the Food and Drug Administration (FDA) announced a significant new initiative, Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices for the 21<sup>st</sup> Century, to enhance and modernize the regulation of pharmaceutical product quality — to bring a 21<sup>st</sup> century focus to this which this final report describes in detail, was intended to enhance pharmaceutical quality for veterinary and human drug products such as vaccines. As part of this initiative, both the pharmaceutical manufacturing, and controls (CMC) regulatory programs were updated with objectives in mind.

Implementation of the envisioned new framework, the elements of which are explained in detail in this report, will require a highly educated and well-trained and integrated team of individuals throughout the FDA who use risk-based and science-based approaches for regulatory decision-making throughout the entire life-cycle of a product. We believe we have created a framework that will streamline the quality review of many products, allowing us to use our valuable resources in a more efficient manner. Our primary focus will remain the same: to minimize the risks to the public health associated with pharmaceutical product manufacturing.

To help implement this new framework in the coming years, the Agency has formed a Council

- ♦ Encourage the early adoption of new technological advances by the pharmaceutical industry
- ♦ Facilitate industry application of modern quality management techniques, including implementation of quality systems approaches, to all aspects of pharmaceutical production and quality assurance
- ♦ Encourage implementation of risk-based approaches that focus both industry and Agency attention on critical areas
- ♦ Ensure that regulatory review, compliance, and inspection policies are based on state-of-the-art pharmaceutical science
- ♦ Enhance the consistency and coordination of FDA's drug quality regulatory programs, in part, by further integrating enhanced quality systems approaches into the Agency's business processes and regulatory policies concerning review and inspection activities

Over the course of the 2 years, FDA released reports documenting its progress and plans. The

*dal controllo 'statico' al controllo 'sapiente'... per il miglioramento continuo*

# Le regolamentazioni ... sul 'digitale'

FDA-related factors that correlate with inspectional outcomes. Their analysis will be used to help refine the risk-based management of Agency resources.

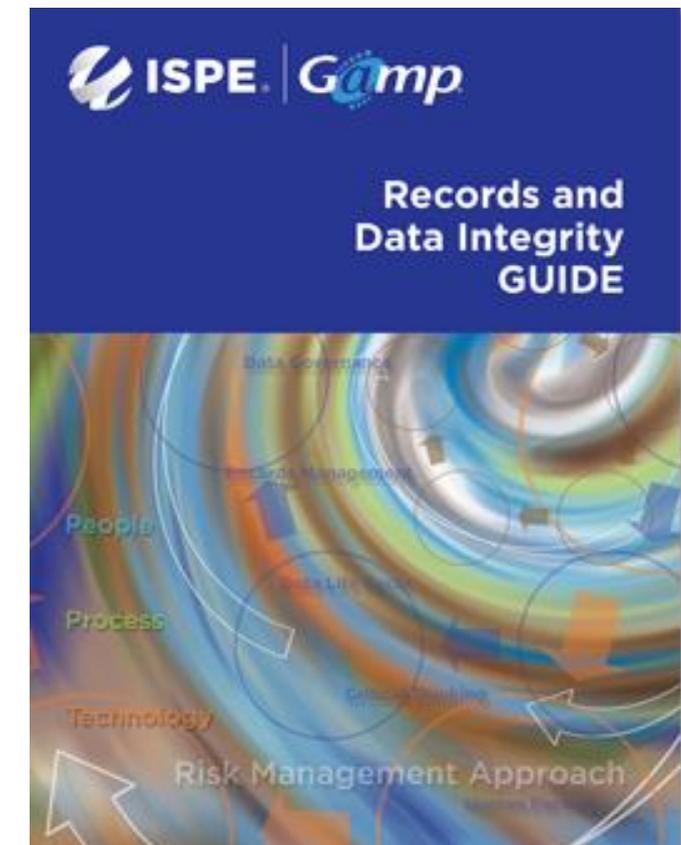
- **Part 11 Guidance**

With the issuance in 2003 of the guidance for industry *Part 11, Electronic Records, Electronic Signatures — Scope and Application*, many barriers to scientific and technological advances were removed, and the use of risk-based approaches to managing computer systems is encouraged.

- **Aseptic Processing Guidance**

The final guidance for industry on *Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing* —

*Electronic Records/ Electronic Signatures (2003)*



*Data Integrity (2015-2018)*

*le porte sono aperte, per il cambiamento e per l'uso del Digitale.*



# Il cambiamento ...



## Le tecnologie sono 'solo' abilitanti, nel senso che:

- > possono non cambiare il modello operativo perseguito fin qui, ma lo fanno evolvere nelle modalità, nei costi, nella velocità, nella qualità, nelle opportunità
- > ma possono anche cambiarlo completamente (es. stampanti 3D per la produzione di farmaci personalizzati)

**La base, il metodo, la filosofia sulla quale innestare la cultura del cambiamento, esiste e l'abbiamo già sperimentata con successo: Operational Excellence**

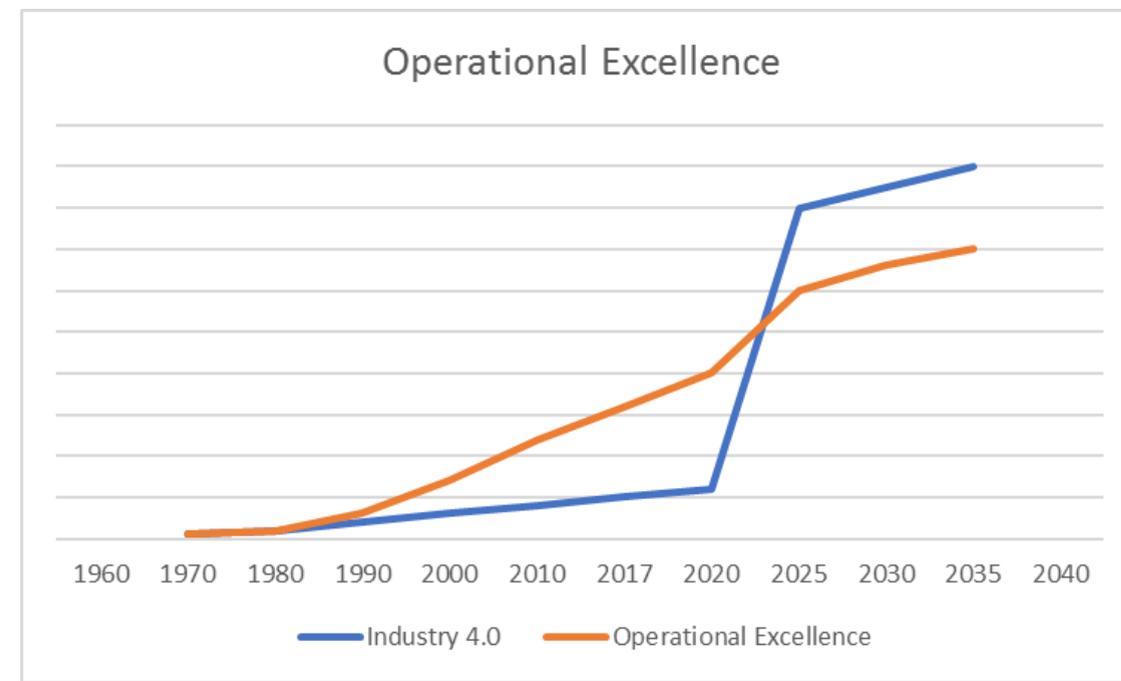
# Operational Excellence & Pharma 4.0



La **cultura del cambiamento** è entrata di prepotenza nell'industria degli ultimi 30 anni, sulle tecnologie e sui processi grazie a **Operational Excellence**. Finalmente anche nel Pharma. E per gli obiettivi Industry 4.0 dovremo cambiare, eccome.

## Guardiamoci i principi dello Shingo Prize:

1. *Respect every individual*
2. *Lead with humility*
3. *Seek perfection*
4. *Assure quality at the source*
5. *Flow and pull value*
6. *Embrace scientific thinking*
7. *Focus on process*
8. *Think systemically*
9. *Create constancy of purpose*
10. *Create value for the customer*



*Operational Excellence, figlia della Lean Revolution, è attitudine e cultura per il cambiamento incessante:*

*il miglior humus per sostenere la discontinuità*

*Il miglior atteggiamento per far crescere e dare valore a Industry 4.0*

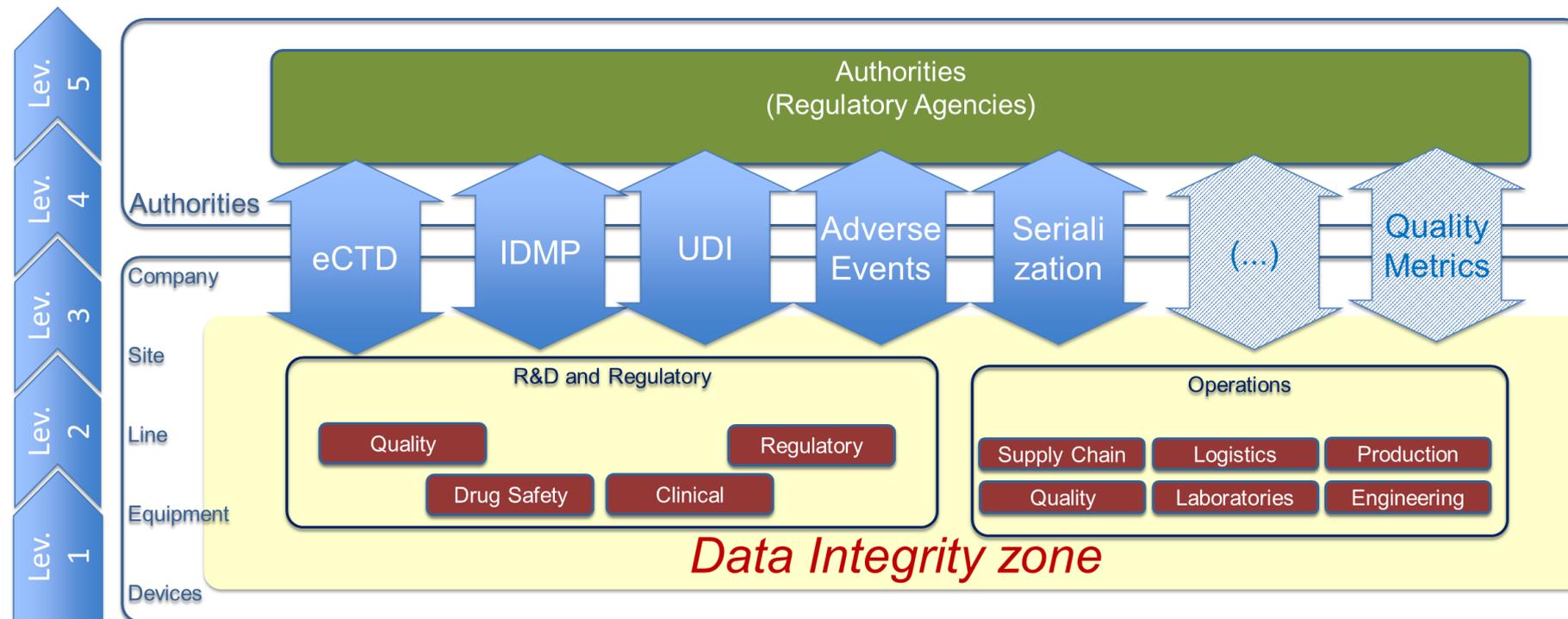
# Integrazione verticale

*dal sensore all'ente regolatorio*



ISA-95 (nulla di nuovo) ci aiuta a disegnare un (nuovo) modello di riferimento per le operazioni nello stabilimento Pharma:

**è l'integrazione verticale per il supporto all'operatività e per la raccolta/elaborazione dei dati per la predittività**

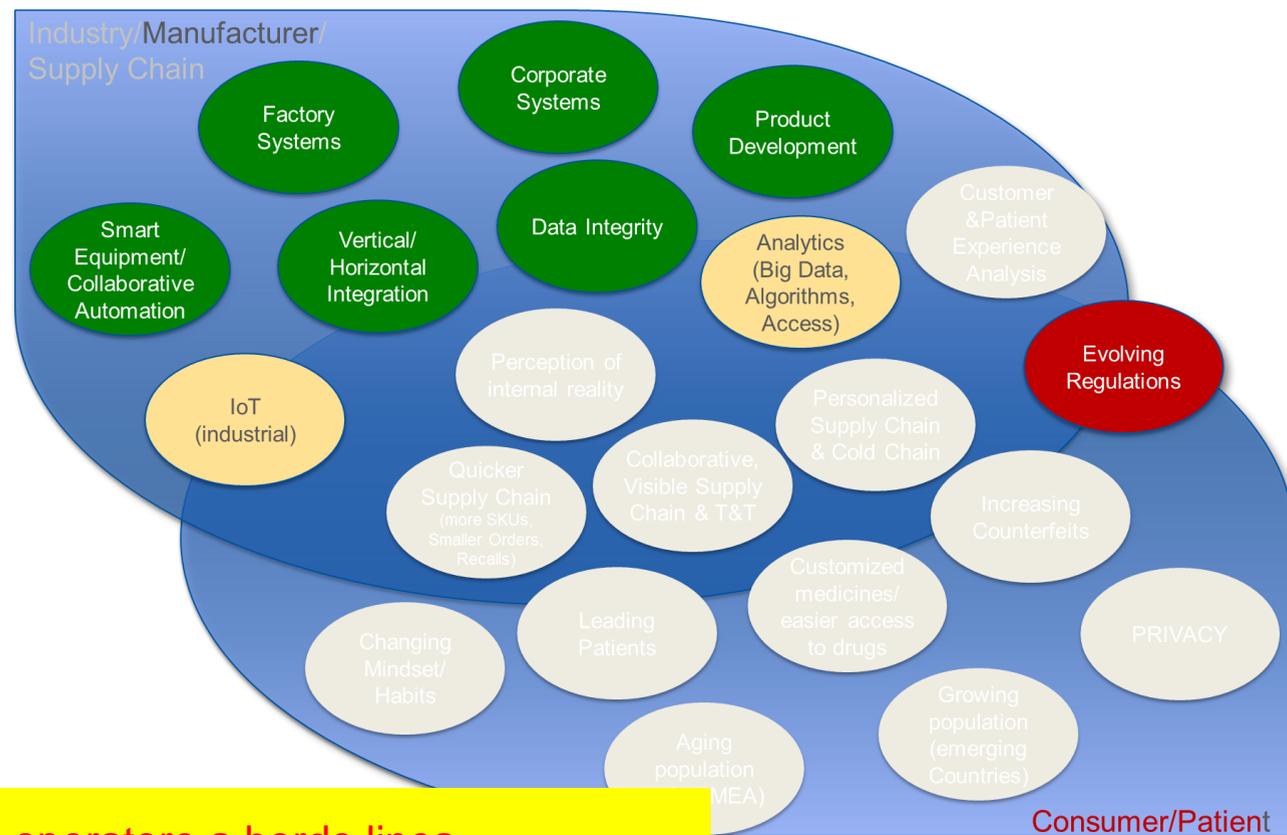


## Cosa è nuovo:

- ✓ gli strumenti (IoT, Smart Automation, Collaborative Robotics, SaaS, Big Data/ Advanced Analytics, ...)
- ✓ l'integrazione 'light' o collaborativa
- ✓ la prospettiva 'orizzontale'
- ✓ La spinta della Integrazione con gli Enti Regolatori

# Integrazione verticale

Informazioni giuste al momento giusto per il supporto alle decisioni, dall'Operatore\*, al Supervisore, al Manager, e oltre ...



## A cosa possono servire in concreto in Pharma 4.0:

- ✓ **Analisi predittive** (es: pianificare le Manutenzioni sulla base dei dati storici degli asset uniti ai dati in tempo reale, ma anche sui Laboratori, etc.)
- ✓ **Product Quality Review** unendo dati di origine diversa (Lab, QA, Produzione)
- ✓ **KPI per miglioramento continuo processi** (Company, Site, Lines + OEE)
- ✓ **Quality Metrics** (ispezioni basate su rischi da KPI)
- ✓ **On demand analytics** (es. durante una ispezione: che utente ha interagito in un ER di un QMS/LIMS)
- ✓ **Decisioni su scenari di simulazione** (es: cosa produco e dove, se ...; cosa succede su recall lotto, etc.)
- ✓ **Data Reconciliation** (es: QMS e DSDB in caso di sistemi non completamente integrati)
- ✓ **e molto altro...**

\* Un operatore a bordo linea, con tutti i dati che gli servono in tempo reale, aumenta la produttività del 20% (studio Osservatorio Polimi 03.17)

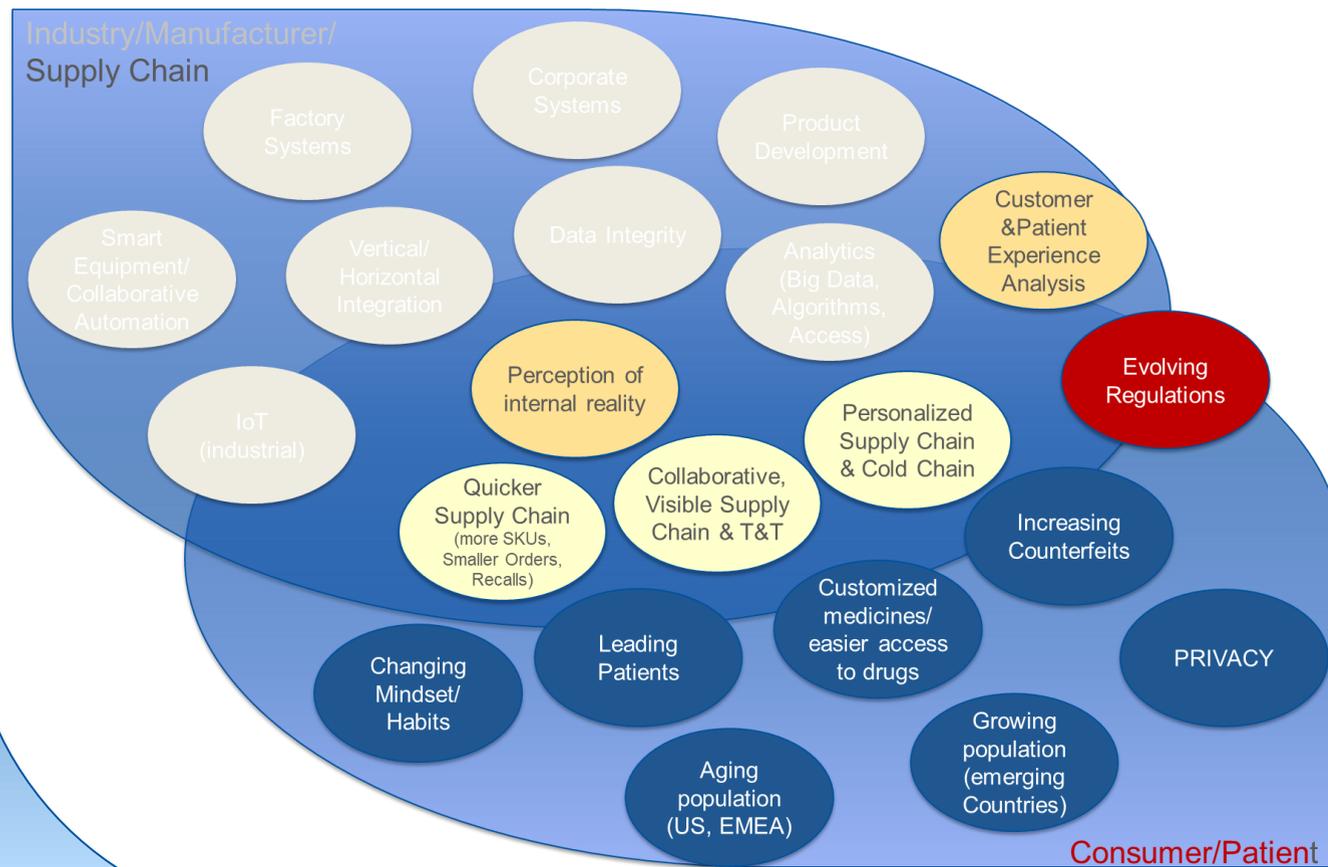
# Integrazione orizzontale

*supply chain, e oltre. In un Pharma che cambia.*



## CHALLENGES:

- ✓ Different national standards
- ✓ “unstructured” Big Data
- ✓ Cyber Security
- ✓ Visibility
- ✓ Privacy
- ✓ Cold Chain
- ✓ Different Track & Trace Reqs
- ✓ Inventory Management
- ✓ More SKUs
- ✓ Smaller Orders



## Cosa è nuovo:

- ✓ National / International Hub
- ✓ Serialization
- ✓ Big Data Management
- ✓ Cold Chain Technologies
- ✓ Internet Of Things
- ✓ Artificial Intelligence
- ✓ Digital Twin
- ✓ Stakeholders' collaboration throughout the network

# Industry 4.0: Challenges & Recommendations\*



## Key Challenges

- ...
- ...
- ...
- ensuring efficient **collaboration** with customers, vendors, partners, industry trade associations and **consortia**

## Recommendations & Strategic Planning Assumptions:

- ...
- ...
- participate in **consortia** with resources dedicated to networking and learning from others by sharing best practices

*\*: Gartner Predicts 2017: Industrie 4.0 – 01.17, Lessons learned from Five Adopters in Digital Manufacturing – 06.16*

# ISPE e il Pharma 4.0



- ✓ **Novembre 2017, prima Conferenza EU su Pharma 4.0 a Verona**
- ✓ **Marzo 2018, intero Track alla Conferenza Annuale EU di Roma**
- ✓ **E' attivo a livello internazionale un Gruppo di Lavoro con 6 sottogruppi:**
  1. Holistic Control Strategy from R&D to Commercial Manufacturing
  2. Impact & Maturity Model of Pharma 4.0
  3. Process (Data) Maps, Critical Thinking
  4. Continuous Process Verification/CPV & Process Automation
  5. Plug & Produce
  6. Management Communication



---

PHARMA 4.0

QUANDO PENSI DI AVERE TUTTE  
LE RISPOSTE, LA VITA TI  
CAMBIA TUTTE LE DOMANDE..



***Teresa Minero***

***Presidente ISPE Italiana e Chair  
delle Affiliate Europee***

***Founder & CEO LifeBee***

***t.minero@lifebee.it***

***presidenza@ispeitaly.it***

***3489020491***

***Roma, 3 luglio 2018***