

Una boccata di Ossigeno per il *pharma*

Il settore dei gas medicinali tira il fiato dopo essere stato messo a dura prova per più di un anno dalla pandemia di Covid-19. Tra i temi caldi per gli addetti ai lavori rientrano ora il rilascio remoto dei lotti da parte della *Qualified Person* (QP) e la revisione dell'Annex 6 alle GMP

L'estate ha portato un momento di calma nella gestione della pandemia di Covid-19, con la situazione che è rientrata in una quasi normalità in molte zone d'Europa, Italia compresa, seppur con la necessità di controllare il diffondersi della nuova variante Delta. Una calma che ha fatto trarre un respiro di sollievo anche al comparto dei gas medicinali, messo a dura prova nell'ultimo anno e mezzo in seguito al repentino e abnorme aumento del fabbisogno di Ossigeno medicinale, sia in ambito ospedaliero che domiciliare. «Basti pensare che, durante la prima ondata della pandemia, la terapia per i pazienti Covid ha previsto la somministrazione dell'Ossigeno medicinale fino a 60 litri/minuto, in luogo dei protocolli standard di 5-15 litri/minuto - spiega **Giulio Mario Bottes**, presidente del Gruppo Gas Medicinali di Assogastecnici (associazione parte di Federchimica) - In moltissimi ospedali infatti, gli impianti di distribuzione dei gas medicinali, che sono classificati come

dispositivi medici, non erano stati progettati per poter gestire queste condizioni di erogazione e hanno evidenziato molte criticità. Infatti, anche se i criteri di progettazione sono sempre piuttosto larghi in termini di indice di contemporaneità per la somministrazione dell'Ossigeno ai diversi posti letto, non erano mai stati previsti, né erano prevedibili, i fabbisogni di Ossigeno raggiunti negli ospedali nel corso della pandemia, che talvolta sono stati 10 volte superiori al normale».

Gestire l'aumento della domanda

Il problema ha investito sia i reparti di terapia intensiva che molte unità di terapia sub-intensiva, e ha messo a rischio di tenuta gli impianti di distribuzione, non progettati per reggere a questo tipo di condizioni. «Abbiamo subito segnalato il problema a tutte le autorità competenti, tra cui l'Istituto Superiore di Sanità, il Ministero della Salute e gli assessorati regionali. Il sistema ha retto grazie agli interventi fatti in emergenza in



«Causa Covid, la richiesta di O₂ negli ospedali è aumentata fino a 10 volte rispetto al normale»

Giulio Mario Bottes,
Presidente Gruppo Gas
Medicinali - Assogastecnici

delle sovrasaturazioni di Ossigeno che si possono venire a creare nelle degenze, e che hanno causato decine di morti. Abbiamo già chiesto al governo di stanziare a tal fine dei fondi *ad hoc*», sottolinea Bottes. Fondi che non sembrano poter rientrare tra quelli che il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) ha destinato all'ammodernamento della Sanità italiana, o che, perlomeno, non sono specificamente dedicati a questa voce di intervento. Il suggerimento proveniente dal Gruppo Gas Medicinali è che si creino dei fondi su base regionale per l'ammodernamento degli impianti ospedalieri di distribuzione dei gas. «Abbiamo stimato che su base nazionale potrebbero essere necessari circa 300 milioni di euro, da destinare sia all'ammodernamento degli impianti esistenti negli ospedali che alla realizzazione di impianti nuovi. Questi ultimi andrebbero realizzati soprattutto nelle RSA di dimensioni più grandi, dove nel corso della pandemia si è dimostrato che l'utilizzo delle bombole al letto dei pazienti non è adeguato a garantire il servizio. Una bombola da 50 litri per un paziente Covid dura al massimo qualche ora ed è difficile (e anche pericoloso) coprire il fabbisogno di una RSA con decine di pazienti in questo modo. Ovviamente, si tratterebbe di un progetto che richiederebbe qualche anno d'esecuzione, vanno

stretta collaborazione con i tecnici degli ospedali, ma gli impianti hanno lavorato al limite delle loro possibilità. Il nostro allarme non deriva da interessi di parte, ci sono moltissime aziende esterne alla nostra associazione in grado di realizzare questi impianti. È un problema di responsabilità sociale: noi riteniamo che l'adeguamento di questi impianti sia necessario per non rischiare incidenti come quelli successi in altri Paesi anche a causa

individuate le priorità. Il fatto che finora sia andato tutto bene non significa che sia tutto perfetto; gli incidenti seguono, purtroppo, una logica statistica e sappiamo che quando si deve lavorare in prossimità dei limiti di progettazione degli impianti i rischi aumentano. Non intervenire, presto e bene, sarebbe da irresponsabili», è la sottolineatura che giunge dalla rappresentanza industriale.

Le criticità alla luce degli Annex 1 e 6 alle GMP

Sul piano degli impianti dedicati alle produzioni farmaceutiche, il nuovo Annex 1 alle GMP (Good Manufacturing Practice), ancora in bozza dopo la seconda fase di consultazione che ha coinvolto una lista selezionata di *stakeholder*, richiederà alle aziende di guardare ai gas di processo non solo per quanto riguarda la necessità di dotare gli impianti di filtri e apparecchiature adatte alla loro sterilizzazione, ma anche per assicurare una qualità adeguata alla specifica produzione farmaceutica.

«Dal nostro punto di vista di produttori di gas medicinali, la maggior parte dei nostri prodotti sono trattati a temperature criogeniche (minori o uguali a -190°C), e come tali non consentono la proliferazione di microrganismi. L'Annex 6 sancisce che i gas medicinali siano esclusi dal monitoraggio della contaminazione microbiologica, proprio in quanto prodotti con processi convalidati in condizioni criogeniche. La criticità riguarda piuttosto il loro impiego all'interno dell'area dedicata alla produzione dei farmaci», spiega il presidente Bottes. Un altro punto di attenzione riguarda l'impiego delle bombole per la produzione di miscele di gas diversi; anche in questo caso, i componenti criogenici non porrebbero problemi di contaminazione, ma l'utilizzatore potrebbe richiedere specifiche particolari.

Per quanto riguarda, invece, l'Annex 6 sulla produzione dei gas medicinali (che risale ormai al 2010) l'associazione industriale che rappresenta il comparto ne auspica una futura revisione.

«Quando è stato redatto non si aveva ancora ben chiaro cosa avrebbe comportato per le aziende del settore diventare a tutti gli effetti industria farmaceutica. Negli anni si sono evidenziate tutta

una serie di problematiche, anche l'associazione europea dei produttori di gas medicinali (Eiga - European Industrial Gases Association) si sta muovendo per avanzare una proposta di modifica», indica Giulio Mario Bottes, che sottolinea anche come ogni Stato membro dell'Unione europea tenda a interpretare secondo la propria cultura e interessi l'attuale direttiva che regola il settore.

«I Paesi anglosassoni danno spesso una lettura pragmatica che premia la sostanza, mentre quelli latini si attengono strettamente alla normativa senza prendere nella dovuta considerazione, a nostro avviso, le peculiarità del settore.

Ciò impatta, per esempio, su come viene gestito il rilascio da remoto da parte delle *Qualified Person* (QP). La deroga che ci ha concesso questa possibilità anche in Italia durante la pandemia è stata, da questo punto di vista, utilissima».

Prevenire la formazione di atmosfere sovraossigenate

Una delle criticità legate al massiccio utilizzo di Ossigeno fatto nel corso della pandemia Covid è data dalla possibile sovrassaturazione degli ambienti, che, qualora la concentrazione dell'Ossigeno superi il 23,5% nell'aria, potrebbe dar luogo all'insorgere di incendi. Assogastecnici ha emesso a tal fine un *Safety Alert* (SA n. 01-2021) per sottolineare come il problema riguardi anche l'impregnazione con Ossigeno degli indumenti dei pazienti e della biancheria dei letti, che potrebbe portare i tessuti a infiammarsi facilmente

in presenza di un innesco. Attenzione va inoltre posta nell'utilizzo di creme e gel contenenti oli, grassi e altre sostanze organiche non compatibili con l'Ossigeno. Anche i dispositivi elettrici ed elettronici posti vicino ai letti devono essere controllati per evitare di generare calore eccessivo o scintille. Si dovrebbe anche evitare l'utilizzo di strumenti chirurgici metallici o fiamme libere in prossimità dei sistemi di somministrazione dell'Ossigeno. Deve sempre essere assicurato, inoltre,

il corretto ricambio dell'aria, anche mediante impianti di ventilazione aggiuntivi o, al limite, con l'apertura delle finestre. Molto opportuna sarebbe l'installazione di sistemi di monitoraggio ambientale per il monitoraggio locale della concentrazione di Ossigeno. Prima di spostare i pazienti ad altri reparti, inoltre, i capi d'abbigliamento e le dotazioni dei letti dovrebbero venire sottoposti ad almeno 15 minuti di ventilazione all'aria.

Fonte: Assogastecnici.

I processi che toccano il mondo dei gas medicinali, indica anche Bottes, si caratterizzano in modo diverso rispetto a quanto accade per le più tradizionali produzioni farmaceutiche.

A titolo di esempio si consideri che i gas medicinali, che rappresentano circa l'1% della spesa farmaceutica in Italia, richiedono una struttura produttiva estremamente articolata e le officine farmaceutiche dedicate alla produzione di questo tipo di prodotti sono in Italia moltissime: 150, ovvero un terzo circa del totale di tutte le officine che producono farmaci. «Il farmaco Ossigeno, a differenza di quanto avviene per i produttori di medicinali tradizionali, si somministra ai pazienti in quantità giornaliere di chilogrammi, si fornisce agli ospedali in serbatoi contenenti tonnellate di prodotto; questo rende necessaria la presenza di numerosi impianti che hanno bisogno di essere collocati in prossimità dei propri clienti (ospedali e pazienti). La nostra richiesta è che le *Qualified Person* possano rilasciare i lotti per più di un'officina. I nostri *batch record* sono molto semplici, a differenza di quelli di un farmaco tradizionale o dei prodotti biologici.

Alcuni Paesi danno già questa possibilità alle QP del nostro settore, altri no».

Il presidente del Gruppo Gas Medicinali aggiunge inoltre che in alcuni Paesi la figura della *Qualified Person* per questo comparto industriale può essere coperta anche da laureati in ingegneria chimica, dotati di competenze consistenti con attività produttive basate essenzialmente su processi chimici di distillazione. Un'altra richiesta, avanzata anche a livello europeo da Eiga, consiste nell'adozione del foglietto illustrativo in formato elettronico. «Produciamo ogni anno centinaia di migliaia di bombole, ciascuna corredata del foglietto illustrativo cartaceo, che non è di nessuna utilità dato che l'Ossigeno è impiegato negli ospedali solo da medici e infermieri, che non hanno alcuna necessità di leggere ogni volta le proprietà del farmaco. L'adozione del foglietto illustrativo elettronico eviterebbe di appesantire la catena di produzione risparmiando ingenti quantità di carta e plastica destinate a divenire rifiuto senza essere utilizzate», commenta Bottes.



Nonostante l'emergenza pandemica, il comparto dei gas medicinali è riuscito a garantire un sufficiente approvvigionamento di Ossigeno agli ospedali italiani

Cosa ha insegnato la pandemia

«Da giugno siamo tornati a livelli di fabbisogno dei gas medicinali in linea con quelli pre-pandemici, dopo un anno e mezzo che ha visto situazioni di carenza anche grave soprattutto nei Paesi del Sud-Est Europa. Ci tengo a sottolineare che i momenti di criticità vissuti lo scorso anno, in particolare nel corso della prima ondata pandemica, non sono stati legati alla disponibilità di Ossigeno, anzi l'Italia ha una capacità produttiva che va ben oltre la pandemia. Il sistema sanitario era poco preparato a gestire questo tipo di emergenza, specie nelle Regioni più colpite. Un caso significativo è rappresentato dalla Lombardia, dove in pochi giorni si è decuplicato il fabbisogno di Ossigeno medicinale. Alla necessità d'intervenire in tempi rapidissimi per strutturare le forniture e la distribuzione sia in ambito ospedaliero che domiciliare, per esempio, si sono aggiunte anche mancanze atipiche, come quelle di tute e mascherine, oppure di ventilatori polmonari e maschere per respirazione, che sono dispositivi medici associati all'uso dei gas medicinali. Senza contare che, con flussi di Ossigeno per paziente aumentati fino a 50-60 litri/minuto, un'altra criticità ha riguardato la mancanza di flussimetri adatti a misurare con precisione queste inusuali quantità di Ossigeno», racconta Giulio Mario Bottes. «Nella sola Lombardia abbiamo installato in poche settimane 70 serbatoi aggiuntivi per potenziare gli stoccaggi degli ospedali, e

immesso in circolazione 13 mila bombole extra destinate ai piccoli utilizzatori. Si pensi anche ai molti ospedali da campo nati da un giorno all'altro, e che andavano anch'essi attrezzati con gli impianti di distribuzione dell'Ossigeno. L'intero settore ha mostrato una grande resilienza, non c'è stato nessun ospedale rimasto senza Ossigeno: un dato non scontato, alcuni Paesi europei hanno dovuto importare quantità ingenti di gas medicinali, altri hanno bloccato l'*export* per evitare carenze», sottolinea il presidente del Gruppo. Gli interventi sugli impianti di distribuzione hanno visto la realizzazione di decine di chilometri di nuove tubazioni all'interno degli ospedali per l'allacciamento di nuovi reparti. Anche in questo caso installazione, controlli e manutenzioni hanno richiesto un grande sforzo per risultare adeguati e tempestivi, qualora fosse stato necessario. Per Bottes la risposta da parte delle istituzioni alle richieste del settore nel corso dell'emergenza si è dimostrata molto positiva, è stato compreso che l'Ossigeno era un farmaco essenziale necessario a curare i pazienti Covid. «Aifa, ISS, Vigili del fuoco si sono tutti dimostrati molto disponibili nel velocizzare le pratiche e concedere specifiche deroghe da impiegarsi nel corso della pandemia, o i permessi necessari a realizzare i nuovi impianti di distribuzione». Riguardo ad altri gas medicinali, ha trovato spazio l'uso *off-label* dell'ossido nitrico in miscela con l'eccepiante Azoto, un farmaco gassoso che viene fornito diluito (a concentrazioni

Le responsabilità di fabbricanti e distributori di dispositivi medici

Assogastecnici ha pubblicato un *position paper* per chiarire alcuni aspetti dell'utilizzo di dispositivi medici (come le maschere respiratorie) associati alla somministrazione dei gas medicinali, derivanti dall'entrata in vigore del nuovo regolamento europeo 745/2017. A differenza della precedente direttiva 93/42 CEE, il regolamento identifica alcune responsabilità a carico dei "distributori", oltre che dei "fabbricanti" e "importatori". Le criticità individuate dall'associazione di categoria riguardano, in particolare, gli articoli 16 e 22, e il fatto che il regolamento non prenda in considerazione il ruolo degli "homecare provider" (HCP). Sono questi tipicamente i fornitori dei servizi di distribuzione delle bombole di Ossigeno a domicilio dei pazienti in nome e per conto delle istituzioni sanitarie. Nel far ciò, gli *homecare provider*

devono spesso assemblare dispositivi diversi al fine della messa in servizio e dell'erogazione della terapia. I medici prescrittori, sottolinea il *position paper*, potrebbero anche richiedere di attuare prescrizioni diverse rispetto alla destinazione d'uso del dispositivo prevista dal fabbricante e riportata nel foglietto illustrativo e nella documentazione tecnica. In questo caso, si potrebbe ritenere che l'HCP assuma a sua volta il ruolo di fabbricante e quindi, ai sensi dell'art. 16, debba dimostrare di non aver compromesso la sicurezza e l'efficacia dei dispositivi effettuando opportune prove tecniche e registrando il sistema (o il kit procedurale) all'interno del database europeo Eudamed. L'articolo 22, inoltre, distingue i sistemi (ovvero un insieme di prodotti

marcati come dispositivo medico e confezionati anche separatamente, ma che per ottenere la specifica destinazione d'uso devono esser tra loro interconnessi o combinati) dal kit procedurale, formato esclusivamente da prodotti marcati dispositivo medico e confezionati insieme per una specifica destinazione d'uso. Assogastecnici sostiene, nel suo documento, che gli *homecare provider* non debbano sottostare ai dettami degli articoli 16 e 22, in particolare per quanto riguarda la necessità di ripetere le verifiche di efficacia e sicurezza. Il servizio fornito, infatti, non implicherebbe l'assemblaggio di kit o sistemi, ma piuttosto la messa in opera delle indicazioni di utilizzo ricevute dal medico prescrittore, comprensive della precisa indicazione dei dispositivi da fornire e dei parametri della terapia.

La valutazione dell'idoneità all'uso, sia in termini di sicurezza che di efficacia, rimarrebbe dunque in capo al medico. Maggiore attenzione va posta, invece, in caso di eventuale sconfezionamento di dispositivi commercializzati dai propri fabbricanti in confezione multipla. In questo caso, nel compiere lo sconfezionamento per rifornire il singolo paziente gli HCP non assumono il ruolo di fabbricante qualora ogni singola unità mantenga sulla propria confezione l'etichettatura e tutte le informazioni necessarie ai fini della rintracciabilità del singolo pezzo. Diverso è il caso di prodotti non marcati/etichettati singolarmente, aspetto per il quale l'*homecare provider* ricadrebbe nella definizione di fabbricante e dovrebbe quindi effettuare una nuova convalida.

Fonte: Assogastecnici

dell'ordine dei ppm) per il trattamento dei pazienti gravemente ipossici. «Nel corso della pandemia i medici hanno verificato che i pazienti Covid possono trarre grande beneficio dalla terapia con questo gas, che viene somministrato con l'ausilio di sofisticati dispositivi medici per l'erogazione di quantità controllate del principio attivo. Aifa è stata molto reattiva anche a questo riguardo, e ha consentito di velocizzare i processi di autorizzazione GMP dei nuovi impianti di produzione di ossido nitrico, prevedendo anche ispezioni da remoto», spiega Bottes. Sul fronte regolatorio dei dispositivi medici si segnala, invece, la criticità portata da una possibile modifica di classificazione per alcuni gas dispositivi medici, utilizzati con funzioni di supporto nel corso d'interventi diagnostici o chirurgici. Esempi classici, che è possibile citare

in tal senso, sono quelli dell'anidride carbonica (CO₂) utilizzata nel corso degli interventi di laparoscopia, oppure l'Azoto liquido impiegato per la conservazione di organi, tessuti e cellule staminali. «La CO₂ è un gas che viene a contatto col paziente; la nuova regolamentazione stava prendendo in considerazione di portare la classificazione di questo dispositivo medico in classe 3, il che avrebbe significato equipararlo, in termini di rischio, a una risonanza magnetica, fatto che ci sembra eccessivo e fuori luogo. Su questi temi ci sono state varie prese di posizione, anche da parte delle associazioni europee dei dispositivi medici. Il dialogo comunque è aperto e ci auguriamo si possano ottenere soluzioni ragionevoli e tali da non creare problemi alla distribuzione di questi prodotti», sottolinea in chiusura il presidente del Gruppo Gas Medicinali.