

# Industrializzazione e regolamentazione



## di prodotti biotecnologici

### ❖ **Obiettivi formativi**

Prospettiva industriale relativa ai requisiti di sviluppo e produzione di prodotti biotecnologici per la cura e la prevenzione di malattie, sia dal punto di vista tecnico che normativo.

### ❖ **Docente**

PhD Gabriele Meli

### ❖ **FOCUS**

Industrializzazione di processo

### ❖ **Orario lezioni**

Martedì e Mercoledì 17-19

### ❖ **Modalità di esame**

Scritto

### ❖ **Contatto preferenziale**

[gabriele.meli78@gmail.com](mailto:gabriele.meli78@gmail.com)

Questo corso contiene informazioni a scopo didattico, non correlate in alcun modo a dati rilevanti per Bracco Imaging S.p.A. e fa riferimento alla formazione personale ed all'esperienza professionale secondo il mio punto di vista.

GABRIELE MELI

# Medicinali tradizionali



- ❖ Ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane.
- ❖ Ogni sostanza o associazione di sostanze che possa essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica.

## Medicinale generico

- Si tratta di un medicinale che è bioequivalente rispetto ad un medicinale di riferimento, con brevetto scaduto;
- Viene autorizzato con la stessa composizione quali-quantitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica, la stessa via di somministrazione e le stesse indicazioni terapeutiche;
- I medicinali generici sono sottoposti agli stessi controlli e procedure di registrazione e vigilanza che l'Agenzia Italiana del Farmaco riserva a tutte le specialità in commercio;

# Medicinali biotecnologici



- Secondo la definizione di medicinale biologico dell'EMA "Un medicinale biologico è quello che contiene una o più sostanze attive derivate da una fonte biologica;
- Alcune di queste sostanze attive possono essere già presenti nell'organismo umano ad esempio proteine come l'insulina, l'ormone della crescita e l'eritropoietina.

I medicinali biologici sono molecole più grandi e più complesse rispetto ai medicinali non biologici. Soltanto gli organismi viventi sono in grado di riprodurre tale complessità (EMA/837505/2011).

- I farmaci **biosimilari** sono medicinali biologici autorizzati dall'EMA simili per **qualità, efficacia e sicurezza** al prodotto biologico di riferimento, a seguito della perdita della sua copertura brevettuale.



# Medicinali biotecnologici



- ❖ I medicinali biologici sono, quindi, farmaci il cui principio attivo è rappresentato da una sostanza prodotta o estratta da un sistema biologico\*.
- ❖ Tra i medicinali biologici sono compresi anche i medicinali biotecnologici che derivano dai seguenti processi di produzione.

- ❖ I prodotti biofarmaceutici o biotecnologici sono stati definiti\*\* come “farmaci intrinsecamente biologici in natura e realizzati usando la biotecnologia”.
- La prima parte della definizione li distingue dai cosiddetti “farmaci a piccola molecola” sintetizzati chimicamente, mentre la seconda esclude i prodotti realizzati senza l'uso di metodi tecnologici, come i fattori del sangue estratti da un donatore o l'insulina derivata da fonti porcine.

\*Doc. Ref. EMEA/74562/2006 Rev1;

\*\*Rader RA. (Re)defining biopharmaceutical. Nat Biotechnol 2008 Jul;26(7):743-751

# Medicinali biotecnologici



❖ Per biotecnologia si può intendere quindi tutto ciò che implica l'utilizzo di sistemi viventi o di ingegneria biologica molecolare per la creazione e la realizzazione di prodotti biologici a fini terapeutici o diagnostici:

- proteine ricombinanti (ormoni, interferoni, interleuchine, fattori di crescita, enzimi e fattori del sangue);
- anticorpi monoclonali (mAb);
- peptidi (ricombinanti e sintetici ingegnerizzati);
- molecole ingegnerizzate (come proteine di fusione, frammenti mAb e derivati, liposomi, e polimeri);
- terapie cellulari e tissutali;
- terapie genetiche (geni e frammenti antisenso e inibitori dell'RNA);
- vaccini (ricombinanti e ingegnerizzati a livello molecolare).

# Medicinali biotecnologici



I medicinali biologi differiscono dalle sostanze attive sintetizzate tramite metodiche di chimica farmaceutica tradizionale per molti aspetti, tra i quali:

- **Il peso molecolare;**
- **La complessità strutturale;**
- **La stabilità del prodotto finale;**
- **Il profilo delle impurezze.**

# Medicinali biotecnologici

## Peso molecolare

Ad esempio, l'insulina ha una massa molecolare di 5.800 Dalton (Da) e la massa degli anticorpi monoclonali può raggiungere i 150.000 Da. I medicinali tradizionali hanno tipicamente una massa di 100-1000 Da.

<b>Farmaci "chimici"</b>	Acido Acetilsalicilico	180
	Paracetamolo	151
	Simvastatina	419
<b>Farmaci biotecnologici</b>	Interferone-alfa	19.000
	Eritropoietina alfa	30.400
	Rituximab	145.000
	Trastuzumab	150.000



# Medicinali biotecnologici

## Complessità strutturale

Ad esempio, per proteine è possibile avere diverse modifiche post- traduzionali (glicosilazione, etc); per glicoconjugati possono essere presenti distribuzioni di peso molecolare/ cross-linking





# Medicinali biotecnologici

## **Stabilità del prodotto finale**

I prodotti biofarmaceutici sono tipicamente più suscettibili di degradazione fisica e chimica rispetto alle piccole molecole. Il che può influenzare il loro profilo di efficacia e/o sicurezza.

## **Profilo delle impurezze**

In generale, le macromolecole tendono ad avere impurezze più complesse rispetto alle piccole molecole, il che può comportare un più alto grado di rischio.

# Medicinali Biotecnologici vs Tradizionali

CHIMICO
Prodotto per sintesi chimica
Basso peso molecolare
Struttura ben definita
Per la maggior parte indipendente dal processo di produzione
Completamente <u>caratterizzato</u>
Stabile
Per la maggior parte non <u>immunogenico</u>

BIOLOGICO
Prodotto da colture di cellule viventi
Alto peso molecolare
Struttura complessa ed eterogenea
Fortemente dipendente dal processo di produzione
Impossibile caratterizzare completamente la composizione e l'eterogeneità della molecola
Instabile, sensibile alle condizioni esterne
Immunogenico

# Anticorpi monoclonali

## Anticorpi monoclonali

- Anticorpo dotato di un'alta specificità verso un determinato antigene e costruito attraverso tecniche di ingegneria genetica. Le cellule che producono gli anticorpi monoclonali si chiamano ibridomi: fusione in vitro di due cellule, una cellula tumorale con capacità di crescere in maniera illimitata e un linfocita B che conferisce la specificità verso l'antigene.
- Gli anticorpi monoclonali offrono delle nuove opportunità per il trattamento di diverse patologie, in quanto dotate (in contrasto con piccole molecole farmacologiche) di un'elevata specificità per il bersaglio biologico, non subiscono metabolismo epatico o renale, e consentono somministrazioni meno frequenti, sebbene per via parenterale.

# Anticorpi monoclonali

- Dal punto di vista della sicurezza, gli anticorpi monoclonali sviluppati oggi sono stati progettati per ridurre il rischio di effetti negativi correlati al bersaglio biologico o alla modalità d'azione.
- L'evoluzione del campo degli anticorpi monoclonali ha facilitato la transizione da anticorpi monoclonali murini e chimerici a quelli umanizzati e, più recentemente, a quelli completamente umani, nel tentativo di ridurre il rischio di immunogenicità.

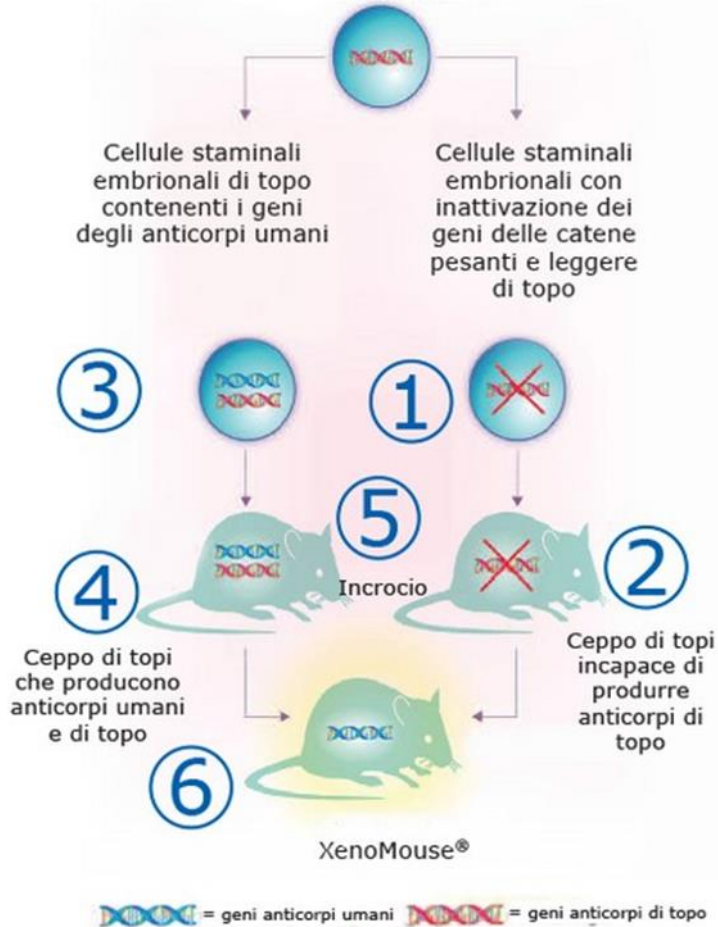
Gli anticorpi monoclonali sono il settore dell'industria biofarmaceutica con la più ampia e rapida crescita. Le loro attuali principali applicazioni terapeutiche sono:

- l'oncologia;
- le malattie infiammatorie croniche;
- le infezioni.



# Anticorpi monoclonali

## CELLULE STAMINALI EMBRIONALI DI TOPO



1 - In cellule staminali embrionali di topo sono stati inattivati i geni preposti alla sintesi delle catene pesanti e leggere degli anticorpi murini.

2 - Con queste cellule sono stati generati topi omozigoti che avevano perso la capacità di formare anticorpi di topo.

3 - In altre cellule staminali embrionali di topo sono stati introdotti i geni per la sintesi degli anticorpi umani.

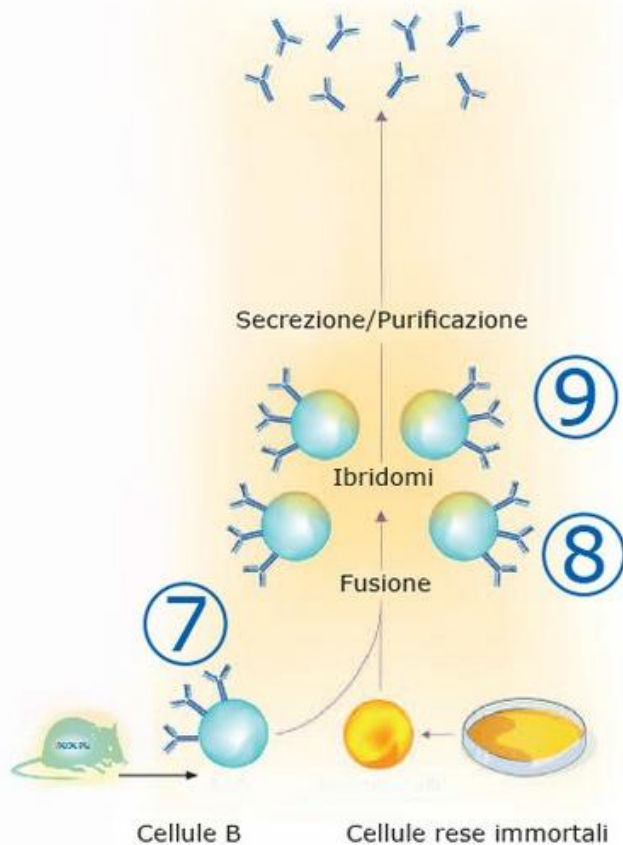
4 - Con queste cellule sono stati generati topi transgenici in grado di produrre sia anticorpi umani sia anticorpi di topo.

5 - I topi che avevano perso la capacità di produrre gli anticorpi di topo sono stati incrociati con i topi transgenici (con anticorpi sia umani sia di topo).

6 - Da questo incrocio è stato ottenuto un ceppo di topi in grado di produrre anticorpi completamente umani e incapace di produrre anticorpi di topo.

# Anticorpi monoclonali

## ANTICORPI COMPLETAMENTE UMANI



7 - I topi sono stati immunizzati e dalla loro milza sono state isolate le cellule-B in grado di produrre anticorpi.

8 - Le cellule-B sono state fuse con linee cellulari rese immortali ottenendo degli ibridomi.

9 - La tecnologia degli ibridomi è stata, infine, utilizzata per produrre anticorpi monoclonali completamente umani.

❖ Questa tecnologia è particolarmente vantaggiosa dal punto di vista produttivo, perché ogni ibridoma può produrre grandi quantità di anticorpi identici completamente umani, può essere coltivato indefinitamente e selezionato per identificare anticorpi con la specificità, l'affinità e l'attività mirata desiderate.

# Anticorpi monoclonali



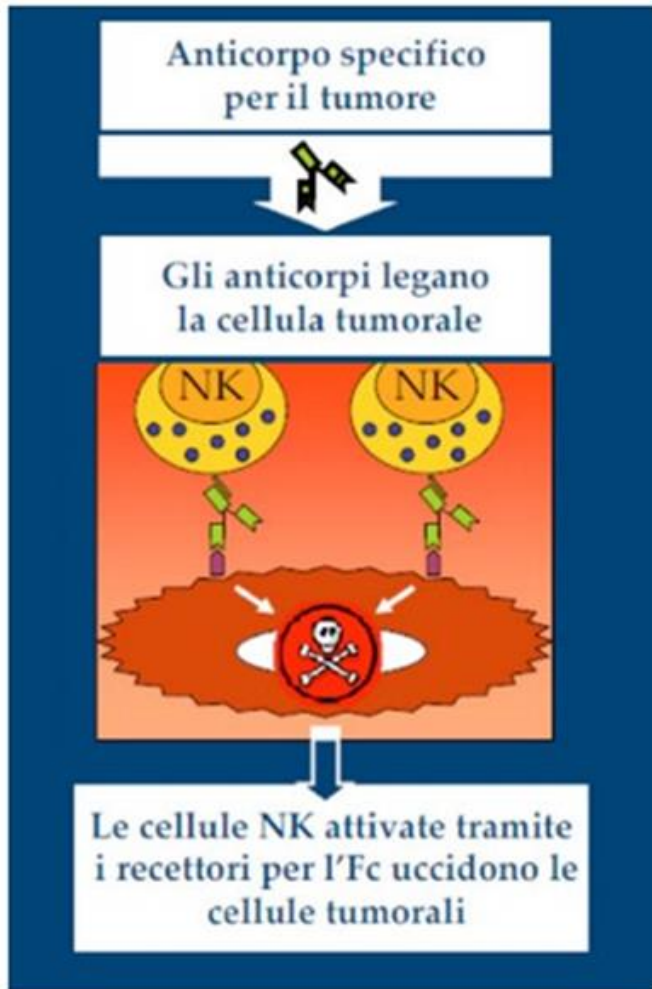
1. Molti anticorpi monoclonali utilizzano le regioni variabili per determinare un effetto diretto sul loro obiettivo biologico.

Gli effetti diretti possono essere determinati dal legame con:

- Recettori posti sulla superficie cellulare
- Proteine legate o associate alle membrane
- Fattori di crescita
- Proteine circolanti.



# Anticorpi monoclonali



2. Altri anticorpi, dopo aver legato l'antigene agiscono in modo indiretto:

- In questo caso l'anticorpo si lega alla cellula bersaglio e recluta cellule effettrici con la capacità di espletare una citotossicità cellulare anticorpo-dipendente oppure cellule in grado di effettuare la fagocitosi come le cellule natural killer e i monociti/macrofagi.

«La fagocitosi è il processo con cui le cellule inglobano al loro interno il materiale da eliminare e poi lo degradano utilizzando enzimi specifici»



# Anticorpi monoclonali



3. Un altro meccanismo indiretto è quello in cui l'anticorpo, dopo aver legato l'antigene, attiva una cascata enzimatica, denominata complemento, che determina la morte della cellula bersaglio.
4. Infine, gli anticorpi monoclonali possono essere legati (immunoconiugazione) con farmaci, tossine radioisotopi o citochine per consentire il rilascio specializzato di agenti terapeutici o diagnostici.

# Medicinali biosimilari

- ❖ “Per medicinale biosimilare si intende un medicinale sviluppato in modo da risultare simile a un medicinale biologico che è già stato autorizzato (il così detto “medicinale di riferimento”).
- ❖ Il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono di fatto la stessa sostanza biologica, tuttavia possano essere presenti differenze minori dovute alla loro natura complessa e alle tecniche di produzione. **Come il medicinale di riferimento, il biosimilare presenta un certo grado di variabilità naturale.**
- ❖ Un biosimilare viene approvato quando è stato dimostrato che **tale variabilità naturale ed eventuali differenze rispetto al medicinale di riferimento non influiscono sulla sicurezza o sull’efficacia.**

# Medicinali Generici e Biosimilari



Da un punto di vista regolatorio esiste una netta differenza tra farmaci biosimilari e farmaci generici.

- i dati richiesti ai due prodotti saranno gli stessi, con l'aggiunta, per il biosimilare, del **comparability exercise**.

**Il biosimilare, come sottolineato dall'EMA, non è un generico e come tale non può essere registrato presentando un dossier semplificato.**

- Le domande di autorizzazione all'immissione in commercio per i farmaci biosimilari devono essere presentate all'EMA in accordo al Regolamento (CE) 726/2004 e redatte ai sensi della Direttiva 2003/63/CE (che modifica la Direttiva 2001/83/CE recante il codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano) in conformità all'allegato I e nel formato standard **CTD**.

# Esercizio di comparabilità e regolamentazione



- ❖ Il concetto di comparabilità (comparability) è stato sviluppato negli anni Novanta dalla Food and Drug Administration come strumento per la gestione delle modifiche al processo di produzione di medicinali biotecnologici operate dallo stesso produttore, modifiche che possono portare, in un processo biotecnologico, a risultati diversi dal punto di vista della qualità, della sicurezza e dell'efficacia del medicinale.
- ❖ Nel decennio successivo, l'EMA ha ripreso il concetto di comparabilità applicandolo non solo alle modifiche di processo, ma estendendolo al caso di un medicinale biotecnologico dichiarato simile a uno già autorizzato, sviluppato da un produttore diverso con un differente processo di produzione.
- ❖ L'esercizio di comparabilità è rappresentato da una serie di procedure di confronto graduale che iniziano dagli studi di qualità (comparabilità fisico-chimiche e biologiche), e prosegue con la valutazione della comparabilità non-clinica (studi non clinici comparativi) e clinica (studi clinici comparativi) per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza, includendo lo studio dell'immunogenicità.



# Esercizio di comparabilità e regolamentazione

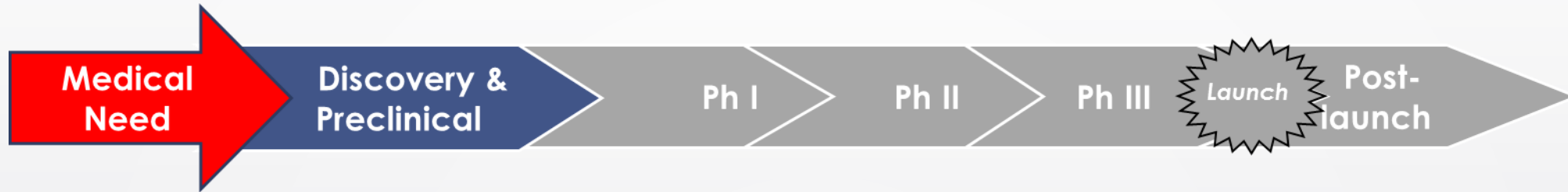
- ❖ Il concetto chiave dell'esercizio di comparabilità è quello della “somiglianza in tutto»: il prodotto biosimilare non deve presentare alcuna differenza clinica significativa rispetto all'originatore.
- ❖ I cambiamenti possono essere introdotti durante la fase di sviluppo del farmaco o dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio; qualunque sia la fase di produzione ad essere modificata è necessario l'esercizio di comparabilità tra il prodotto ottenuto col nuovo processo e quello inizialmente autorizzato.
- Questo confronto consente all'azienda di accertarsi che la variazione inserita non alteri le caratteristiche fisico-chimiche e biologiche del prodotto e che qualità, efficacia e sicurezza possano ritenersi comparabili.

# Esercizio di comparabilità e regolamentazione



- ❖ Le linee guida dell'EMA pertanto evidenziano i punti critici relativi a tutti gli aspetti del medicinale. Per quanto riguarda quelli correlati agli studi clinici, fra biosimilare e originatore possono esserci differenze relative, per esempio, all'immunogenicità, alla farmacocinetica e alla farmacodinamica.
- ❖ Se il farmaco originariamente autorizzato ha più di un'indicazione terapeutica, l'efficacia e la sicurezza del medicinale che si sostiene essere simile devono essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ciascuna delle indicazioni asserite.
- ❖ Deve essere presentato un Pharmacovigilance Plan almeno per i due anni successivi alla commercializzazione del biofarmaco sul mercato.

# Ciclo di vita di un prodotto farmaceutico



## Esigenza Medica

Richiesta di sviluppare un medicinale per una determinata malattia.

## Ricerca

Sulla base del medical need, viene **identificato il principio attivo** del prodotto da sviluppare e testare in studi preclinici e clinici. Tale fase è tipica dei nuovi prodotti.

La scoperta di un nuovo medicinale è il risultato di una complessa attività di ricerca e sviluppo, molto onerosa sotto il profilo economico e finanziario, ma con risultati estremamente incerti.

# Ricerca di nuovi principi attivi



## 1. Medicinali innovativi

Apportano un contributo in termini di:

- Attività terapeutica;
- Minori effetti collaterali
- Possono agire con un meccanismo di azione differente per curare una patologia nota.

Rappresentano il 70-80% del mercato

## 2. Medicinali Me-too

- Minore innovatività;
- Ridotti vantaggi terapeutici.

→ Concetto di non inferiorità: è necessario evidenziare che non è richiesta alcuna dimostrazione di un “valore aggiunto” per un nuovo principio attivo.

Rappresentano il 20-30% del mercato



# Ricerca di nuovi principi attivi



## 1. Medicinali Orfani

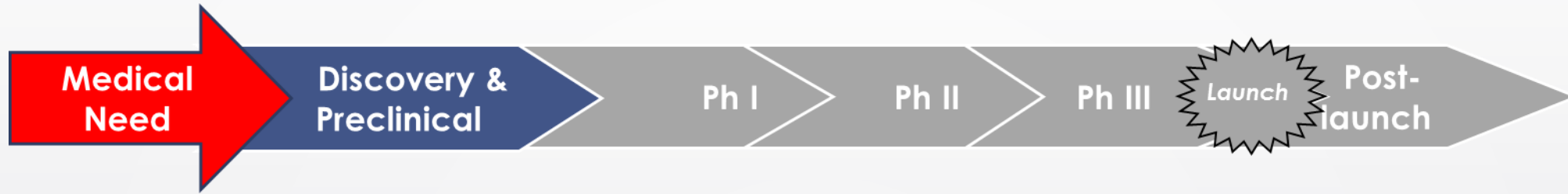
I medicinali orfani sono medicinali utilizzati per la diagnosi, la prevenzione e il trattamento delle malattie rare.

Devono rispondere ai seguenti criteri:

- devono essere indicati per una patologia che mette in pericolo la vita o debilitante in modo cronico;
- devono essere indicati per una condizione clinica rara, definita da una prevalenza di non più di 5 soggetti ogni 10 mila individui, calcolata a livello della Unione Europea;
- non devono essere disponibili trattamenti validi o, se sono già disponibili dei trattamenti, il nuovo farmaco deve rappresentare un beneficio clinico significativo.

**N.B. Non consentono di realizzare, da parte delle aziende farmaceutiche, ricavi che permettano di recuperare i costi sostenuti per il loro sviluppo.**

# Ciclo di vita di un prodotto farmaceutico

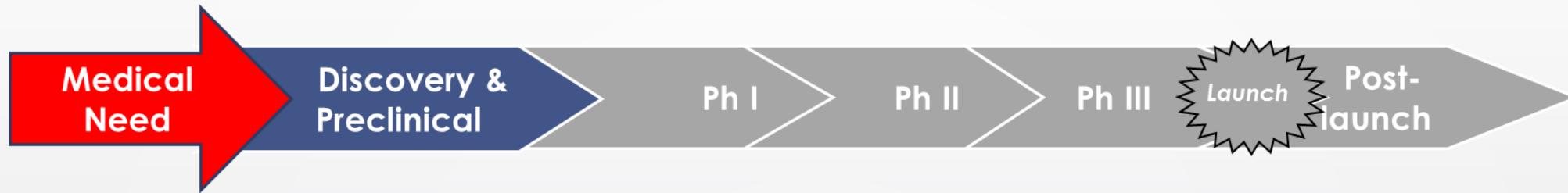


## Sperimentazione preclinica

Questa fase della sperimentazione è utile per osservare:

- come si comporta e qual è il livello di tossicità della molecola su un organismo vivente complesso;
- quale è la via di somministrazione;
- come viene assorbito e successivamente eliminato.

# Ciclo di vita di un prodotto farmaceutico

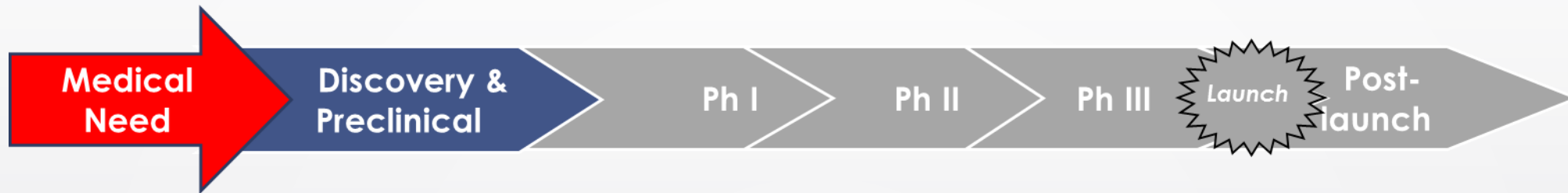


## Sperimentazione preclinica

Il percorso iniziale di ogni nuova molecola si articola su due fondamentali criteri di valutazione del rapporto sicurezza/qualità:

1. Test di valutazione della tossicità sperimentale;
  - la tossicità a breve e a lungo termine;
  - la carcinogenicità e la tossicologia della riproduzione;
2. Test di sicurezza e di efficacia clinica.

# Ciclo di vita di un prodotto farmaceutico



## Sperimentazione preclinica (segue..)

Inizialmente sono eseguiti gli **studi "in vitro"** al fine di comprendere le caratteristiche della molecola chimica da cui si ritiene di poter ricavare un farmaco. In pratica, la sostanza viene messa in provetta insieme a colture cellulari o a microrganismi e sottoposta a una serie di test.

Questi esperimenti vengono eseguiti in laboratori altamente specializzati.

Soltanto quando si è appurato in laboratorio che la molecola possiede potenziali effetti desiderati si può passare alla sperimentazione sugli animali (**studi "in vivo"**).

Tipicamente in questa fase viene richiesto il rispetto di norme di «good laboratory practices» (GLP), regole per l'esecuzione e la relazione di studi non clinici secondo linee guida internazionali

Hanno inizio le interazioni con le Autorità Regolatorie



# Ciclo di vita di un prodotto farmaceutico



## La sperimentazione clinica

### Phase I

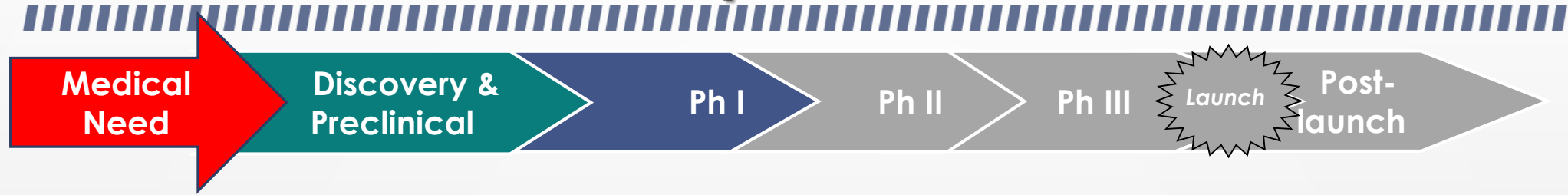
Ha inizio con lo studio di fase 1 la sperimentazione del principio attivo sull'uomo che ha lo scopo di fornire una prima valutazione della sicurezza e tollerabilità del medicinale.

In genere, questi studi sono condotti in pochi centri selezionati, su un numero limitato di volontari sani, in età non avanzata, per i quali è documentata l'assenza e valutata la non predisposizione a malattie.

L'obiettivo principale è la valutazione degli effetti collaterali che possono essere attesi considerando i risultati delle precedenti sperimentazioni sugli animali e la valutazione della modalità di azione e distribuzione del farmaco nell'organismo.

I volontari vengono divisi in più gruppi, ciascuno dei quali riceve una diversa dose di farmaco (in genere crescente), per valutare gli eventuali effetti indesiderati della sostanza in relazione alla quantità somministrata.

# Ciclo di vita di un prodotto farmaceutico



## La sperimentazione clinica

### Phase I (segue..)

Se il farmaco dimostra di avere un livello di tossicità accettabile rispetto al beneficio previsto (profilo beneficio/rischio) allora può passare alle successive fasi della sperimentazione.

Tale fase, definita pilota, stabilisce con maggiore precisione l'ipotesi terapeutica e definisce nel migliore dei modi gli schemi di trattamento da utilizzare nelle successive fasi di sperimentazione:

- Dose;
- Forma farmaceutica;
- Tempi di somministrazione

# Ciclo di vita di un prodotto farmaceutico



## La sperimentazione clinica

### Phase II

Nello studio di fase 2 comincia ad essere indagata l'attività del potenziale medicinale, cioè la sua capacità di produrre sull'organismo umano gli effetti curativi (o, nel caso dei vaccini, preventivi) desiderati.

Questa fase serve inoltre a comprendere quale sarà la dose migliore da sperimentare nelle fasi successive, e determinare l'effetto del farmaco in relazione ad alcuni parametri considerati indicatori della salute del paziente.

Questa fase dura circa un paio d'anni.

Negli studi di fase 2 la sostanza è somministrata a soggetti volontari per cui il prodotto è stato pensato.

# Ciclo di vita di un prodotto farmaceutico



## La sperimentazione clinica

### Phase II (segue...)

I soggetti "arruolati" per lo studio vengono generalmente divisi in più gruppi, a ciascuno dei quali è somministrata una dose differente del farmaco e, quando è eticamente possibile, un placebo (vale a dire una sostanza priva di efficacia terapeutica).

Per evitare che la somministrazione del placebo influenzi le aspettative dei partecipanti, le valutazioni dei parametri di attività e sicurezza sono condotte senza che paziente (si parla così di studio in cieco singolo), o medico e paziente (studio in doppio cieco), conoscano il tipo di trattamento ricevuto o somministrato.

Questa seconda fase è utile quindi a dimostrare la non tossicità e l'attività del nuovo principio attivo sperimentale.



# Ciclo di vita di un prodotto farmaceutico



## La sperimentazione clinica

### Phase III

Lo studio di fase 3 serve per valutare l'efficacia del prodotto e se ha qualche beneficio in più rispetto a farmaci simili già in commercio (se presenti).

In questo caso non sono più poche decine i pazienti "arruolati", ma centinaia o migliaia. L'efficacia del farmaco sui sintomi, sulla qualità della vita o sulla sopravvivenza è confrontata con un placebo, con altri farmaci già in uso, o con nessun trattamento.

La tipologia di studio di riferimento in questa fase è lo studio clinico controllato randomizzato. Si tratta di un tipo di studio in cui ai pazienti viene assegnato casualmente il nuovo principio attivo o un farmaco di controllo (in genere il trattamento standard per quella specifica patologia oggetto della ricerca, se esistente/ disponibile).

# Ciclo di vita di un prodotto farmaceutico



## La sperimentazione clinica

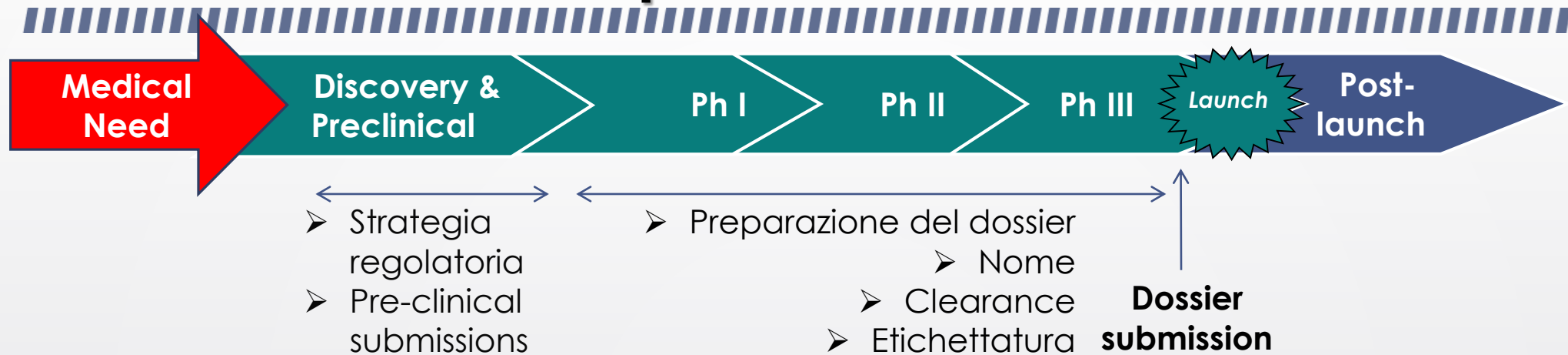
### Phase III (segue...)

Lo studio clinico controllato randomizzato è molto affidabile nel definire l'efficacia di un medicinale. Infatti, l'attribuzione casuale del nuovo farmaco o del farmaco di controllo garantisce che i due gruppi siano simili per tutte le caratteristiche salvo che per il medicinale assunto.

Durante questa fase vengono controllate con molta attenzione l'insorgenza, la frequenza e gravità degli effetti indesiderati. La durata della somministrazione del farmaco è variabile a seconda degli obiettivi che la sperimentazione si pone, ma in genere dura dei mesi.

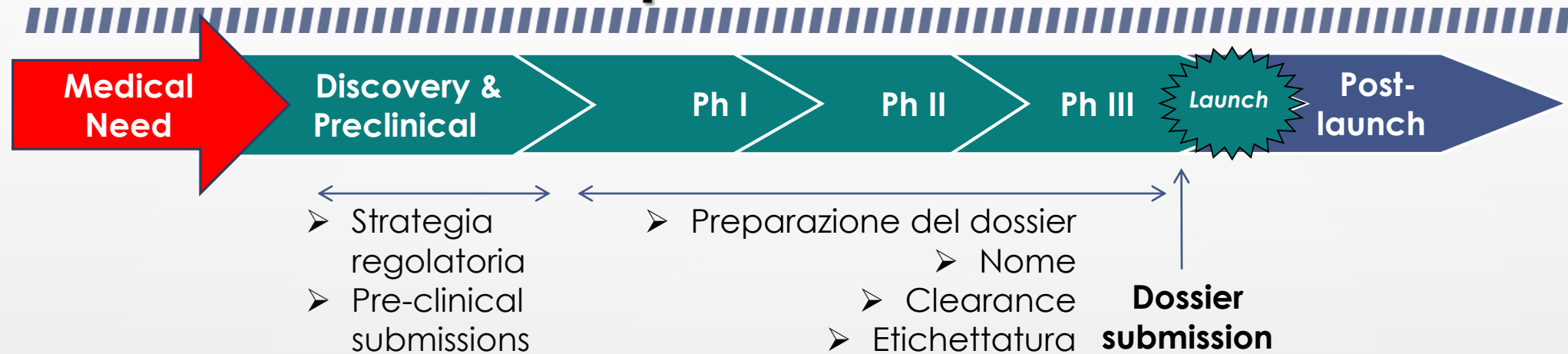
Il periodo di monitoraggio degli effetti del farmaco è invece spesso più lungo, arrivando in qualche caso a 3-5 anni.

# Percorso per l'autorizzazione



- ❖ Dopo lo step di Dossier submission, inizia la revisione dell'autorità regolatoria, che può avere tempi e modi differenti a seconda dell'autorità/ Paese (dettagli nel testo di CF Harrison).
- ❖ A seguito della revisione, l'autorità tipicamente invia domande/commenti all'azienda farmaceutica (ad esempio, chiarimenti su scelte tecniche, richiesta di nuovi dati a supporto della verifica della stabilità del prodotto, ecc).
- ❖ La revisione e la fase di domande & risposte possono richiedere anche un anno o più.

# Percorso per l'autorizzazione



- ❖ Dopo aver superato la fase di revisione, le autorità regolatorie effettuano una pre-approval inspection (PAI), direttamente sul sito, valutando aspetti quali impianti produttivi, controllo qualità, sistema di documentazione.

**Se l'ispezione viene superata con successo, viene concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio.**



# Percorso per l'autorizzazione

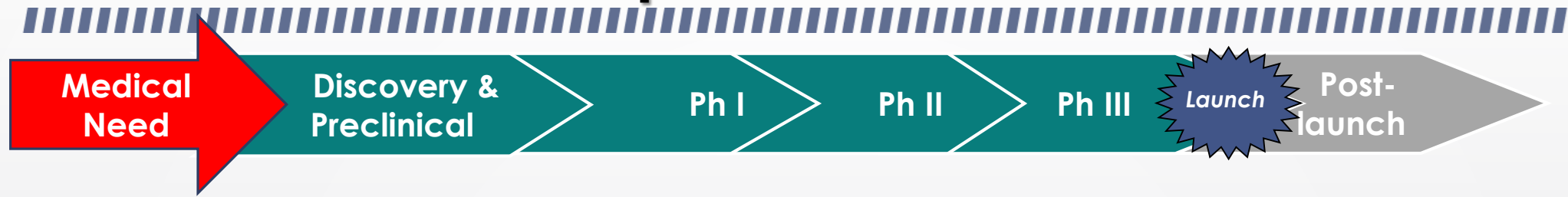
## Il requisito più importante

- Ci sono molti requisiti legali che devono essere rispettati prima che un nuovo medicinale possa essere messo in commercio
- Il requisito più importante è che **i medicinali siano sicuri (safe) ed efficaci.**

## Dimostrazione di sicurezza ed efficacia e documentazione

- Le aziende farmaceutiche devono documentare la sicurezza e l'efficacia dei loro prodotti in un **Dossier**
- Il Dossier deve essere presentato ad un' **Autorità Regolatoria** in funzione del paese in cui si intende immettere il prodotto sul mercato
- Una sezione molto importante del Dossier si riferisce alla descrizione del medicinale e al modo in cui è prodotto (**CMC, Chemistry, Manufacturing and Controls**). Questa sezione serve a dimostrare che il medicinale è sicuro, efficace e prodotto in maniera riproducibile e ben controllata.

# Percorso per l'autorizzazione

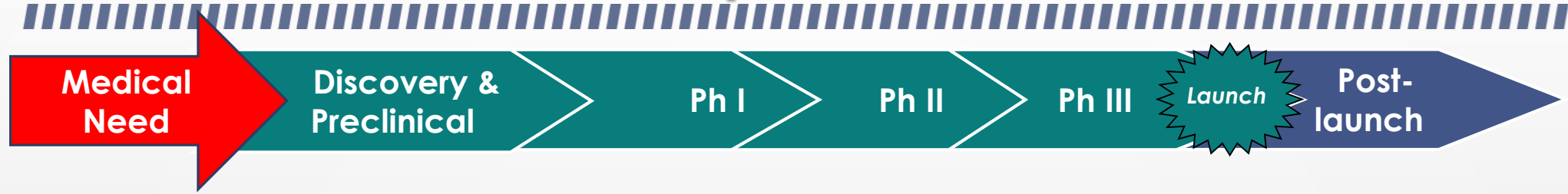


## Autorizzazione all'immissione al commercio

Quando infine il nuovo farmaco ha dimostrato di avere un'efficacia sufficiente in rapporto agli eventuali rischi (rapporto rischio/beneficio);

Tutti i dati derivati dalle valutazioni precliniche e cliniche devono essere raccolti nel dossier che viene sottoposto all'autorità competente (per l'Italia l'AIFA), per richiederne la registrazione e l'autorizzazione alla commercializzazione.

# Ciclo di vita di un prodotto farmaceutico



## Post- launch: Ph IV

Gli studi di fase clinica 4 possono essere eseguiti successivamente alla commercializzazione del medicinale, in accordo ai termini dell'autorizzazione (uso e dose).

Tali studi definiscono ulteriormente i rischi del farmaco, i benefici e l'uso ottimale. Sono studi disegnati per monitorare l'efficacia del farmaco sulla popolazione generale nella pratica clinica e per raccogliere informazioni sui eventuali eventi avversi associati ad un utilizzo diffuso.

## Post- launch: Farmacovigilanza

Complesso di attività finalizzate a valutare in maniera continuativa tutte le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci e ad assicurare, per tutti i medicinali in commercio, un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione.

# Ciclo di vita di un prodotto farmaceutico



Ci sono diverse attività che hanno luogo dopo la sottomissione del dossier, tra cui le più rilevanti sono:

- Reports annuali: la maggior parte delle autorità regolatorie richiedono alle aziende farmaceutiche un report annuale, con una descrizione di cosa sia stato fatto durante l'anno (lotti prodotti e relativi dati; fuori specifica, deviazioni)
- Gestione dei cambiamenti rispetto al Dossier (change evaluation, notification, approval, implementation)



# Ciclo di vita di un prodotto farmaceutico

