

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

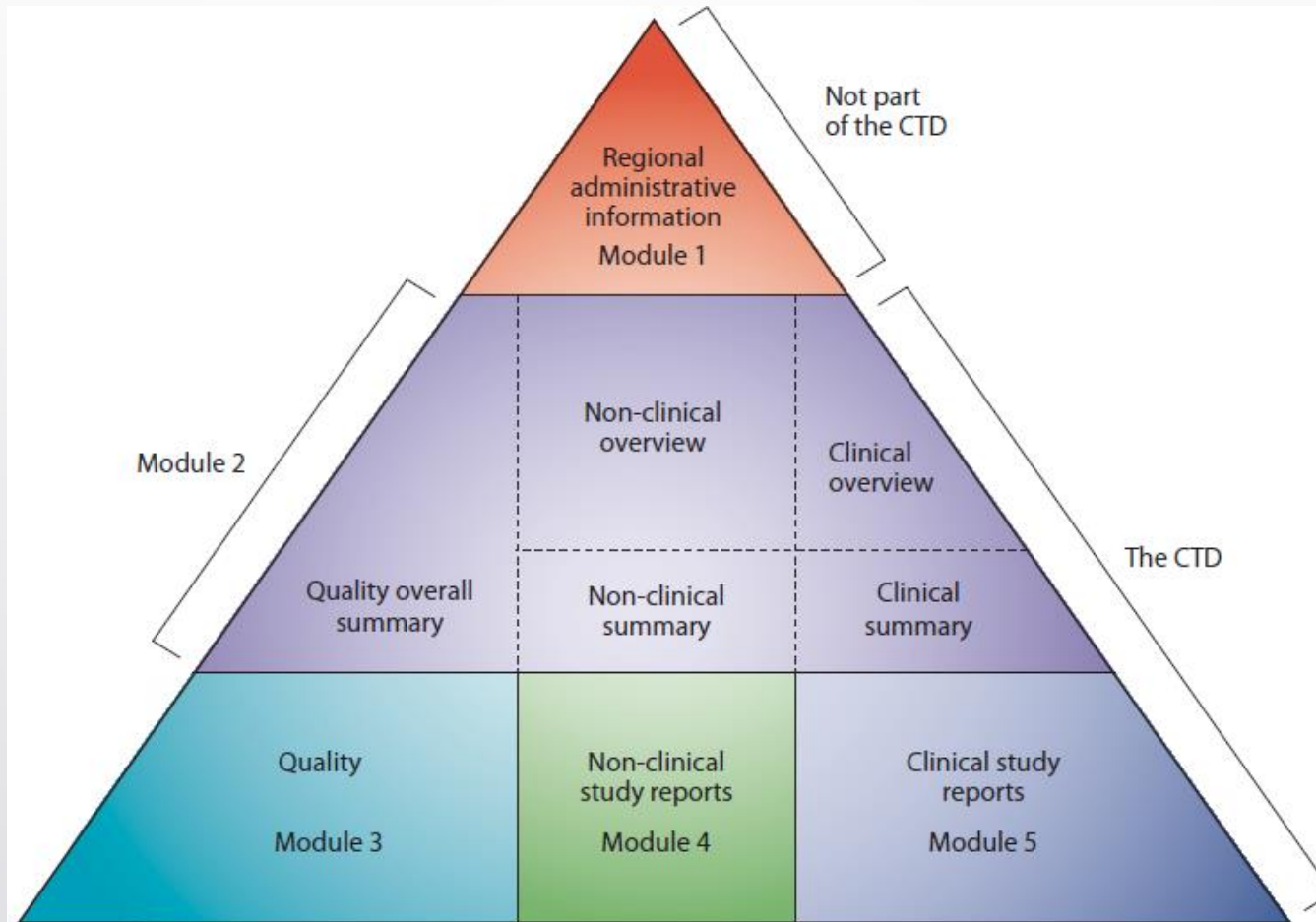
❖ **Contatto preferenziale**

gabriele.meli78@gmail.com

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

Common Technical Document (ICH M4)



The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.

Common Technical Document



Nessuna azienda può produrre o mettere in commercio un farmaco senza una adeguata autorizzazione.

La domanda di registrazione che deve essere sottoposta alle autorità nazionali (procedura nazionale o di mutuo riconoscimento o decentrata) o comunitarie (procedura centralizzata) consiste di informazioni amministrative e documentazione necessaria a dimostrare:

- la qualità;
- la sicurezza;
- l'efficacia del medicinale.

La domanda deve essere completamente (senza eccezioni) conforme al “Common Technical Document ” europeo (= EU-CTD).

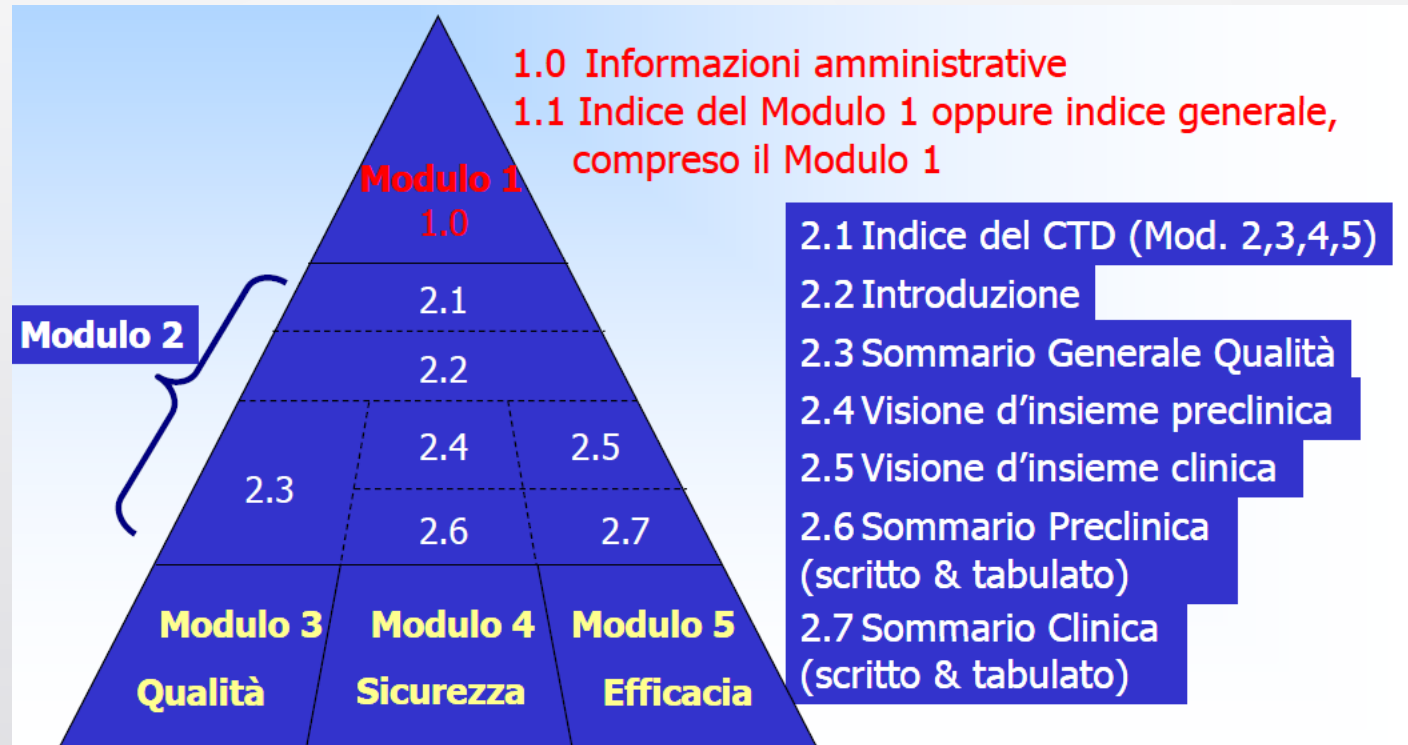
Common Technical Document

- E' il documento strutturato che deve essere sottoposto alle autorità al fine di ottenere la registrazione del farmaco
- E' un documento standard accettato nelle regioni ICH (EU, USA, Japan) e in altri importanti paesi (Canada, Svizzera, Australia ...)
- Viene utilizzato per tutti i tipi di domande di registrazione a prescindere dalla procedura seguita (Centralizzata, Mutuo Riconoscimento, Nazionale);
- Dossier completo od abbreviato

Common Technical Document

Il CTD è organizzato in 5 moduli che contengono tutte le informazioni relative a:

- Qualità (Q);
- Sicurezza (S);
- Efficacia (E).



Common Technical Document

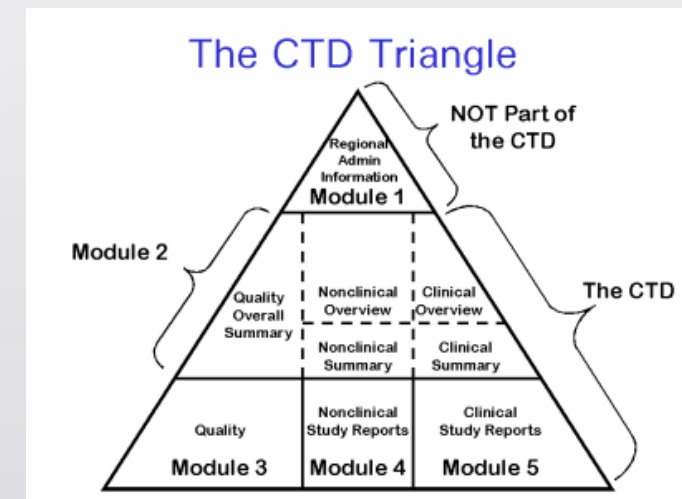
❖ Modulo 1

Questo modulo contiene documenti specifici per ciascuna nazione; ad esempio, i moduli di domanda o l'etichetta proposta.

❖ Modulo 2

Introduzione generale al farmaco, compresa la sua classe farmacologica, il suo modo di agire e il suo uso clinico proposto. In generale, l'introduzione non deve superare una pagina. Questo modulo contiene 7 sezioni nel seguente ordine:

1. Sommario CTD
2. Introduzione al CTD
3. Riepilogo generale della qualità
4. Panoramica non clinica
5. Panoramica clinica
6. Sommari scritti e tabellari non clinici
7. Riepilogo clinico



Common Technical Document

❖ Modulo 3

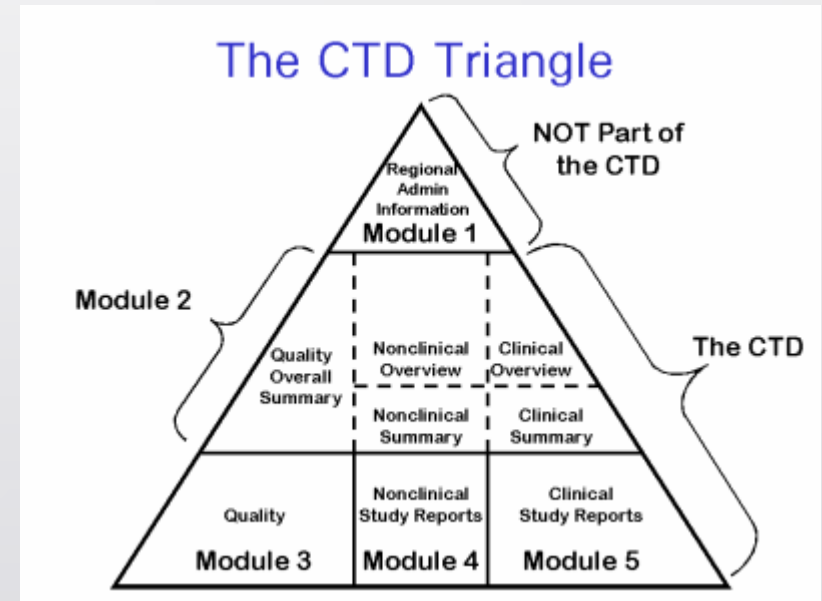
Informazioni di qualità (Guidelines M4Q).

❖ Modulo 4

Studi non clinici (Guidelines M4S).

❖ Modulo 5

Studi sull'uomo e informazioni correlate (Guidelines M4E).



Common Technical Document M2 (M4Q R1)

❖ M2 - Aspetti di qualità: introduzione generale

- Il nome dato dall'azienda farmaceutica;
- Il nome comune del principio attivo;
- il nome dell'azienda;
- le forme di dosaggio;
- I dosaggi;
- la via di somministrazione;
- le indicazioni proposte.

Common Technical Document M2 (M4Q R1)



❖ M2 - Aspetti di qualità: produzione

- una breve descrizione del processo di fabbricazione (incluso, ad esempio, riferimento a materiali di partenza, fasi critiche e riprocessamento);
- i controlli utili a determinare la produzione routinaria di materiali con una qualità adeguata;
- un diagramma di flusso;
- Una descrizione del materiale di partenza e delle materie prime di origine biologica utilizzati nella fabbricazione della sostanza farmacologica;
- Una discussione sulla selezione e la giustificazione delle fasi critiche di fabbricazione, controlli di processo e criteri di accettazione;
- Una descrizione della validazione e / o valutazione del processo

Common Technical Document



❖ M2 - Aspetti di qualità: produzione

- Un breve riassunto delle principali modifiche alla produzione apportate durante lo sviluppo;
- Le conclusioni della valutazione utilizzate per valutare la consistenza in termini di qualità del prodotto;
- Dovrebbe essere presenti i riferimenti incrociati agli studi non clinici e clinici che hanno interessato quei lotti prodotti con questi cambiamenti del processo di fabbricazione.

Common Technical Document



❖ M2 - Aspetti di qualità: caratterizzazione (medicinali tradizionali)

- Informazioni sulla struttura chimica e sull'eventuale isomerismo.
- Quando una sostanza medicinale è chirale, è necessario specificare se negli studi non clinici e clinici sono stati utilizzati stereoisomeri specifici o una miscela di stereoisomeri;
- dovrebbero essere fornite informazioni sullo stereoisomero della sostanza farmaceutica che deve essere utilizzato nel prodotto finale destinato alla commercializzazione.

Common Technical Document

❖ M2 - Aspetti di qualità: caratterizzazione (medicinali biotech)

- Una descrizione del prodotto desiderato;
- Informazioni riguardanti le sostanze correlate al prodotto;
- Un riassunto delle proprietà generali, delle caratteristiche e dei dati di caratterizzazione (ad esempio, struttura dell'ordine primario e superiore e attività biologica).

Common Technical Document

❖ M2 - Aspetti di qualità: caratterizzazione (medicinali tradizionali e biotech)

- Informazioni su tutti i dati relativi alle impurezze potenziali ed effettive derivanti dalla sintesi, fabbricazione e/o degradazione;
- Informazioni necessarie a stabilire i criteri di accettazione per le singole impurezze e quelle totali;
- Informazioni sui livelli di impurezze presenti nei lotti della sostanza farmacologica utilizzata negli studi non clinici, negli studi clinici e in lotti tipici prodotti dal processo commerciale proposto;
- Informazioni riguardanti le modalità di qualifica per i limiti di impurezza proposti.

Common Technical Document (M2)



1. Controlli sul principio attivo

- specifiche, procedure analitiche e convalide.

2. Reference standard

- Informazioni

3. Sistema di chiusura del contenitore

- Info a riguardo

4. Stabilità

- Questa sezione dovrebbe includere un riepilogo degli studi effettuati (condizioni, lotti, procedure analitiche) e una breve discussione dei risultati e delle conclusioni, le condizioni di conservazione proposte, la data del test o la durata di conservazione)

Common Technical Document (M2)



❖ Prodotto farmaceutico

- Descrizione della composizione;
- Sviluppo farmaceutico;
- Produttore;
- Controllo degli eccipienti;
- Controllo del principio attivo;
- Reference standard;
- Sistema di confezionamento;
- Stabilità.

Common Technical Document (M4Q_R1)

3.2.S DRUG SUBSTANCE¹ (NAME, MANUFACTURER)

3.2.S.1 General Information (name, manufacturer)

3.2.S.1.1 *Nomenclature (name, manufacturer)*

Information on the nomenclature of the drug substance should be provided. For example:

- Recommended International Nonproprietary Name (INN);
- Compendial name if relevant;
- Chemical name(s);
- Company or laboratory code;
- Other non-proprietary name(s), e.g., national name, United States Adopted Name (USAN), Japanese Accepted Name (JAN); British Approved Name (BAN), and
- Chemical Abstracts Service (CAS) registry number.

Common Technical Document (M4Q_R1)

3.2.S.2.2 *Description of Manufacturing Process and Process Controls (name, manufacturer)*

The description of the drug substance manufacturing process represents the applicant's commitment for the manufacture of the drug substance. Information should be provided to adequately describe the manufacturing process and process controls. For example:

NCE:

A flow diagram of the synthetic process(es) should be provided that includes molecular formulae, weights, yield ranges, chemical structures of starting materials, intermediates, reagents and drug substance reflecting stereochemistry, and identifies operating conditions and solvents.

A sequential procedural narrative of the manufacturing process should be submitted. The narrative should include, for example, quantities of raw materials, solvents, catalysts and reagents reflecting the representative batch scale for commercial manufacture, identification of critical steps, process controls, equipment and operating conditions (e.g., temperature, pressure, pH, time).

Alternate processes should be explained and described with the same level of detail as the primary process. Reprocessing steps should be identified and justified. Any data to support this justification should be either referenced or filed in 3.2.S.2.5.

Common Technical Document (M4Q_R1)

3.2.S.2.2 *Description of Manufacturing Process and Process Controls (name, manufacturer)*

The description of the drug substance manufacturing process represents the applicant's commitment for the manufacture of the drug substance. Information should be provided to adequately describe the manufacturing process and process controls. For example:

Biotech:

Information should be provided on the manufacturing process, which typically starts with a vial(s) of the cell bank, and includes cell culture, harvest(s), purification and modification reactions, filling, storage and shipping conditions.

Batch(es) and scale definition

An explanation of the batch numbering system, including information regarding any pooling of harvests or intermediates and batch size or scale should be provided.

Common Technical Document (M4Q_R1)



Cell culture and harvest

A flow diagram should be provided that illustrates the manufacturing route from the original inoculum (e.g. cells contained in one or more vials(s) of the Working Cell Bank up to the last harvesting operation. The diagram should include all steps (i.e., unit operations) and intermediates. Relevant information for each stage, such as population doubling levels, cell concentration, volumes, pH, cultivation times, holding times, and temperature, should be included. Critical steps and critical intermediates for which specifications are established (as mentioned in 3.2.S.2.4) should be identified.

A description of each process step in the flow diagram should be provided. Information should be included on, for example, scale; culture media and other additives (details provided in 3.2.S.2.3); major equipment (details provided in 3.2.A.1); and process controls, including in-process tests and operational parameters, process steps, equipment and intermediates with acceptance criteria (details provided in 3.2.S.2.4). Information on procedures used to transfer material between steps, equipment, areas, and buildings, as appropriate, and shipping and storage conditions should be provided. (Details on shipping and storage provided in 3.2.S.2.4.)

Common Technical Document (M4Q_R1)

Purification and modification reactions

A flow diagram should be provided that illustrates the purification steps (i.e., unit operations) from the crude harvest(s) up to the step preceding filling of the drug substance. All steps and intermediates and relevant information for each stage (e.g., volumes, pH, critical processing time, holding times, temperatures and elution profiles and selection of fraction, storage of intermediate, if applicable) should be included. Critical steps for which specifications are established as mentioned in 3.2.S.2.4 should be identified.

A description of each process step (as identified in the flow diagram) should be provided. The description should include information on, for example, scale, buffers and other reagents (details provided in 3.2.S.2.3, major equipment (details provided in 3.2.A.1), and materials. For materials such as membranes and chromatography resins, information for conditions of use and reuse also should be provided. (Equipment details in 3.2.A.1; validation studies for the reuse and regeneration of columns and membranes in 3.2.S.2.5.) The description should include process controls (including in-process tests and operational parameters) with acceptance criteria for process steps, equipment and intermediates. (Details in 3.2.S.2.4.)

Common Technical Document (M4Q_R1)

Reprocessing procedures with criteria for reprocessing of any intermediate or the drug substance should be described. (Details should be given in 3.2.S.2.5.)

Information on procedures used to transfer material between steps, equipment, areas, and buildings, as appropriate, and shipping and storage conditions should be provided (details on shipping and storage provided in 3.2.S.2.4).

Filling, storage and transportation (shipping)

A description of the filling procedure for the drug substance, process controls (including in-process tests and operational parameters), and acceptance criteria should be provided. (Details in 3.2.S.2.4.) The container closure system(s) used for storage of the drug substance (details in 3.2.S.6.) and storage and shipping conditions for the drug substance should be described.

Common Technical Document (M4Q_R1)

3.2.S.2.3 *Control of Materials (name, manufacturer)*

Materials used in the manufacture of the drug substance (e.g., raw materials, starting materials, solvents, reagents, catalysts) should be listed identifying where each material is used in the process. Information on the quality and control of these materials should be provided. Information demonstrating that materials (including biologically-sourced materials, e.g., media components, monoclonal antibodies, enzymes) meet standards appropriate for their intended use (including the clearance or control of adventitious agents) should be provided, as appropriate. For biologically-sourced materials, this can include information regarding the source, manufacture, and characterisation. (Details in 3.2.A.2 for both NCE and Biotech)

Common Technical Document (M4Q_R1)

Biotech:

Control of Source and Starting Materials of Biological Origin

Summaries of viral safety information for biologically-sourced materials should be provided. (Details in 3.2.A.2.)

Source, history, and generation of the cell substrate

Information on the source of the cell substrate and analysis of the expression construct used to genetically modify cells and incorporated in the initial cell clone used to develop the Master Cell Bank should be provided as described in Q5B and Q5D.

Cell banking system, characterisation, and testing

Information on the cell banking system, quality control activities, and cell line stability during production and storage (including procedures used to generate the Master and Working Cell Bank(s)) should be provided as described in Q5B and Q5D.

Common Technical Document (M4Q_R1)

3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates (name, manufacturer)

Critical Steps: Tests and acceptance criteria (with justification including experimental data) performed at critical steps identified in 3.2.S.2.2 of the manufacturing process to ensure that the process is controlled should be provided.

Intermediates: Information on the quality and control of intermediates isolated during the process should be provided.

3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation (name, manufacturer)

Process validation and/or evaluation studies for aseptic processing and sterilisation should be included.

Biotech:

Sufficient information should be provided on validation and evaluation studies to demonstrate that the manufacturing process (including reprocessing steps) is suitable for its intended purpose and to substantiate selection of critical process controls (operational parameters and in-process tests) and their limits for critical manufacturing steps (e.g., cell culture, harvesting, purification, and modification).

Common Technical Document (M4Q_R1)



3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development (name, manufacturer)

NCE:

A description and discussion should be provided of the significant changes made to the manufacturing process and/or manufacturing site of the drug substance used in producing nonclinical, clinical, scale-up, pilot, and, if available, production scale batches.

Biotech:

The developmental history of the manufacturing process, as described in 3.2.S.2.2, should be provided. The description of change(s) made to the manufacture of drug substance batches used in support of the marketing application (e.g., nonclinical or clinical studies) should include, for example, changes to the process or to critical equipment. The reason for the change should be explained. Relevant information on drug substance batches manufactured during development, such as the batch number, manufacturing scale, and use (e.g., stability, nonclinical, reference material) in relation to the change, should be provided.

Common Technical Document



❖ Modulo 3: qualità

- In tale modulo viene fornita la documentazione Chimica, Farmaceutica e Biologica;
- Questo modulo rispetto agli altri (4 e 5) presenta alcune peculiarità:
 1. dati non sono strutturati in “report” ma in sezioni (S, P, A);
 2. Può presentare sezioni ripetute (sia S che P);
 3. Prevede informazioni regionali
- Ci possono essere una serie di casi dove l'uso di sezioni ripetute è considerato appropriato. In tal caso, deve essere chiaro a cosa si riferisce la sezione ad esempio: sostanza attiva (nome, produttore A);
- Dove si utilizza più di una sostanza attiva, devono essere presentate diverse sezioni complete e separate.

Common Technical Document



❖ Modulo 3: qualità

- In alcuni casi, per una singola sostanza attiva, potrebbe essere logico presentare i dati in sezioni separate - ad esempio per la stessa sostanza attiva prodotta da fabbricanti diversi o con diversi processi di fabbricazione;
- Diversi processi di fabbricazione possono essere riportati nella stessa sezione. Se i processi diversi però danno luogo a differenti specifiche allora occorrono sezioni separate.
- Per forme farmaceutiche con più di una presentazione (confezionamenti diversi), le informazioni dovranno essere presentate in una sola sezione (comprese confezionate in blister e flacone)
- Le informazioni comuni alle due presentazioni dovranno essere presentate solo una volta; le informazioni diverse dovranno essere presentate come documenti separati nella stessa sottosezione (es.: Contenitori e sistemi di chiusura, Stabilità).

Common Technical Document



❖ **Modulo 3: qualità**

- Il Modulo 3 prevede delle Informazioni Regionali
- Il contenuto di questa sezione non è armonizzato. I documenti costituenti la sezione, la loro titolazione, ed il loro ordine dovranno ottemperare le richieste specifiche della regione a cui sono destinate.

Common Technical Document



❖ Modulo 4: sicurezza

- In tale modulo vengono inseriti i rapporti degli studi di Farmacologia e Tossicologia
- I report da inserire in tale modulo devono comprendere gli studi di:
 1. Farmacologia;
 2. Farmacocinetica;
 3. Tossicologia;
 4. Altri studi tossicologici (impurezze, metaboliti etc..).

Common Technical Document



❖ Modulo 5: efficacia

- In tale modulo vengono inseriti i rapporti degli studi Clinici.
- I report da inserire in tale modulo sono inerenti:
 1. Studi biofarmaceutici;
 2. Studi in campo farmacocinetico con uso di biomateriali umani;
 3. Studi farmacocinetici e farmacodinamici sull'uomo;
 4. Studi sull'efficacia e la sicurezza;
 5. Esperienze successive all'immissione in commercio

Common Technical Document

❖ Applicazioni

	<i>Europa</i>	<i>USA</i>	<i>Giappone</i>
<i>Nuove sostanze chimiche</i>	Si	Si	Si
<i>Nuove sostanze biologiche</i>	Si	Si	Si
<i>Nuove indicazioni</i>	Si	Si	Si
<i>Nuove forme farmaceutiche</i>	Si	Si	Si
<i>Nuove modalità di somministrazione</i>	Si	Si	Si
<i>Generici</i>	Si	Si	No
<i>OTC</i>	Si	Si	No

From Laboratory to Patient



Il viaggio di un farmaco valutato dall'EMA

- Decine di migliaia di sostanze vengono studiate ogni anno dalle aziende farmaceutiche e biotecnologiche, così come dalle università, per il loro potenziale impiego nel trattamento delle diverse malattie.
- Solo un ridottissimo numero risulta avere caratteristiche promettenti per essere testato nei pazienti; solo una piccola frazione di queste hanno risultati soddisfacenti per raggiungere il mercato.

From Laboratory to Patient



Il viaggio di un farmaco valutato dall'EMA

- I nuovi potenziali principi attivi vengono testati prima in laboratorio e dopo nei volontari umani attraverso specifici studi chiamati *clinical trials*;
- Questi tests aiutano a capire come le medicine lavorano e a valutare i benefici e gli effetti collaterali.
- Gli sviluppatori che vogliono condurre i *clinical trials* devono fare domanda nella propria nazione (EMA non ha un ruolo nell'autorizzazione).
- EMA svolge, in collaborazione con i diversi stati, un ruolo fondamentale per assicurare che gli studi rispettino gli standard internazionali.

From Laboratory to Patient



Il viaggio di un farmaco valutato dall'EMA

- Lo *Scientific Advice*: non è un pre-assessment dei benefici o dei rischi del nuovo API;
- Non garantisce che la medicina riceverà l'autorizzazione all'immissione in commercio;
- Gli sviluppatori devono dimostrare attraverso prove scientifiche, che l'API è sicuro e di buona qualità;
- A questo scopo possono essere richiesti all'EMA quali sono gli studi per generare informazioni robuste a sostegno di come l'API agisce e di come sia sicuro: questo è lo **Scientific Advice**.

From Laboratory to Patient



Il viaggio di un farmaco valutato dall'EMA

- L'EMA fornisce consulenza scientifica per dare supporto allo sviluppo dell'API in termini di qualità, sicurezza ed efficacia per il consumatore finale (paziente);
- L'EMA sviluppa linee guida per fornire le strade migliori da percorrere nello studio delle medicine;
- Durante questo percorso un gruppo di esperti scientifici risponde alle domande relative a diversi aspetti legati allo sviluppo del farmaco;
- L'EMA verifica che ogni esperto interpellato non abbia interessi specifici sullo sviluppo di quel determinato farmaco in modo da garantire l'imparzialità.

From Laboratory to Patient



Il viaggio di un farmaco valutato dall'EMA

- Qualche mese prima che la valutazione parta, l'EMA fornisce indicazioni agli sviluppatori del nuovo farmaco per assicurarsi che tutte le richieste regolatorie siano soddisfatte ed evitare così ritardi non programmati;
- L'EMA fornisce alle compagnie una guida per tutte le info che devono essere necessariamente incluse nella domanda di autorizzazione;
- I dati forniti dagli sviluppatori includono info riguardanti il processo produttivo, gli effetti negli studi di laboratorio; benefici; effetti collaterali osservati nei pazienti; info fornite da pazienti e medici.

From Laboratory to Patient



Il viaggio di un farmaco valutato dall'EMA

- Il gruppo di pazienti da trattare con in nuovo farmaco;
- La qualità dell'API include le proprietà chimico fisiche, la stabilità, la purezza e l'attività biologica;
- La compliance con i requisiti internazionali per i test in laboratorio, produzione e realizzazione dei clinical trials (GLP «good laboratory practise» GCP «good clinical practice» GMP «good manufacturing practice»);

From Laboratory to Patient



Il viaggio di un farmaco valutato dall'EMA

- Il meccanismo di azione come risultato dell'indagine di laboratorio;
- La distribuzione e le vie di eliminazione a livello umano;
- I benefici osservati nei pazienti affetti dalla malattia per cui il farmaco è destinato;
- Gli effetti collaterali osservati nei pazienti, inclusi gruppi specifici come i bambini e gli anziani;
- Come verranno monitorati i rischi connessi dopo l'immissione in commercio;

From Laboratory to Patient



Il viaggio di un farmaco valutato dall'EMA

- L'EMA ha un'organizzazione scientifica con l'expertise necessario a fornire una valutazione sul rapporto rischio/beneficio dei farmaci;
- **Non ha però l'autorità** per permettere la vendita del nuovo API nei differenti stati della Comunità Europea;
- L'EMA ha il ruolo di dare raccomandazioni alla Commissione Europea che prenderà la decisione legale definitiva;
- La decisione è presa entro 67 giorni dalla ricezione delle raccomandazioni dell'EMA.

From Laboratory to Patient



Il viaggio di un farmaco valutato dall'EMA

- Quando una medicina ha ricevuto l'autorizzazione per il commercio a livello europeo, prendono piede a livello nazionale le decisioni riguardanti il prezzo e la rimborsabilità;
- EMA non ha un ruolo decisionale in questo ambito ma collabora con i vari interlocutori nazionali per facilitare questi processi;
- Con l'autorizzazione a livello EU il farmaco può essere venduto in tutti i paesi europei ma spetta all'azienda la decisione delle nazioni in cui vendere;

From Laboratory to Patient



Il viaggio di un farmaco valutato dall'EMA

- Quando una medicina ha ricevuto l'autorizzazione per il commercio a livello europeo, L'EMA e le varie nazioni monitorano costantemente gli aspetti di sicurezza;
- Nel caso in cui si scopra che gli aspetti di sicurezza ed efficacia non siano soddisfacenti, intraprendono azioni di rimedio;
- Vengono valutati le vie di rischio per quella determinata medicina, gli effetti collaterali segnalati dai pazienti e nuove informazioni riportare in pubblicazioni scientifiche;
- Valuta i reports forniti dalla compagnia sul bilancio rischio/beneficio e sugli studi di sicurezza post immissione in commercio.