



# Farmaci Biologici e Biotecnologici: problematiche specifiche nella produzione GMP

*Anna Laura Salvati, CRIVIB*

QUALITÀ E SICUREZZA DEI FARMACI BIOLOGICI E DEI FARMACI  
PRODOTTI CON BIOTECNOLOGIE (BIOTECNOLOGICI)  
Roma, 17 maggio 2011



## Agenda

- **Le Norme di Buona Fabbricazione**

Definizione, Normativa, Applicazione,  
Accertamenti, Certificazione

- **Problematiche specifiche**

nella produzione di biologici/biotecnologici



*Anna Laura Salvati - Roma, 17 maggio 2011*

## GOOD STANDARD PRACTICE (GxP)

✚ Nel processo di sviluppo dei prodotti medicinali tutte le attività debbono essere conformi ad una serie di regole note come "Good *standard Practices* (GxP)"

✚ Le GxP sono Sistemi di Qualità ottenuti attraverso l'applicazione di principi operativi fondamentali per lo sviluppo, l'analisi della sicurezza, dell'efficacia clinica e non clinica, nonché della fabbricazione dei farmaci.



Anna Laura Salvati - Roma, 17 maggio 2011

## Sistema GxP

Validazione  
GLP

≠

Validazione  
GMP

≠

Validazione  
GCP

Secondo regole specifiche definite in ciascun ambito.  
In ogni caso sempre certificate da un ente Governativo  
(ispezioni)



Anna Laura Salvati - Roma, 17 maggio 2011

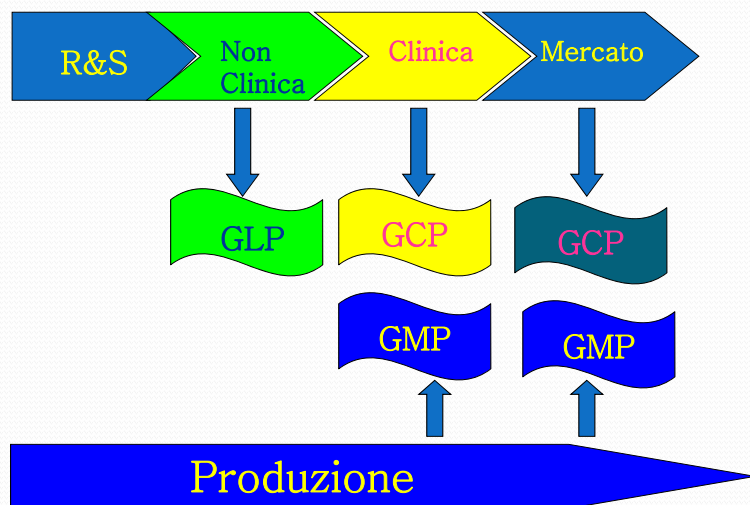
## GOOD STANDARD PRACTICES (GXP)

- ✚ **Good Laboratory Practices (GLP)**  
Regole per l'esecuzione e le relazioni di studi non clinici secondo linee guida internazionali
- ✚ **Good Manufacturing Practices (GMP)**  
Regole per la produzione, controllo e distribuzione di farmaci secondo linee guida internazionali
- ✚ **Good Clinical Practices (GCP)**  
Regole etiche e scientifiche per la conduzione e la relazione di protocolli clinici (*trials*) secondo linee guida internazionali
- ✚ BPL, NBF, BPC acronimi italiani poco usati



Anna Laura Salvati - Roma, 17 maggio 2011

## Gxp Nello Sviluppo Di Un Medicinale



Anna Laura Salvati - Roma, 17 maggio 2011

# Good Manufacturing Practices

Regole per la produzione e il controllo di farmaci

## In Europa:

Per i medicinali registrati, GMP obbligatorie da:

✚ **Direttiva 75/319/EEC del 20 Maggio 1975.**

Per i medicinali sperimentali, GMP obbligatorie da:

✚ **Direttiva 2001/20/CE del 4 Aprile 2001.**

## In Italia:

Per i medicinali registrati, GMP obbligatorie da:

✚ **D.L. 178 del 29 Maggio 1991.**

Per i medicinali sperimentali, GMP obbligatorie da:

✚ **D.L. 211 del 24 Giugno 2003 (recepimento Dir. 2001/20/CE)**

**D.L. 219/06 del 24 Aprile 2006 (recepimento Dir. 2001/83 e Dir. 2003/94/CE)**

**D.L. 200 del 6 Novembre 2007 (recepimento Dir.2005/28/CE).**



# Good Manufacturing Practices

*"...quella parte dell'Assicurazione di Qualità che garantisce che i farmaci vengano prodotti e controllati in riferimento agli standard di qualità appropriati per l'uso cui sono destinati..."*

In Europa:

✚ **EudraLex - Volume 4 Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines.**

✚ **Monografie di Farmacopea Europea specifiche per le forme farmaceutiche e per i prodotti.**

In ogni Officina:

✚ **Dossier di registrazione del farmaco (AIC)**

o

✚ **Dossier di sperimentazione del farmaco (PSF)**



Anna Laura Salvati - Roma, 17 maggio 2011

# GMP

I **controlli analitici** che vengono condotti sul **prodotto finito** sono soltanto una **conferma** della corrispondenza alle **specifiche** presentate nella documentazione di registrazione di quel prodotto, ma essi sono privi di senso in mancanza di un processo produttivo **riproducibile, controllato e convalidato** in tutte le sue fasi.

- GMP come **PRE-requisito** per la Produzione di qualunque **farmaco** (Principi Attivi e Prodotti Finiti) che debba essere somministrato all'**Uomo**, sia in fase di registrazione che per sperimentazione clinica.
- GMP come requisito da verificare continuamente.



Anna Laura Salvati - Roma, 17 maggio 2011

# GMP EudraLex - Volume 4

## **Parte I: basic requirements for medicinal products**

- Gestione Aziendale della Qualità
- Personale
- Locali e Attrezzature
- Documentazione
- Produzione
- Controllo di Qualità
- Fornitori e d Analisi affidate a terzi
- Reclami e Richiami del prodotto
- Auto-ispezioni

## **Parte II: basic requirements for Active Substances Used as Starting Materials**

Inoltre **19 ALLEGATI** che trattano in dettaglio argomenti più specifici.



Anna Laura Salvati - Roma, 17 maggio 2011

## Le GMP in Italia

- L'Autorità Competente per la verifica della conformità alle GMP è l'**AIFA**  
(Ufficio Ispezioni GMP e Ufficio Autorizzazione Officine)
- L'attività ispettiva è svolta da **ispettori** AIFA, ISS, Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare (SCFM) e dal Comando dei Carabinieri per la Tutela della Salute (CCS, ex-NAS)
- Alle ispezioni delle officine di produzione di medicinali per **terapie avanzate**, medicinali contenenti **organismi geneticamente modificati**, medicinali derivati dal **sangue** o dal **plasma** umani, medicinali **immunologici**, **radiofarmaci**, partecipano **tecnici** dell'**Istituto Superiore di Sanità** in possesso di specifica esperienza nel settore (D.L. 219/06, Art. 53).



Anna Laura Salvati - Roma, 17 maggio 2011

## Le GMP in Italia

- Il Sistema Ispettivo Italiano è comunque integrato nel sistema ispettivo dell'EMA

**Ne consegue che l'Italia di norma non partecipa alle ispezioni in altri Paesi Europei, in cui vige un Mutuo Riconoscimento**

- ❑ L'Italia è responsabile di condurre ispezioni sul proprio territorio, anche per medicinali che saranno oggetto di esportazione
- ❑ L'Italia partecipa ad ispezioni EMA in Europa e fuori dall'Europa, anche al fine di armonizzare le metodologie ispettive.



Anna Laura Salvati - Roma, 17 maggio 2011

# Scopo delle ispezioni GMP

- L'**obiettivo primario** di un ispettore è:
  - A) determinare se i vari elementi funzionali che costituiscono il sistema di Assicurazione di Qualità siano efficaci ed adatti a realizzare la **conformità alle GMP** (e altre linee guida internazionali)
  - B) Verificare se il prodotto medicinale **corrisponda** a quanto approvato dall'autorità che rilascia le autorizzazioni (**dossier di registrazione AIFA o EMA**).

In generale i requisiti fondamentali delle GMP tendono a garantire che tutti i processi di fabbricazione siano chiaramente **definiti** e **sistematicamente riesaminati** alla luce dell'esperienza e sia possibile **dimostrare** che i medicinali fabbricati presentano **costantemente** la qualità richiesta, risultando conformi alle specifiche ad essi applicabili (CONSISTENZA DI PRODUZIONE).



Anna Laura Salvati - Roma, 17 maggio 2011

# Le ispezioni GMP

- Attivazione
- Estensione
- Revisione generale
- Prodotto specifica
- *Follow-up*
- Per reclamo o allerta rapido (anche a sorpresa)



## Le ispezioni GMP

- Al termine di ogni ispezione viene redatto un rapporto (verbale) contenente una descrizione del sito, del sistema di qualità, dei processi produttivi, delle attrezzature, del personale ecc., con l'indicazione delle **DEVIAZIONI**.
- Le deviazioni vengono distinte in
  - CRITICHE:** rischio per la salute pubblica
  - MAGGIORI:** non critiche ma che comportano la fabbricazione di medicinali non conformi (alle specifiche, alle GMP,...)
  - ALTRE:** di minore entità ma che comunque evidenziano una deviazione dall'applicazione delle norme
- L'Officina è tenuta a presentare un **piano** di risoluzione delle deviazioni entro **30 giorni** e a **risolvere** tutte le deviazioni entro **un tempo congruo**, stabilito di volta in volta.



Anna Laura Salvati - Roma, 17 maggio 2011

## Autorizzazione Officine

I rapporti ispettivi e la documentazione inviata dalle Officine per la risoluzione delle deviazioni vengono valutate dall'**AIFA** (UAO)

Al termine di questo *iter* l'AIFA rilascia un **certificato GMP** specifico per la tipologia di prodotti/processi che sono in atto nell'Officina e che sono stati oggetto di verifica ispettiva





# Biologici/Biotecnologici

La produzione di medicinali biologici e biotecnologici richiede alcune precauzioni particolari, che derivano da:

## La natura stessa dei prodotti

difficilmente caratterizzabili e standardizzabili  
tipo e natura delle impurezze difficilmente valutabili e quantificabili

## I processi di fabbricazione utilizzati per ottenerli

fermentazioni  
coltivazione di cellule  
estrazione da tessuti  
propagazione di microorganismi vivi in embrioni o animali

## I metodi analitici necessari per il loro controllo

metodi biologici con maggiore variabilità

## Le modalità di somministrazione

molto spesso somministrazione parenterale



Anna Laura Salvati - Roma, 17 maggio 2011

# Gli allegati GMP

Annex 1 (1 marzo 2009)

Manufacture of Sterile Medicinal Products

Annex 2 (in *draft* la nuova versione)

Manufacture of Biological Medicinal Products for  
Human use

Annex 14

Manufacture of Medicinal Products Derived from Human Blood or  
Plasma

Annex 13 (31 luglio 2010)

Investigational Medicinal Products



Anna Laura Salvati - Roma, 17 maggio 2011

# Problematiche GMP 1/8

## Materiali di Partenza

possono essere costituiti da

tessuti derivati da donatori umani (Dir. Dir 2004/23/CE e 2006/17/CE)

- screening sierologici accurati
- sviluppo di metodi di purificazione per l'eliminazione di virus

tessuti, organi, embrioni animali (TSE)

- provenienza certificata
- qualifica fornitori



# Problematiche GMP 2/8

## Substrati per la Produzione

possono costituire substrato per la crescita di microorganismi

Possibile contaminazione batterica e fungina

- produzione in asepsi
- sterilizzazione/filtrazione reagenti
- test di sterilità, ripetuto in più step
- test per endotossine, ripetuto in più step
- test per carica microbica, ripetuto
- test per gli agenti estranei

Possibile contaminazione da virus

- test per i virus avventizi



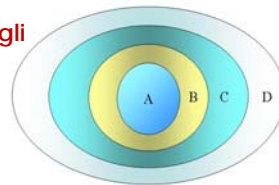
## Problematiche GMP 3/8

### Produzione in Asepsi (Annex 1)

Non sempre è possibile sterilizzare un medicinale biologico/biotecnologico (calore o filtrazione)

La produzione in asepsi richiede:

- la realizzazione di camere sterili (aree classificate), anche in QC
- locali/attrezzature/materiali spesso dedicati
- personale altamente addestrato
- monitoraggio continuo ed esteso degli ambienti e delle attrezzature



Anna Laura Salvati - Roma, 17 maggio 2011

## Problematiche GMP 4/8

### Apparecchiature di Produzione

Numerosi parametri da tenere sotto controllo

Le apparecchiature di produzione devono garantire il controllo puntuale di tutti i parametri di processo critici

- strumenti sofisticati
- programmi di manutenzione e qualifica intensi (frequenti)

Possibile contaminazione tra prodotti

- *cleaning validation* accurata e complessa
- utilizzo di materiali monouso



# Problematiche GMP 5/8

## Variabilità di Processo Produttivo

Le rese possono essere variabili

Difficoltà di rendere riproducibile il processo di produzione

- accurata convalida di processo
- individuazione dei parametri critici da tenere sotto controllo
- introduzione di numerosi *In Process Control* (IPC) su cui basare il rilascio dei prodotti
- sviluppo di saggi di QC *ad hoc*



Anna Laura Salvati - Roma, 17 maggio 2011



# Problematiche GMP 6/8

## Variabilità dei Metodi Analitici (QC)

I saggi sono biologici

I substrati per molti saggi biologici sono anch'essi costituiti da animali, cellule, microorganismi, ecc. e sono soggetti alla medesima variabilità che si osserva in produzione

- accurata convalida dei metodi
- frequente riconvalida



Non sempre sono disponibili standard di riferimento

- generazione di *In House Reference Preparations* ampiamente caratterizzate



## Problematiche GMP 7/8

### Conservazione e Trasporto

di materiali di partenza, intermedi di produzione e prodotti finiti

Organi/tessuti da donatore, MCB e WCB, ceppi batterici, semenze virali

- ➔ Abbassamento della temperatura di conservazione (+5° C, -20° C, -40° C, -80° C, -180° C)
- ➔ Duplicazione dei contenitori di stoccaggio
- ➔ Trasporto in condizioni di temperatura controllate



Anna Laura Salvati - Roma, 17 maggio 2011

## Problematiche GMP 8/8

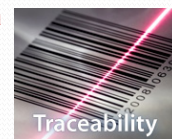
### Sperimentali

**Variabilità:** estensione del concetto descritto per i farmaci già autorizzati

**Change:** fondamentale il Controllo dei Cambiamenti per tracciare lo sviluppo del farmaco

**Tracciabilità:** In alcuni casi i prodotti possono essere paziente-specifici (Annex 13)

- ➔ Documentazione di accompagnamento  
controllo accurato e a vari livelli della corrispondenza tra materiale in ingresso e prodotto in uscita
- ➔ codifica univoca dei prodotti e degli intermedi etichettatura dettagliata e controllata



## Conclusioni 1/2

Non esiste un metodo univoco di produzione e di controllo.

E' importante però individuare le criticità, valutandone il possibile impatto sul prodotto.

Ogni Officina individua l'approccio più adatto in base alle proprie conoscenze sul prodotto e sul processo produttivo, ai mezzi di cui dispone, all'impianto di produzione, al personale...



## Conclusioni 2/2

La produzione GMP dei farmaci biologici /biotecnologici si presenta più complessa di quella utilizzata per i farmaci chimici

- Necessita di un maggior numero di **saggi in process**
- Necessita di un maggior numero di **saggi di rilascio**
- Necessita di **convalide** complesse ed esaustive
- Necessita di **ri-convalide periodiche**
- Complessivamente è molto più costosa



Anna Laura Salvati - Roma, 17 maggio 2011

**GRAZIE**  
per  
l'attenzione



IVG.it



Anna Laura Salvati - Roma, 17 maggio 2011