

Biofarmaci e Terapie Avanzate: aspetti normativi, ingegnerizzazione e validazione dei processi.

20.01.2010

areta international

**Sviluppo di farmaci biotecnologici innovativi: sperimentazione clinica e mercato**








**Maria Luisa Nolli**  
Chief Executive Officer

Biofarmaci e Terapie Avanzate: aspetti normativi, ingegnerizzazione e validazione dei processi.

20.01.2010

areta international

**Definizioni**

**BIOFARMACI – Biodrugs**

«...è una sostanza prodotta da organismi viventi o a partire da un loro prodotto. Vengono usati per prevenzione, diagnosi, o trattamento di patologie. Farmaci biologici comprendono tra gli altri anticorpi, interleukine e vaccini ...»

*US National Cancer Institute for Health*

**TERAPIE AVANZATE - Advanced therapy medicinal product**

«... si intendono qualunque dei seguenti prodotti medicinali per uso umano:

- Medicinali di Terapia Genica
- Medicinali di Terapia Cellulare Somatica
- Prodotti di ingegneria tissutale»







*REGULATION (EC) No 1394/2007 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT*

**BUONE NORME DI FABBRICAZIONE – GMP**

Defined as «That part of Quality Assurance which ensures that products are consistently produced and controlled to the quality standards appropriate to their intended use.»

Compliance with these principles and guidelines is mandatory within the European Economic Area

*Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice*

Biofarmaci e Terapie Avanzate: aspetti normativi, ingegnerizzazione e validazione dei processi.

20.01.2010

## Sviluppo di un farmaco







Phase	Pre-clinical	Clinical trials			Large scale
Development stage	R&D	Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV Market

**FASE I:** volontario sano; farmacologia clinica e tollerabilità

**FASE II:** paziente; verifica preliminare della efficacia terapeutica; studi-pilota

**FASE III:** paziente (fase allargata); valutazione confirmatoria e comparativa della efficacia e tollerabilità; confronti

**FASE IV:** fase post-registrazione

Biofarmaci e Terapie Avanzate: aspetti normativi, ingegnerizzazione e validazione dei processi.

20.01.2010

## Enti regolatori


**Istituto Superiore della Sanità**  
 ■ sperimentazione clinica fase I


**Agenzia Italiana del Farmaco**  
 ■ autorizzazione produzione  
 ■ sperimentazione clinica fase II-III  
 ■ immissione in commercio


**European Medicines Agency**  
 ■ immissione in commercio


**Food and Drug Administration**  
 ■ immissione in commercio









Biofarmaci e Terapie Avanzate: aspetti normativi, ingegnerizzazione e validazione dei processi.


20.01.2010

**Norme EU**

**DIRETTIVA 2001/83/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO (6 novembre 2001)**  
recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano

**DIRETTIVA 2003/94/CE DELLA COMMISSIONE (8 ottobre 2003)**  
che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione











Biofarmaci e Terapie Avanzate: aspetti normativi, ingegnerizzazione e validazione dei processi.

20.01.2010

**Norme, recepimento italiano**




**DECRETO LEGISLATIVO del 24 Aprile 2006, n 219**  
**Art. 50. Autorizzazione alla produzione di medicinale**

1. Nessuno può produrre sul territorio nazionale, anche a solo scopo di esportazione, un medicinale senza l'autorizzazione dell'AIFA, la quale è rilasciata previa verifica ispettiva diretta ad accertare che il richiedente dispone di personale qualificato e di mezzi tecnico industriali conformi a quanto previsto dalle lettere b) e c) del comma 2.










Biofarmaci e Terapie Avanzate: aspetti normativi, ingegnerizzazione e validazione dei processi.

20.01.2010

POLITECNICO DI MILANO





*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

Certificate No. \_ \_ \_ \_ \_

**CERTIFICATE OF GMP COMPLIANCE OF A MANUFACTURER<sup>1</sup>**  
**Part 1**

Issued following an inspection in accordance with Art. 111(5) of Directive 2001/83/EC or Art. 80(5) of Directive 2001/82/EC as amended or Art. 15 of Directive 2001/20/EC<sup>2</sup>

or

Issued under the provisions of the Mutual Recognition Agreement between the European Community and [MRA Partner].<sup>3</sup>

The competent authority of.....[Member State] confirms the following:  
 The manufacturer .....  
 Site address.....

Has been inspected under the national inspection programme in connection with manufacturing authorisation no. .... in accordance with Art. 40 of Directive 2001/83/EC/ Art. 44 of Directive 2001/82/EC/ Art. 13 of Directive 2001/20/EC<sup>2</sup> transposed in the following national legislation: D.L.vo 219/2006 art. 50<sup>4</sup>/ D.L.vo 211/2003 art. 13<sup>5</sup>.

or



Has been inspected in connection with marketing authorisation(s) listing manufacturers located outside of the European Economic Area in accordance with Art. 8(2)(3)&2(19)(3)&44(3)<sup>6</sup> of Regulation (EC) 726/2004<sup>7</sup> or Art. 11(4) of Directive 2001/83/EC/Art. 80(4) of Directive 2001/82/EC transposed in the following national legislation: D.L.vo 219/2006 art. 53<sup>8</sup>

and/or<sup>9</sup>

Is an active substance manufacturer that has been inspected in accordance with Art. 111(1) of Directive 2001/83/EC/ Art. 80(1) of Directive 2001/82/EC<sup>2</sup> transposed in the following national legislation: D.L.vo 219/2006 art. 54<sup>8</sup>

Biofarmaci e Terapie Avanzate: aspetti normativi, ingegnerizzazione e validazione dei processi.

20.01.2010


POLITECNICO DI MILANO



## Produzione GMP





- Officina farmaceutica autorizzata da AIFA
- Qualified Person
- Sistema di Qualità (in accordo alle cGMP)

Biofarmaci e Terapie Avanzate: aspetti normativi, ingegnerizzazione e validazione dei processi.

20.01.2010

**Sistema di Qualità**

**cGMP: Capitoli Generali**

- Chapter 1 Quality Management
- Chapter 2 Personnel
- Chapter 3 Premise and Equipment
- Chapter 4 Documentation
- Chapter 5 Production
- Chapter 6 Quality Control
- Chapter 7 Contract Manufacture and Analysis
- Chapter 8 Complaints and Product Recall
- Chapter 9 Self Inspection
- Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products (revision November 2008)
- Annex 2 Manufacture of Biological Medicinal Products for Human Use (under rev.)
- Annex 13: Manufacture of Investigational Medicinal Products



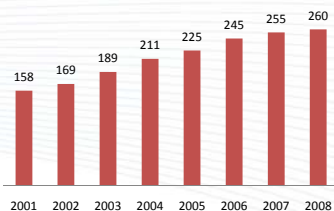





Biofarmaci e Terapie Avanzate: aspetti normativi, ingegnerizzazione e validazione dei processi.







20.01.2010

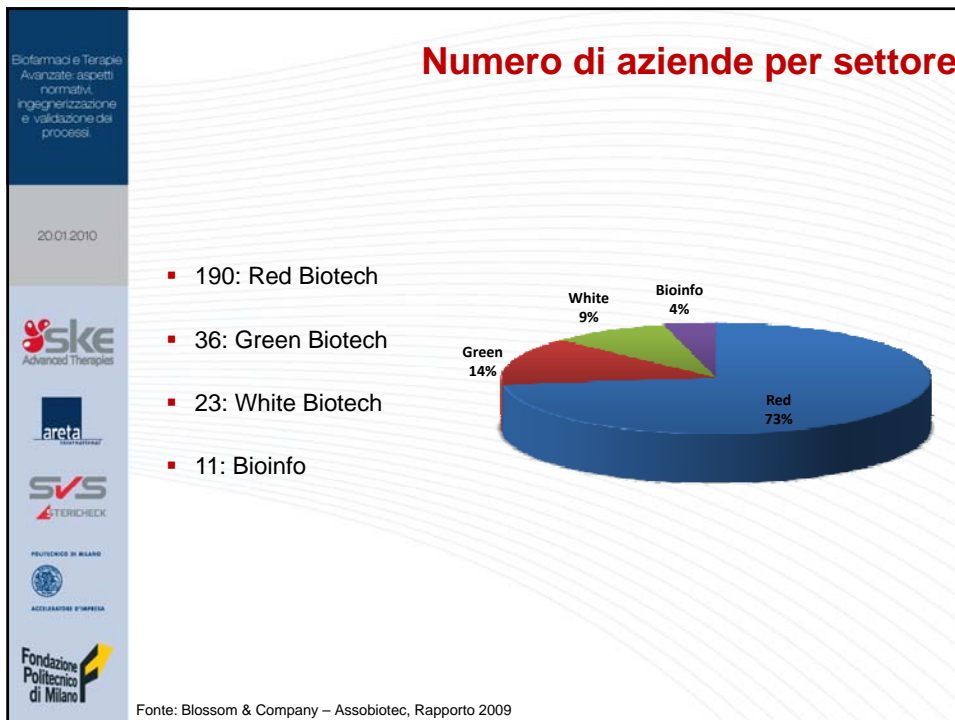
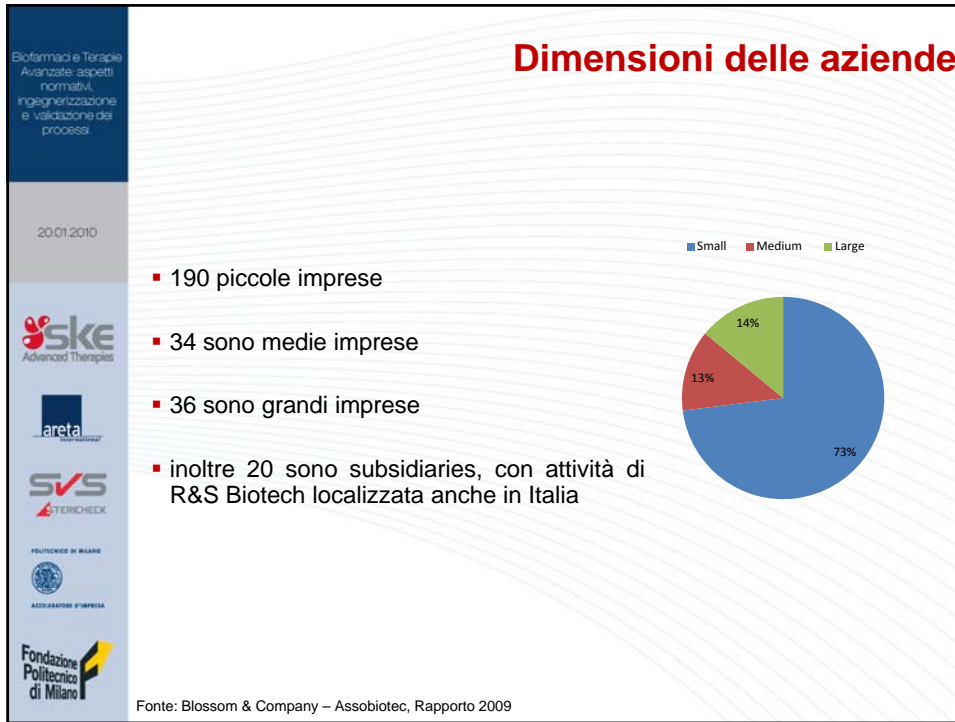
**I numeri del biotech italiano**



▪ Aziende	260
▪ Addetti	40.956
▪ Addetti R&S	8.847
▪ Fatturato	5.370 mln €
▪ Investimenti in R&S	1.500 mln €
▪ EBIT	+ 84%
▪ Debito netto	+ 30%

Fonte: Blossom & Company – Assobiotech, Rapporto 2009









Biofarmaci e Terapie Avanzate: aspetti normativi, ingegnerizzazione e validazione dei processi.

20.01.2010

**Italia: Red biotech**

▪ Aziende (2008)	190
▪ Addetti (2008)	39.000
▪ Addetti R&S (2008)	7.684
▪ Investimenti in R&S (2007)	1.300 milioni di €
▪ Fatturato (2007)	5.100 milioni di €
▪ EBIT	+78% milioni di €







Fonte: Blossom & Company – Assobiotech, Rapporto 2009

Biofarmaci e Terapie Avanzate: aspetti normativi, ingegnerizzazione e validazione dei processi.

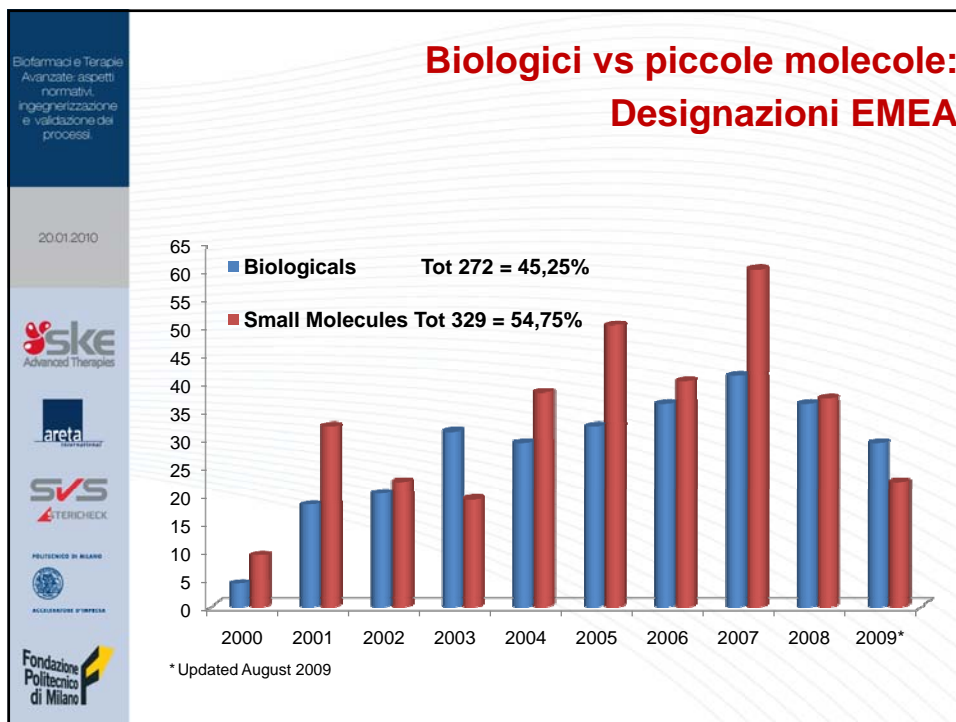
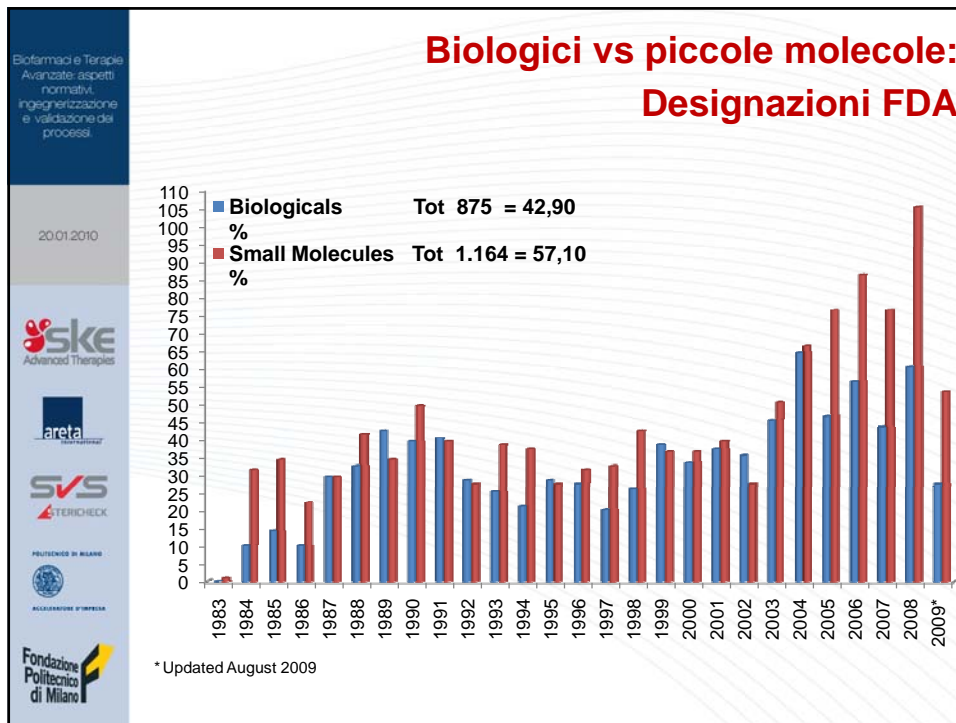
20.01.2010

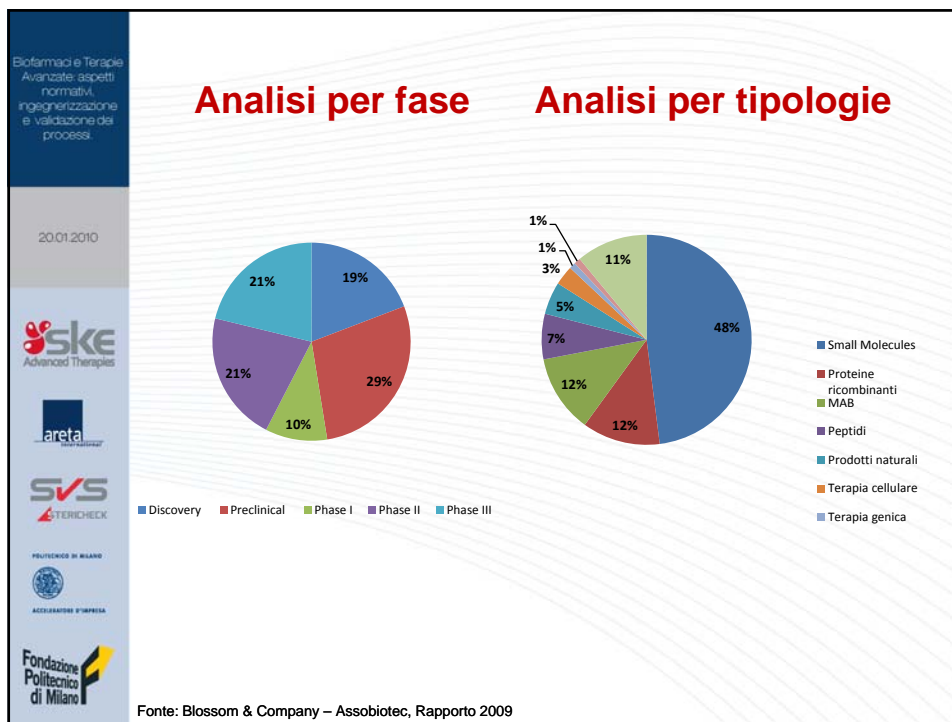
**Red biotech: Ricerca & Sviluppo**

- Sviluppo clinico: 136 prodotti
- Sviluppo preclinico: 73 prodotti e progetti
- Discovery: 49 progetti
- Degli 209 prodotti in sviluppo clinico, 40 hanno ottenuto la “orphan drug designationin

Fonte: Blossom & Company – Assobiotech, Rapporto 2009





Biofarmaci e Terapie Avanzate: aspetti normativi, ingegnerizzazione e validazione dei processi.

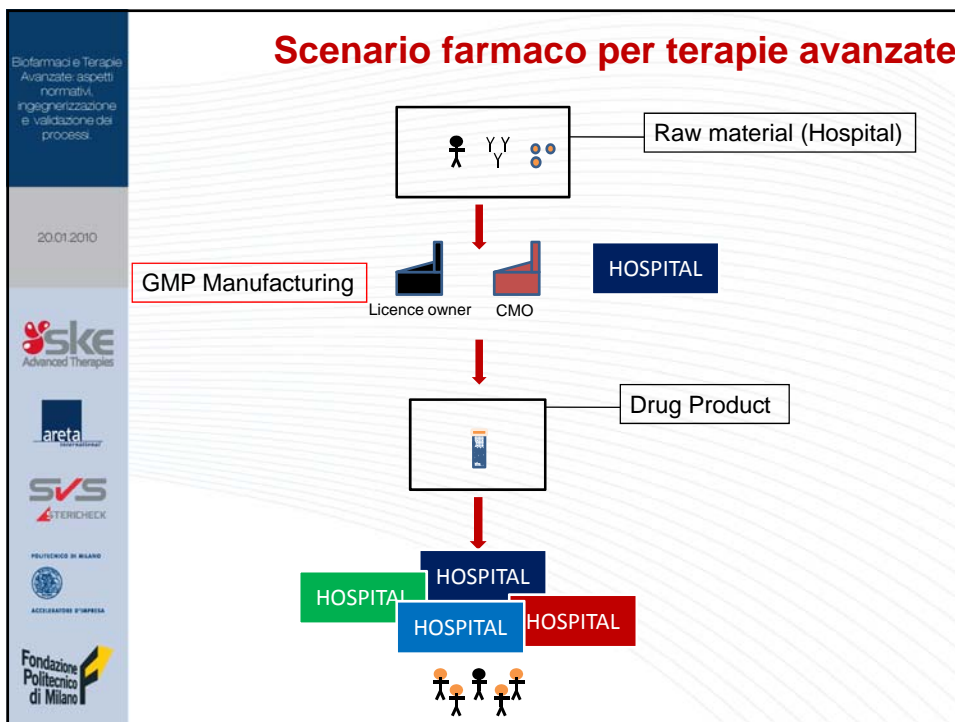
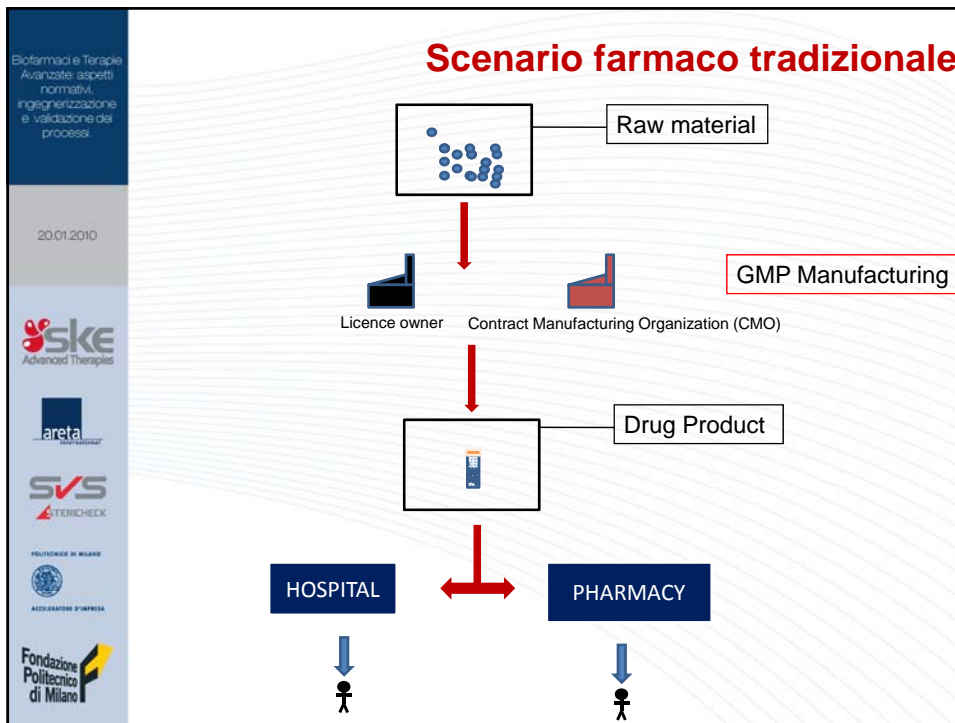
20.01.2010

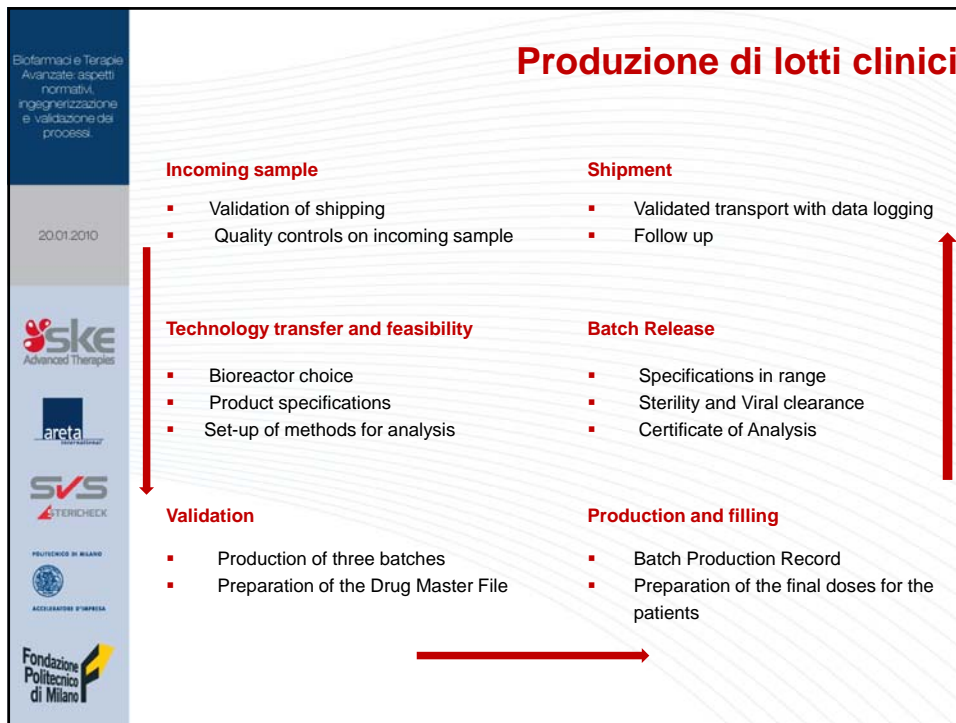
**Come la legislazione segue il mercato**

**REGOLAMENTO (CE) N. 1394/2007 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO** del 13 Novembre 2007 sui medicinali per Terapie Avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE)

**Medicinale per terapie avanzate:**


- Medicinali di terapia cellulare somatica
- Prodotti di ingegneria tessutale
- Medicinali di terapia genica





## Caso: Cellule staminali adulte per rigenerazione tissutale

Rigenerazione del tessuto osseo tramite trapianto autologo di cellule staminali mesenchimali



- Mesenchymal stem cells


*E. Lucarelli et al. Clin Orthop and Related Research, 2005*

- Il trapianto di cellule viene integrato
- Stimolazione della produzione di nuovo tessuto osseo

TCOR04: Clinical study to evaluate safety and efficacy of mesenchymal stem cells implant to treat bone defect (Donati 50686(06)-PRE21/885 del 9.10.06)

Necessità di mettere a punto un protocollo di espansione in GMP ed i test di controllo qualità

Sponsor



Istituti  
Ortopedici  
Rizzoli

Biofarmaci e Terapie Avanzate: aspetti normativi, ingegnerizzazione e validazione dei processi.

20.01.2010

## Cronologia del progetto

- **2005** Trasferimento della metodologia dalla clinica ad Areta, studio di fattibilità e sviluppo del processo in accordo alle cGMP
- **2006** Produzione di tre lotti di convalida Sottomissione della domanda all'Istituto Superiore di Sanità
- **2007** Approvazione dello studio clinico
- **2009** Produzione dei lotti clinici

Biofarmaci e Terapie Avanzate: aspetti normativi, ingegnerizzazione e validazione dei processi.

20.01.2010

## Rigenerazione del tessuto osseo tramite trapianto autologo di cellule staminali mesenchimali

Identificazione  
Sierologia  
Micoplasma  
Cariotipo

Conta cellulare  
Vitalità  
Antigeni superficie  
Sterilità  
Cariotipo  
Micoplasma  
Endotossine  
BSA residua

**INGRESSO**      **RILASCIO**

**QUALITY CONTROL**

**IN PROCESSO**

Micoplasma  
Antigeni di superficie  
Vitalità

HOSPITAL







**Convalida del trasporto**

Biofarmaci e Terapie Avanzate: aspetti normativi, ingegnerizzazione e validazione dei processi.

20.01.2010

**Considerazioni finali**

- I farmaci biologici si stanno espandendo per diventare una consistente parte dei farmaci del futuro (50% nel 2020)
- Nelle terapie avanzate perchè le promesse di oggi in sperimentazione clinica possano diventare realtà farmaceutiche è importante:
  - attivare strategie appropriate di sinergie tra pubblico e privato per assorbire i costi di sviluppo iniziali dovuti alla necessità di operare in compliance con la regolamentazione GMP già dalla fase I
  - adottare il sistema di qualità come filosofia di lavoro (ISO)
  - adottare una strategia produttiva innovativa ad hoc per il farmaco che si sta sviluppando
- Creare networking tra tutti gli attori coinvolti e dialogare così con gli organi regolatori in modo da stabilire regole condivise

Biofarmaci e Terapie Avanzate: aspetti normativi, ingegnerizzazione e validazione dei processi.

20.01.2010

**Ringraziamenti**

- **Fondazione Politecnico di Milano**
- **SVS Stericheck**
- **SKE Advanced Therapies**
- **Il Team di Areta International**
  - Marta Galgano - Quality Assurance Manager
  - Stefano Baila - Business Development Manager








Biofarmaci e Terapie Avanzate: aspetti normativi, ingegnerizzazione e validazione dei processi.

20.01.2010

 **ske**  
Advanced Therapies

 **areta**  
international

 **SVS**  
STERICHECK

 **POLITECNICO DI MILANO**  
ACCELERATORE D'IMPRESA

 **Fondazione Politecnico di Milano**

# Grazie per l'attenzione

 **areta**  
international

0296474804

[www.aretaint.com](http://www.aretaint.com)

areta@aretaint.com