

# Gli aspetti di qualità negli studi per l'autorizzazione alla fase I

*Isabella Sestili*

Dipartimento del Farmaco ISS, Roma

Pula 16 dicembre 2011



**QUALITA' DI UN IMP**

# Cos'è un IMP

- ❑ **forma farmaceutica di principio attivo o placebo**
- ❑ **utilizzato come medicinale sperimentale o controllo in una sperimentazione clinica**
- ❑ **prodotto nuovo o con autorizzazione ma usato al di fuori delle condizioni autorizzative**

(D.L.vo 211/2003)

**QUALITA'**

**vuol dire:**

**conoscere a fondo l'IMP  
sapere esattamente cosa sto  
somministrando**

**QUALITA'**  
**significa garantire**



**SICUREZZA**

**EFFICACIA**

# La normativa italiana di riferimento

- *DPR 439, 21 settembre 2001 Procedure accertamento della composizione e dell'innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione*
- *D.L.vo 211, 24 giugno 2003 Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico*
- *D.L.vo 200, 6 novembre 2007 Attuazione direttiva 2005/28/CE sui principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali*
- *D.M. 21 dicembre 2007 Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'AC*

# TIPOLOGIA DI PRODOTTI

- **Prodotti di sintesi chimica**
- **Prodotti biotecnologici**
- **Prodotti di terapia cellulare**
- **Prodotti di terapia genica**
- **Plasma-derivati**
- **Altri prodotti estrattivi**
- **Prodotti medicinali immunologici (vaccini, allergeni, sieri immuni)**
- **Prodotti a base di erbe medicinali**
- **Radiofarmaci**
- **Prodotti omeopatici**



# Le linee guida di riferimento

- ❑ CHMP/QWP/185401/2004 - Guideline On The Requirements To The Chemical And Pharmaceutical Quality Documentation Concerning Investigational Medicinal Products In Clinical Trials
- ❑ Quality of medicines Q&A

## GMP

- ❑ Eudralex - The Rules Governing Medicinal Products In The European Union - Volume 4 - EU Guidelines To Good Manufacturing Practice – Medicinal Products For Human And Veterinary Use - Annex 13 - Investigational Medicinal Products
- ❑ Q&A: Good Manufacturing Practice (GMP)



# Decreto Ministeriale

## 21 Dicembre 2007

Le informazioni ed i dati necessari a supportare la qualità dell'IMP devono essere presentati attraverso la seguente documentazione:

- Investigator's Brochure o RCP** per prodotti con un'AIC nei paesi membri
  
- Dossier del prodotto medicinale in sperimentazione (IMPD):**
  - IMPD completo
  - IMPD semplificato per prodotti noti
  - RCP per prodotti con un'AIC nell'Unione Europea
  
- Esempi di **etichette** in italiano
  
- Copia **dell'autorizzazione alla produzione** oppure certificazione della persona qualificata di uno stato membro

**DOVE VIENE PRODOTTO**

**E**

**COME VIENE PRODOTTO**

**CHMP/QWP/185401/2004**  
**Guideline On The Requirements To The**  
**Chemical And Pharmaceutical Quality**  
**Documentation Concerning Investigational**  
**Medicinal Products In Clinical Trials**

**Si applica a IMP che contengono sostanze attive chimicamente definite.**

**Ci sono informazioni relative alla fase I, fase II e fase III.**

**CHMP/QWP/185401/2004**

**Guideline On The Requirements To The Chemical And  
Pharmaceutical Quality Documentation Concerning  
Investigational Medicinal Products In Clinical Trials**

**Armonizzazione**

**della documentazione richiesta  
dai diversi Paesi Membri della  
Comunità Europea.**

## **Struttura simile al CTD**

### **Sostanza attiva**

#### **2.1.S.1 General Information**

*Nomenclature, Structure, General Properties.*

#### **2.1.S.2 Manufacture**

*Manufacturer(s), Description of Manufacturing Process and Process Controls, Control of Materials, Control of Critical Steps and Intermediates, Process Validation and/or Evaluation, Manufacturing Process Development.*

#### **2.1.S.3 Characterisation**

*Elucidation of Structure and other Characteristics, Impurities*

#### **2.1.S.4 Control of the Drug Substance**

*Specification(s), Analytical Procedures, Validation of Analytical Procedures, Batch Analyses, Justification of Specification(s).*

#### **2.1.S.5 Reference Standards or Materials**

#### **2.1.S.6 Container Closure System**

#### **2.1.S.7 Stability**

## **Prodotto Finito**

### **2.1.P.1 Description and Composition of the Investigational Medicinal Product**

### **2.1.P.2 Pharmaceutical Development**

*Manufacturing Process Development.*

### **2.1.P.3 Manufacture**

*Manufacturer(s), Batch Formula, Description of Manufacturing Process and Process Control, Controls of Critical Steps and Intermediates, Process Validation and/or Evaluation.*

### **2.1.P.4 Control of Excipients**

*Specifications, Analytical Procedures, Validation of the Analytical Procedures, Justification of Specifications Excipients of Animal or Human Origin, Novel Excipients*

### **2.1.P.5 Control of the Investigational Medicinal Product**

*Specifications, Analytical Procedures, Validation of Analytical Procedures, Batch Analyses, Characterisation of Impurities Justification of Specification(s)*

### **2.1.P.6 Reference Standards or Materials**

### **2.1.P.7 Container Closure System**

### **2.1.P.8 Stability**

## **IMPD vs CTD**

**CTD:** descrizione di un prodotto di qualità costante e di largo uso nei pazienti

**IMPD:** informazioni basate sugli aspetti di rischio correlati alla natura del prodotto, alla fase di sviluppo, al tipo di pazienti, alla natura della malattia e alla durata dello studio clinico.

# Sostanza attiva

## **Produttori**

Va fornito il nome, l'indirizzo e le responsabilità di ciascun sito di produzione coinvolto nella produzione vera e propria e nel controllo analitico (anche terzisti).

## **Descrizione del processo di produzione e dei controlli in-process**

Breve descrizione con flow chart che includa i materiali di partenza, intermedi, solventi, catalizzatori e reagenti critici. - Controlli in-process.  
– Stereochimica materiali di partenza. Nella descrizione della sintesi è importante precisare se ci sono stadi critici e perché sono ritenuti tali.



# Sostanza attiva

## Controllo dei materiali

I materiali utilizzati nella produzione insieme con un riassunto della loro qualità e delle specifiche ritenute critiche . E' importante che per i reagenti sia presente oltre all'identità almeno il titolo. Per i materiali di partenza devono essere controllate anche le impurezze.

## Sviluppo del processo di produzione

Devono essere descritte le differenze fra il processo utilizzato per la sintesi dei lotti non-clinici e quello della sintesi dei lotti clinici.

**Deve essere chiaro se i Lotti  
utilizzati nella Non- Clinica sono  
rappresentativi dei lotti che  
verranno utilizzati in  
Clinica**

**Stretto contatto fra esperti non  
clinici e di qualità**

# Specifiche

- ❖ **Titolo e identificazione**
- ❖ **Limite superiore per le impurezze definito sulla base di considerazioni di sicurezza.**
- ❖ **Solventi residui e catalizzatori**
- ❖ **Qualità microbiologica di sostanze attive utilizzate per la produzione in condizioni asettiche di prodotti finiti sterili.**

# Specifiche

**I limiti proposti devono essere supportati dal profilo delle impurezze dei lotti di sostanza attiva utilizzati negli studi non-clinici e clinici.**

## **Q&A QUALITY**

**On which basis should specifications for related impurities be set?**

**Safety consideration should be taken into account. Results between batches should be consistent (or the clinical batches should show better purity results than non-clinical and previous clinical batches).**

**Compliance with ICH requirements is not required, if proper justification is provided.**

# **Impurezze genotossiche**

## **Guideline On The Limits Of Genotoxic Impurities**

**EMA/CHMP/QWP/251344/2006**

**Threshold of toxicological concern (TTC) value of 1.5 µg/day**

## **Question & Answers on the CHMP Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities**

**(EMA/CHMP/SWP/431994/2007 Revision 3)**

## Question 6

**In case the scope should include application to clinical development, can the CHMP advise on how genotoxic impurities should be controlled during the development stage?**

**Nella linea guida sui medicinali per sperimentazione viene chiaramente detto che il contenuto di impurezze deve essere giustificato sulla base della sicurezza d'uso in volontari o pazienti e che le specifiche per le impurezze devono essere basate su dati tossicologici e di sicurezza.**

**The CHMP agrees with the use of a staged TTC concept during clinical development.**

	Duration of exposure				
	Single dose	≤ 1 months	≤ 3 months	≤ 6 months	≤ 12 months
Allowable daily intake	120 µg	60 µg	20 µg	10 µg	5 µg



**Per sostanze che hanno una monografia in Farmacopea Europea o in una delle Farmacopee nazionali degli stati della EU, o nella Farmacopea Americana o Giapponese si può far riferimento ad esse per i limiti e le procedure descritte**

# Metodi analitici

Va descritto il principio del **metodo** utilizzato (ad esempio HPLC, titolazione potenziometrica, GC con spazio di testa ecc.), non è necessario inserire i dettagli della **procedura analitica**. (Definizione di Metodo Analitico e Procedura Analitica nella Sezione 1.5 Generalità)

**Parametri di convalida e criteri di accettazione.**

# Analisi dei lotti

**Risultati analitici** dei lotti utilizzati negli studi non-clinici e di quelli che verranno utilizzati nello studio clinico oppure i risultati analitici **di lotti rappresentativi**.

Numero del lotto, grandezza del lotto, sito di produzione, data di produzione, metodi di controllo, criteri di accettazione e risultati analitici.

Processo di sintesi utilizzato per ogni lotto

# Q&A QUALITY

**Are the Certificates of Analysis needed?**

**No**, tabulated batch results are sufficient. Data for **representative batches** should be included in the batch analysis table of the IMPD. Results for batches controlled according to previous, (wider) specifications are acceptable if the results comply with the specification for the planned clinical trial. The results should cover the relevant strengths, but **the batches do not need to be the same that will be used in the clinical trial.**

# **STABILITA' sostanza attiva**

**Parametri critici per la stabilità (giustificazione)**

**Fotostabilità**

**Igroscopicità**

**Potenziati vie di degradazione (stress studies).**

# PRODOTTO FINITO

## Descrizione e composizione del prodotto

In questa sezione viene riportata la composizione qualitativa e quantitativa del prodotto medicinale.

E' raccomandabile preparare questa descrizione in forma tabulata avendo cura di indicare per gli eccipienti la loro funzione.

# PRODOTTO FINITO

## Sviluppo Farmaceutico

- descrivere brevemente lo sviluppo della formulazione e del processo di produzione;
- giustificare l'uso di eccipienti nuovi e di sovradosaggio, se utilizzati;
- dimostrare la compatibilità tra i componenti del medicinale e tra questi e il solvente o la miscela di ricostituzione, se applicabile;
- giustificare la scelta del materiale dei contenitori;
- giustificare la qualità microbiologica del medicinale;
- giustificare la scelta del processo di sterilizzazione, se applicabile.

# PRODUZIONE

- ❖ Nome e l'indirizzo e le responsabilità di tutti i produttori coinvolti in tutte le fasi di produzione e di controllo.
- ❖ Copia dell'autorizzazione alla produzione deve essere fornita per ciascun produttore compresi i laboratori con cui sono stipulati contratti per effettuare alcune analisi.
- ❖ Batch formula del lotto utilizzato per lo studio clinico.



# Produzione e GMP

## IMP senza AIC

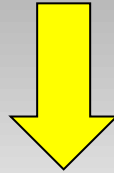
prodotto nell'**Unione Europea** o  
paesi con mutuo riconoscimento della  
produzione



**Autorizzazione alla produzione**

l'elenco dei paesi con MR è disponibile sul sito:  
<http://www.emea.europa.eu/Inspections/docs/000204en.pdf>

# IMP extra europeo



**Certificazione della persona  
qualificata di un stato membro che  
attesti che:**

**il sito di produzione opera in accordo con norme di  
buona pratica di fabbricazione (GMP) almeno  
equivalenti alle GMP europee**

**oppure**

**che ogni lotto di produzione è stato sottoposto a tutte  
le analisi necessarie per confermarne la qualità**

**Autorizzazione all'importazione**

# **DESCRIZIONE DEL PROCESSO DI PRODUZIONE**

## **Flow chart e breve descrizione**

### **Processi non-standard e prodotti sterili (CPMP/QWP/2054/03)**

- descrizione più dettagliata
- controllo degli step critici

# **CONVALIDA DEL PROCESSO**

## **Dati non richiesti**

**ad eccezione di processi di produzione non-  
standard**

**processi di sterilizzazione non-standard non  
descritti in Farmacopea Europea o statunitense  
o giapponese**

# **Specifiche - Metodi analitici**

## **Analisi dei lotti**

**Valgono le stesse considerazioni già  
fatte per la sostanza attiva**

# STABILITA'

**Shelf-life dell'IMP definito sulla base sui dati disponibili e del profilo di stabilità della sostanza attiva.**

**La shelf life può essere estrapolata, a patto che gli studi di stabilità siano condotti in parallelo con lo studio clinico e per tutta la sua durata. L'estensione proposta deve essere chiaramente definita.**

**Bracketing e matrixing possono essere accettati.**

**Devono essere presentati gli studi di stabilità in-use per preparazioni multidose.**

# **Informazioni specifiche per gli studi di fase I**

**Gli studi di stabilità in condizioni accelerate e long-term devono essere iniziati prima dell'inizio dello studio clinico.**

**Sono accettati anche dati di stabilità con lotti di sviluppo.**

**DATI DI STABILITA' dei lotti utilizzati nello studio clinico POTREBBERO NON ESSERE PRESENTI NELL'IMPD.**

**La validita' in questo caso viene valutata sulla base della stabilita' della sostanza attiva e su dati di sviluppo.**

**La shelf life assegnata deve comunque essere giustificata e le specifiche devono comunque essere fissate.**



# Q&A QUALITY

**Which information should be included in the file in order to make shelf life extensions without notification of a substantial amendment?**

**The criteria should be given.**

**The information should include extension protocol limiting the maximum time period for extrapolation.**

**In the case of any significant negative trend, the sponsor should commit to notify any shelf life extension as a substantial amendment**

**ICH Topic S9  
Nonclinical Evaluation For Anticancer  
Pharmaceuticals  
(EMA/CHMP/ICH/646107/2008)**

**Impurezze superiori limiti ICH**

**Giustificazione che prende in considerazione:**

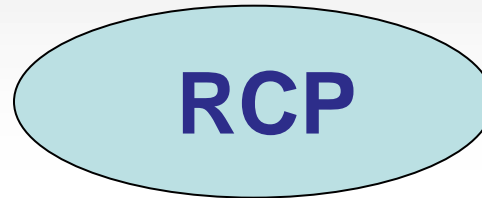
- ❖ **Malattia da trattare**
- ❖ **Tipo di pazienti**
- ❖ **Natura della sostanza attiva**
- ❖ **Durata del trattamento**
- ❖ **Impatto della riduzione delle impurezze sul processo di produzione.**

# IMPD SEMPLIFICATO

**Un IMPD semplificato può essere utilizzato qualora le relative informazioni sull'IMP siano state valutate in precedenza quale parte di una AIC in un qualsiasi stato membro dell'Unione Europea oppure in una precedente richiesta di autorizzazione all'Autorità competente destinataria della domanda.**

# Dati di qualità da presentare

IMP con AIC in uno stato membro UE



Forma farmaceutica o dosaggio diversi  
da

quelli previsti nell'AIC



Dati sul prodotto medicinale

# Placebo

**Informazioni ridotte e solo sul prodotto finito**

**Importanti:**

**Sviluppo farmaceutico** (come viene mascherato  
differente sapore, aspetto e odore rispetto al  
medicinale)

**Specifiche** (almeno un test per differenziare  
placebo da medicinale)

## **Annex 13 - Dati in etichetta**

- a) Numero di telefono sponsor per emergenze**
- b) Forma farmaceutica, dosaggio, via di somministrazione, numero di unità posologiche.**
- c) Numero di lotto**
- d) Numero per identificare il trial**
- e) Numero di identificazione del soggetto**
- f) Il nome dell'investigator**
- g) Le istruzioni d'uso**
- h) “Solo per uso clinico”**
- i) Le condizioni di conservazione**
- j) Periodo di utilizzo**
- k) “Tenere lontano dalla portata dei bambini”**

**Grazie!**