



Ispezioni AIFA GMP a siti di produzione di medicinali per terapie avanzate

Raffaella Sardelli

08 giugno 2020

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

* ***Raffaella Sardelli**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

Aspetti regolatori sulla produzione ATMP

- La definizione dei farmaci per terapie avanzate (ATMP) è regolata dal Regolamento della Commissione Europea N° 1394/2007, recante la modifica della Direttiva 2001/83/EC e del Regolamento (EC) n. 726/2004
- Lo scopo del Regolamento N° 1394/2007 è quello di elaborare norme su misura e armonizzate per i prodotti medicinali per terapie avanzate che vengono immessi nel mercato negli Stati Membri

Medicinali per terapie avanzate

Regolamento EU 1394/2007 *lex specialis*

- **Medicinali per terapia genica**

contengono geni che portano ad un effetto terapeutico, profilattico o diagnostico. Funzionano attraverso l'inserimento di DNA "ricombinante" nel corpo, di solito per il trattamento di una varietà di malattie, tra cui malattie genetiche, cancro o malattie a lunga prognosi. Un gene ricombinante è un tratto di DNA che viene creato in laboratorio, riunendo DNA da fonti diverse

- **Medicinali di terapia cellulare somatica**

contengono cellule o tessuti che sono state manipolate per cambiare le loro caratteristiche biologiche o cellule o tessuti non destinati ad essere utilizzati per le stesse funzioni essenziali originali. Possono essere utilizzati per curare, diagnosticare o prevenire le malattie

Medicinali per terapie avanzate

Regolamento EU 1394/2007 *lex specialis*

- **Prodotti di ingegneria tissutale**
contengono cellule o tessuti che sono stati modificati in modo da poter essere utilizzati per riparare, rigenerare o sostituire tessuti umani
- **Prodotti combinati medical device + ATMP**
contengono uno o più dispositivi medici come parte integrante del medicinale. Un esempio sono le cellule fatte crescere su matrici biodegradabili o supporti sintetici.

Requisiti GMP

Prodotti Medicinali per Terapie Avanzate

Eudralex Part IV

Una linea guida specifica è stata emessa nel maggio 2018 per tenere in considerazione la natura complessa degli ATMP nei termini di:

- Innovazione scientifica (rapidi cambiamenti tecnologici)
- Eterogeneità degli ATMP (terapia genica, terapia cellulare, ingegneria tissutale)
- Complessità del processo produttivo

EudraLex
The Rules Governing Medicinal Products in the European Union
Volume 4
Good Manufacturing Practice

Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products

Document History	
Adoption by the European Commission	22 November 2017
Date for coming into operation	ATMP manufacturers should comply with these Guidelines no later than 22 May 2018.

Medicinali per terapia genica

Possono contenere:

- vettori virali
- vettori non virali
- virus oncolitici ricombinanti
- vettori batterici/batteri geneticamente modificati
- cellule umane geneticamente modificate

Le terapie avanzate sono strumenti di cura innovativi, offrono nuove opportunità per il trattamento di malattie gravi e per le quali i trattamenti convenzionali si sono dimostrati inadeguati.

Queste terapie essendo mirate, offrono diversi vantaggi per il paziente, come la possibilità di personalizzare la cura e la minore comparsa di effetti collaterali dati dalla maggiore selettività della molecola all'interno dell'organismo.

I medicinali per terapia genica sono frequentemente utilizzati per la cura delle malattie rare

Produzione di un vettore virale per terapia genica

- Costruzione del vettore
- Transfezione nelle cellule produttrici
- Coltura delle cellule produttrici: amplificazione e rilascio del vettore nel terreno di coltura
- Raccolta del vettore dalla coltura
- Purificazione
- Formulazione
- Ripartizione in sacche/cryovial
- Controllo Qualità
- Rilascio lotto
- Stoccaggio

Produzione di un medicinale per terapia genica

- Purificazione delle cellule umane da trasdurre
- Stimolazione
- Trasduzione con il vettore
- Concentrazione delle cellule e lavaggi
- Formulazione
- Ripartizione in sacche/siringhe/cryovial
- Controllo Qualità
- Rilascio lotto
- Stoccaggio

Medicinali per terapia cellulare

Contengono cellule somatiche umane autologhe o allogeniche

Possono anche essere ottenuti da cellule staminali:

- ✓ adulte (mesenchimali, ematopoietiche, progenitori tessuto-specifici)
- ✓ pluripotenti (embrionali umane o indotte)

Produzione di un medicinale per terapia cellulare

- Donazione: cellule (*starting material*)
- Isolamento, coltura, espansione, raccolta cellule rilevanti
- Purificazione cellule rilevanti
- Ottenimento cellule rilevanti
- Formulazione
- Ripartizione in sacche
- Confezionamento
- Controllo Qualità
- Rilascio lotto

Il ruolo dell'ufficio GMPMED nelle Terapie Avanzate

- ✓ Ispezioni delle officine di produzione di farmaci per terapie avanzate in accordo con le GMP (Part IV)
- ✓ Autorizzazioni alla produzione di officine ATMP per uso non ripetitivo (D.M. 16 gennaio 2015)
- ✓ Valutazione istanze di modifiche essenziali/non essenziali
- ✓ Partecipazione a gruppi di lavoro EMA, PIC/S per l'elaborazione di linee guida ad uso comunitario (GMP Part IV, Position Paper, FAQ ecc)

Attività Ufficio GMPMED

- Autorizzare le officine entro le tempistiche di legge
- Formare ispettori con competenze specifiche nel settore ATMP armonizzando l'approccio ispettivo
- Interagire con altri uffici AIFA (Sperimentazione Clinica, Assessment Europeo, Farmacovigilanza) per incrementare le competenze e condividere le aspettative regolatorie
- Organizzare/Partecipare a riunioni tecniche con tutti gli stakeholders per condividere le aspettative regolatorie



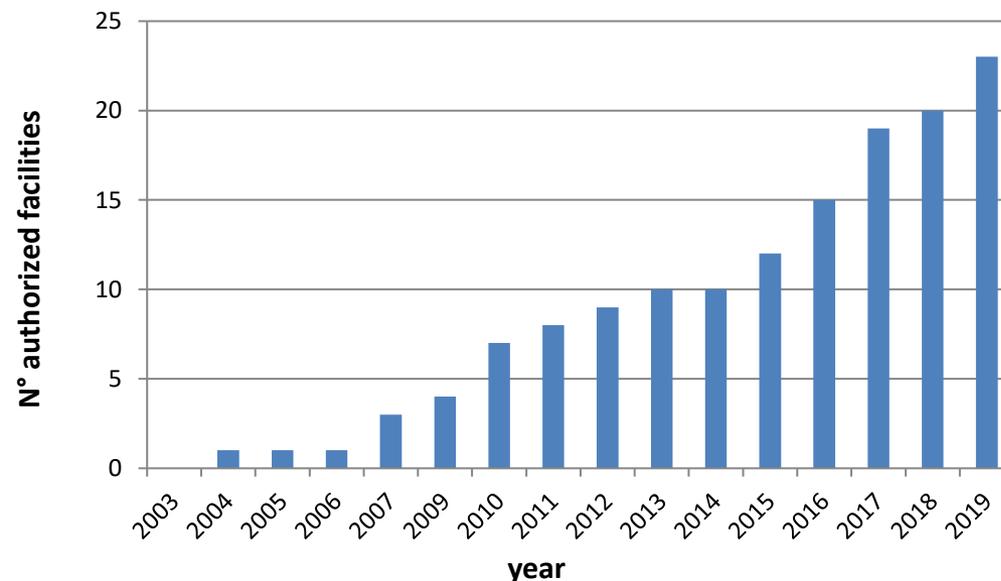
ATMP Attività ispettiva

- Verifica dell'osservanza dei requisiti GMP per le officine ubicate sul territorio nazionale
- Partecipazione alla stesura della Linea Guida GMP Parte IV
- 23 siti di produzione di ATMP sono attualmente autorizzati in Italia:
 - 16 ⇨ Ospedali/Accademia
 - 7 ⇨ PMI
 - 3 ⇨ Produzioni ATMP commerciali
 - 20 ⇨ Produzioni di ATMP per sperimentazione clinica
 - 5 ⇨ Produzione secondo "Uso non ripetitivo"
 - 16 ⇨ Prodotti per terapia cellulare
 - 8 ⇨ Prodotti per terapia genica
 - 3 ⇨ Prodotti per ingegneria tissutale

Ispezioni GMP a siti di produzione di ATMP

Trend ispezioni GMP effettuate su siti di produzione ATMP nel periodo 2005-2019:

- 83 ispezioni GMP eseguite
- Un totale di 23 siti ATMP autorizzati (4 nuovi siti nel 2019)



Siti di produzione ATMP in Italia

	ATMP sito di produzione	Prodotto	Struttura produttiva
1	ARETA INTERNATIONAL SRL (ANEMOCYTE)	Terapia cellulare – Terapia genica	PMI
2	AZIENDA OSPEDALIERA S. GERARDO DI MONZA- LABORATORIO PER LA TERAPIA CELLULARE E GENICA STEFANO VERRI	Terapia cellulare – Terapia genica	Ospedale/Università
3	AZ. OSPEDALIERA GIOVANNI XXIII - LABORATORIO TERAPIA CELLULARE E GENICA	Terapia cellulare	Ospedale/Università
4	ISTITUTO ORTOPEDICI RIZZOLI - BANCA DEL TESSUTO MUSCOLOSCHIELETTRICO E DELLE CELLULE	Terapia cellulare - Ingegneria Tissutale (combinato)	Ospedale/Università
5	ISTITUTO NEUROLOGICO CARLO BESTA - UNITA' PRODUTTIVE PER TERAPIE CELLULARI (UPTC)	Terapia cellulare	Ospedale/Università
6	AZIENDA OSPEDALIERA S. MARIA DI TERNI	Terapia cellulare	Ospedale/Università
7	UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MODENA E REGGIO EMILIA ORA HOLOSTEM TERAPIE AVANZATE	Terapia genica - Ingegneria tissutale (non combinato)	PMI
8	ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' - OFFICINA FABIOCELL	Terapia cellulare	Ospedale/Università
9	ISTITUTO SCIENTIFICO ROMAGNOLO PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI (I.R.S.T.) SRL (TERAPIA CELLULARE)	Terapia cellulare	Ospedale/Università
10	FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA - OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO - CELL FACTORY FRANCO CALORI	Terapia cellulare	Ospedale/Università
11	MOLMED SPA	Terapia genica - Terapia cellulare	PMI
12	FONDAZIONE BANCA DEGLI OCCHI DEL VENETO	Ingegneria tissutale	Ospedale/Università
13	FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO SAN MATTEO (CELL FACTORY)	Terapia cellulare	Ospedale/Università
14	OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU'	Terapia cellulare – Terapia genica	Ospedale/Università
15	CELL FACTORY MEYER - AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA MEYER	Terapia cellulare	Ospedale/Università
16	MOLMED S.P.A.	Terapia genica	PMI
17	AZIENDA OSPEDALIERA CITTA DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA DI TORINO (CELL FACTORY)	Terapia cellulare	Ospedale/Università
18	AZIENDA ULSS N. 8 BERICA	Terapia cellulare	Ospedale/Università
19	IRCCS CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA	Terapia cellulare	Ospedale/Università
20	REITHERA SRL	Terapia genica	PMI
21	ADVENT SRL	Terapia genica	PMI
22	UNIVERSITA'' DEGLI STUDI DI TORINO - CELL FACTORY TORINO	Terapia cellulare	Ospedale/Università
23	RIGENERAND S.R.L.	Terapia genica	PMI

Highlights

Raw Materials

- ✓ compliance con Ph.Eur. 5.2.12 general chapter on *raw materials of biological origin for the production of cell based and gene therapy medicinal products*
- ✓ grado farmaceutico
- ✓ se disponibile solo *research grade*: valutazione del rischio
- ✓ definizione delle specifiche
- ✓ Raw material di origine biologica (viral and microbial safety): valutazione del rischio di contaminazione nella supply chain

Starting materials

- ✓ blood establishments e tissue establishments autorizzati e supervisionati in accordo a Directive 2002/98/EC or Directive 2004/23/EC
- ✓ Agreement tra ATMP manufacturer e blood/tissue establishment

Esempi di raw materials

DMEM

Foetal Bovine Serum (FBS)

Bovine Phoetal Albumin (BSA)

Collagenase

Trypsin

DMSO (Dimethyl sulfoxide)

PBS (Phosphate Buffer Solution)

Cytokines

Growth factors

Antibiotics

Sterile Water for Injections...

Esempi di starting materials

Midollo osseo

Sangue periferico

Biopsia

Deviazioni ricorrenti

- Processo di simulazione in asepsi (media fill)
 - ✓ il MF non mima la partenza del processo produttivo e non è rappresentativo dei differenti step di processo effettuati;
 - ✓ vengono riempite un numero di sacche di prodotto finale non rappresentative rispetto alla convalida del processo di produzione
 - ✓ il MF della ripartizione dei reagenti non risulta completamente aderente alle normali attività produttive manuali relativamente al riempimento delle vials poiché non viene simulata la chiusura delle stesse ma viene prelevato da ogni vial il terreno che viene poi riunito in un unico contenitore finale
 - ✓ gli *holding time* relativi all'esposizione del prodotto durante il processo di ripartizione non sono stati oggetto di valutazione
 - ✓ il MF non sfida gli interventi critici del processo

Deviazioni ricorrenti

- Monitoraggio ambientale
 - ✓ punti di campionamento non rappresentativi della criticità delle attività svolte
 - ✓ pass-box mai monitorati
 - ✓ limiti di allerta non definiti
 - ✓ gli operatori che eseguono alcune attività in classe B non eseguono il monitoraggio dei guanti al termine delle attività lavorative
 - ✓ non viene eseguito in classe B il monitoraggio ambientale in operation con piastre da sedimentazione e con piastre da contatto
 - ✓ non è disponibile un risk assessment a supporto della scelta di non eseguire monitoraggi particellari e microbiologici quando i locali di lavorazioni non sono in uso per lunghi periodi di tempo

Deviazioni ricorrenti

- Raw material

- ✓ i terreni di coltura delle cellule vengono addizionati con antibiotici (penicillina e streptomina) senza che sia disponibile un rationale a giustificazione e senza che tale aggiunta sia descritta nell'IMPD
- ✓ nella preparazione delle aliquote di citochine per il lotto di convalida del prodotto finito, la scadenza assegnata alle aliquote è diversa da quella assegnata nello studio di stabilità
- ✓ raw materials usati nel processo produttivo non di grado farmaceutico e non sottoposti a controlli analitici di accettazione
- ✓ è previsto l'utilizzo di antibiotici (penicillina, streptomina e gentamicina) per il trattamento iniziale del prelievo bioptico del paziente:
 - il rischio dell'impiego dell'antibiotico betalattamico non è stato valutato in considerazione del fatto che le attività produttive avvengono in locali non dedicati;
 - la penicillina e la streptomina utilizzate non sono di uso farmaceutico;
 - non è stato previsto di eseguire la ricerca di eventuali residui di antibiotico nel prodotto finito.

Deviazioni ricorrenti

- Starting material
 - ✓ non è presente un risk assessment per valutare il rischio biologico e la sicurezza virale in relazione all'utilizzo di diverse materie prime di origine biologica
 - ✓ nel caso della gestione di materiale infetto non sono previste specifiche procedure di cleaning/sanitizzazione

Deviazioni ricorrenti

- Test di sterilità
 - ✓ il test di *growth promotion* e il test di *suitability* non sono effettuati includendo tutti i microorganismi elencati nella Ph.Eur.
 - ✓ il protocollo di validazione del controllo microbiologico non specifica il volume del prodotto da inoculare in base al volume della sacca di partenza
 - ✓ il test di sterilità eseguito presso un terzista, mediante il metodo della semina diretta, non è conforme alla corrispondente monografia della Ph.Eur. in quanto prevede di inoculare per ciascuna tipologia di terreno solamente la metà anziché l'intero contenuto della vial

Deviazioni ricorrenti

- **Qualifiche e gestione delle attrezzature e delle aree classificate**
 - ✓ le cappe in classe B vengono spente dopo l'uso e restano chiuse con pannello di protezione, per periodi anche maggiori di 1 mese; non è disponibile uno studio di verifica del ripristino della classe A della cappa dopo accensione e prima della pulizia
 - ✓ bagnetti termostatici in classe B riempiti con acqua non sterile
 - ✓ acqua sterile all'interno degli incubatori non viene mai monitorata, frequenza di sostituzione non supportata da dati microbiologici
 - ✓ dopo lo shut-down dell'HVAC, le aree classificate vengono autorizzate per la produzione solamente a seguito di attività di pulizia
- **Tracciabilità donatore/ricevente**
 - ✓ nei documenti della Struttura Ospedaliera che riportano le analisi sul sangue donato (emocromo e sierologia) non è indicato il codice del donatore, che invece è presente su un altro documento di accompagnamento della sacca donata non archiviato nel BR; pertanto, poiché le informazioni sopra dette sono riportate su due documenti diversi, non è assicurata la tracciabilità della materia prima correlata al lotto del prodotto finito

Deviazioni ricorrenti

- Flusso dei materiali
 - ✓ non è presente un *risk assesment* per la gestione dei materiali in entrata nell'officina, con particolare riferimento alla definizione dei test da eseguire per la loro approvazione in aggiunta al controllo documentale o a giustificazione della frequenza dei test di fertilità e sterilità dei terreni in entrata
 - ✓ le sacche di aferesi sono introdotte in grado A/B senza alcun step di sanitizzazione

Deviazioni ricorrenti

- Documentazione

- ✓ nel batch record non è registrato:
 - orario di inizio/fine di attività critiche di produzione
 - monitoraggi ambientali
 - se l'inoculo del flacone per BacT/ALERT sia eseguito al momento del prelievo o se effettuato successivamente con conservazione del campione in CQ
 - volume di terreno da aggiungere al fine di reintegrare il volume ottimale di coltura (parzialmente evaporato durante l'incubazione)
 - attività di produzione e di controllo qualità non in *compliance* con IMPD
- ✓ attività di pulizia e manutenzione non registrate adeguatamente in log book

Gruppo di lavoro EMA/AIFA - Vettori Virali

- Forte crescita nella produzione di ATMP con aumento della domanda produttiva di vettori virali
- EMA nel 2019 ha condotto un sondaggio tra gli MS per comprendere se i produttori di vettori virali (*as API or starting materials*) fossero oggetto di ispezioni GMP
- MS non armonizzati:
 - a) ispezioni GMP con frequenza determinata con rilascio certificati GMP e MIA
 - b) ispezioni in accordo ai "principi" delle GMP
 - c) ispezioni non eseguite

IWG ha deciso di richiede alle *Companies* di essere ispezionate su base volontaria, in attesa di modifiche normative

Produzione Automatizzata di ATMP: criticità

Produzione di ATMP mediante apparecchiature automatizzate e completamente chiuse che consentono di eseguire la produzione in asepsi (#17.2 Part IV)

- Qualifica e manutenzione equipment: verifica delle strategie di qualifica e convalida di queste nuove macchine in particolare per l'impatto sulla sterilità del medicinale e di conseguenza sul profilo di sicurezza ed efficacia *"...identify the steps critical for the quality, safety and efficacy of the product..."*
- *Aseptic processing*: validazione delle attività di cleaning, sterilizzazione, multiple-use dei materiali che sono a contatto con il prodotto, check adeguato dell'integrità dell'equipment, p.es pressure-hold test or leak testing, etc..

Introduzione di queste apparecchiature richiederà un impegno molto importante per il futuro sia per le aziende di produzione che per gli organi di vigilanza come AIFA

ATMP Conclusioni I

Maggiori rischi in una produzione ATMP

- contaminazione microbiologica (batteri, funghi, virus, TSE)
- cross contamination tra diversi prodotti
- cross contamination tra diversi lotti dello stesso prodotto
- tracciabilità donatore/ricevente
- materiali di partenza e reagenti di “grado farmaceutico” o “GMP” like
- OOS e somministrazione del prodotto al paziente
- utilizzo di antibiotici che devono essere rimossi durante il processo produttivo a meno che non siano previsti dalla MA o dal clinical trial authorization; no interferenze con i test di sterilità

ATMP Conclusioni II

- rappresentano una nuova classe di farmaci biologici nell'ambito della medicina "personalizzata" e di "precisione". Punti critici: qualità, sicurezza, efficacia e positivo rischio/beneficio
- medicinali complessi promettenti per la cura di malattie gravi e di malattie croniche, nonché per la riparazione di tessuti danneggiati, richiedono flessibilità al fine di incontrare le necessità dei pazienti
- procedura di autorizzazione centralizzata obbligatoria (commercio) e valutazione da parte dell'Autorità Competente per le sperimentazioni cliniche
- approccio al trattamento personalizzato pone l'obiettivo di prescrivere i farmaci più adatti e gestire le patologie in modo ottimale
- farmaci intesi come innovazione terapeutica che permette di offrire una risposta mirata ai bisogni dei pazienti.

Grazie

CONTATTI

Raffaella Sardelli

t: +390659784017

e: r.sardelli@aifa.gov.it

w: www.aifa.gov.it

w w w . a i f a . g o v . i t

