Domenico Chiericozzi - giornalista

Le regole che governano R&D e produzione stanno cambiando radicalmente.
Con il contributo degli esperti AFI, abbiamo analizzato le differenze tra Buone Pratiche cliniche, di produzione e di laboratorio.
Al centro del dibattito: responsabilità, affidabilità dei processi e integrazione delle nuove tecnologie



La qualità Pharma nelle GCP, GLP e GMP

Negli anni ’90, da quando la Food and Drug Administration ha iniziato ad adottare il concetto di Quality by Design, sono cambiate le regole di ricerca, riconoscimento, definizione, mantenimento e miglioramento della qualità farmaceutica. Accolto con favore da EMA, il concetto di QbD oggi guida le scelte della maggior parte delle imprese farmaceutiche per garantire efficacia e sicurezza dei medicinali con un approccio sistematico fondato sulla comprensione del processo e del prodotto sulla base di principi scientifici e del Quality Risk Management (QRM).

Capire le differenze

«Le norme di qualità applicabili alla produzione farmaceutica sono le GMP e sono le più note - spiega **Giovanni Boccardi** di AFI - Talvolta gli esperti tendono ad assolutizzare queste norme, adattate proprio alle problematiche della produzione e del controllo. Intorno al mondo Pharma, tuttavia, ci sono altre situazioni. Come visto nella Sessione del Simposio AFI 2024, dedicata ai Sistemi di Qualità Speciali, abbiamo tutto il settore relativo all’importazione, alla distribuzione di API e medicinali, e quello dei gas medicinali, che hanno norme di qualità simili. Tuttavia, bisogna capirne la differenza e comprendere come le norme di qualità vadano adattate. Le Good Laboratory Practices servono a garantire la qualità del contenuto scientifico degli studi di tossicologia in modo che il dossier possa dare in modo obiettivo le evidenze necessarie per la valutazione della sicurezza. Le Good Manufacturing Practices devono garantire la qualità della produzione di ogni lotto di API e medicinali finiti. Le Good Clinical Practices devono garantire la sicurezza dei pazienti e la qualità degli studi clinici che dovranno essere valutati per la decisione finale di autorizzazione del medicinale». Le GMP che si riferiscono alle terapie avanzate devono tenere conto della specificità di questi prodotti e dei loro processi produttivi, molto diversi da quelli tradizionali. «Le specificità vanno comprese - aggiunge Boccardi - al-





***Alessandro Regola**, AFI*



***Giovanni Boccardi**, AFI*



***Luciano Gambini**, AFI*

trimenti può verificarsi una difficile comunicazione tra gli esperti dei vari settori. Non dimentichiamo che il titolare dell'AIC è responsabile di tutta la filiera. Il confronto tra i sistemi GCP, GLP e GMP è importante, anche se talvolta si tende a confonderli. Per fare un esempio: le GLP garantiscono la qualità di un determinato studio scientifico e le proprietà di un principio attivo. Non è la stessa cosa garantire la qualità in una produzione costante nel tempo, che può durare anni e anni, rispetto a quella realizzata in un tempo limitato». Le norme, peraltro, sono nate in tempi diversi. «Ciò che è importante comprendere è la differenza nello scopo. Il Quality Assurance, ad esempio, ha ruoli differenti nelle tre normative, e ciò va specificato perché altrimenti si tende ad applicare le GMP in maniera indistinta».

Le sfide del futuro

Nei prossimi anni le iniziative di EMA e FDA guideranno le aziende nel cambiamento legato all'utilizzo delle nuove tecnologie. «Il vecchio approccio della contrapposizione tra qualità e produzione è superato quasi ovunque - argomenta **Alessandro Regola**, vicepresidente AFI - La qualità non è un costo ma è una risorsa, e mi riferisco a tutte le tipologie di produzione, dal farmaco tradizionale, al principio attivo, al gas medicinale e alle terapie innovative». La qualità è fondamentale perché il medicinale arrivi regolarmente in commercio, sia disponibile al paziente e sia in linea con ciò che chiedono gli enti regolatori. «Per chi si occupa di sistemi di qualità - aggiunge Regola - le sfide più significative nei prossimi due-tre anni sono l'innovazione tecnologica, *in primis* l'intelligenza artificiale e la situazione geopolitica mondiale. L'AI offre grandi opportunità, ma ci sono anche dei rischi, ad esempio di tipo regolatorio. Questa tecnologia, in un'industria altamente regolamentata come quella farmaceutica, trasformerà radicalmente la pratica della medicina, ma deve essere necessariamente sottoposta a tutte le verifiche e controlli di affidabilità previsti dalle GMP». Per quanto riguarda la geopolitica, la situazione mondiale si complica sempre di più. «Aumenta l'incertezza – spiega Regola - in un settore come il nostro che si è molto globalizzato, con catene di fornitura complesse. Problemi in questo senso li abbiamo già avuti a causa della pandemia: l'industria farmaceutica deve ripensare i modelli mettendo in sicurezza le proprie catene di fornitura». «Nel Pharma, l'AI nella componente *discovery* è importantissima - sottolinea Giovanni Boccardi - Basti pensare come il Premio Nobel per la Chimica 2024 sia stato assegnato al biochimico David Baker che ha eseguito una progettazione computazionale di proteine tramite un sistema che utilizza un algoritmo di intelligenza artificiale. Vanno tuttavia rilevati due aspetti. *In primis*, non è l'AI ad aver vinto il Nobel, ma sono stati bravi i chimici ad usare bene questo strumento. In secondo luogo, parlando di qualità, l'AI non può essere una *black box*: deve sempre esserci una trasparenza per capire come opera, altrimenti non è possibile garantire la qualità. Il ben noto concetto di Data Integrity deve essere applicato anche nell'implementazione dell'AI». In tal senso, quindi, la collaborazione tra industria e autorità, come FDA, evidenzia l'obiettivo comune di sviluppare e implementare tecnologie di AI che soddisfino i più alti standard.

Le specificità negli ATMP



***Monica Gunetti**, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù*

«Nei farmaci per terapie avanzate il cui principio attivo è costituito da cellule, la qualità, la sicurezza, l'efficacia e il rispetto delle GMP devono essere garantiti indipendentemente dal fatto che siano prodotti nell'ambito di una sperimentazione clinica o in un contesto industriale», premette **Monica Gunetti**, Responsabile dell'Officina farmaceutica dell'IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù dedicata alla generazione di prodotti di terapia cellulare e genica configurabili nell'ambito delle terapie avanzate. Tuttavia, secondo le linee guida GMP delle ATMPs (*Eudralex Vol. 4 Part IV Guidelines GMP per ATMsP*), è necessario riconoscere un certo livello di flessibilità, soprattutto in ambito di sperimentazione clinica. «A tal fine - aggiunge Gunetti - il produttore di ATMPs, unico e reale detentore del *know-how* scientifico, produttivo e analitico del processo, deve implementare, utilizzando un approccio basato sul rischio, le misure più adeguate per mitigare i rischi del processo produttivo e del prodotto. Produzione e controllo degli ATMP richiedono strategie specifiche per garantire un elevato livello di qualità, al fine che la qualità del processo equivalga a quella del prodotto, considerando lo specifico processo di produzione, le dimensioni limitate dei lotti, la variabilità del materiale di partenza, la completa produzione in asepsi e l'assicurazione di sterilità dall'inizio alla fine del processo data l'impossibilità di sterilizzazione terminale del prodotto che ne annullerebbe l'effetto biologico». Una delle maggiori sfide che un produttore di ATMP deve considerare è la possibilità di avviare la produzione da materie prime biologiche fresche, nonché rilasciare prodotti finiti freschi (DP) senza aver ottenuto i risultati di tutti i test di rilascio. Una solida analisi dei rischi e la validazione dei test di controllo qualità e processo sono importanti per garantire la sicurezza e l'efficacia degli ATMP, oltre a una rapida gestione delle deviazioni o fuori specifica (OOS) che potrebbero avere un impatto sul rilascio dei DP.

Similitudini e differenze

Entriamo nel merito di similitudini e differenze con **Luciano Gambini** di AFI. «Gettando un primo sguardo sulle tre normative che devono essere rispettate e applicate durante le diverse fasi del lungo e complesso ciclo di vita di un farmaco, possiamo osservare che sia le GLP sia le GCP in vigore nelle diverse aree geografiche sono recepimenti, senza modifiche o integrazioni degne di nota, nelle legislazioni locali di linee guida emesse da organizzazioni internazionali (OECD per le GLP, ICH per le GCP). Le GMP, pur avendo principi e concetti condivisi, non originano da un unico riferimento normativo valido a livello internazionale: abbiamo, infatti, linee guida GMP emesse da FDA ed EMA». Ecco alcune note riguardanti ciascuna disciplina. Per le GCP, pubblicate nel sito della Comunità Europea *Eudralex volume 10* quale sorgente primaria, esse rispecchiano la linea guida ICH E6 (R2) attualmente in fase di revisione E6 (R3). Anche in questo caso per coloro che si occupano di studi clinici applicano una linea guida GCP valida a livello globale. Gambini specifica che le regole indicate dalle GCP sono importanti per gli aspetti di gestione clinica del farmaco sperimentale, per tutti gli studi clinici dalla fase I alla fase IV. Inoltre, riferirsi alle stesse normative GCP dovrebbe facilitare il mutuo riconoscimento dei risultati sugli studi clinici. Ciò permette anche di ottimizzare le risorse evitando la ripetizione di sperimentazioni di cui si conoscono già le conclusioni finali. Un guadagno nei tempi di approvazione di un nuovo farmaco, con effetti positivi sui pazienti, è da aggiungere agli aspetti positivi già evidenziati. Rispetto ai campi di applicazione, invece, le GLP sono riferimenti normativi negli studi di sicurezza non clinici; quindi, nei test che sono eseguiti su API, su agrofarmaci, prima che questi vengano somministrati agli esseri umani.

La QA nelle tre discipline

La Quality Assurance, intesa come funzione organizzativa, non è indicata dalle GMP, che prevedono le responsabilità del capo della produzione, del capo controllo qualità e delle responsabilità tra loro condivise. L'assicurazione di qualità è intesa come sovrastruttura gestionale e documentale, ma non organizzativa. La QA dal punto di vista GLP non deve essere coinvolta negli aspetti operativi e questa è una differenza importante rispetto alle GMP. Per fare un esempio, la QA nelle GLP non approva le procedure, in quanto sarebbe un conflitto d'interessi, ma si limita a una revisione, con l'obiettivo di verificarne la conformità alle regole. «Dal punto di vista organizzativo, in relazione alla dimensione e alla struttura dell'officina di produzione, la tendenza è quella di strutturare una funzione di Quality Unit (QU) indipendente dalla produzione all'interno della quale sono poste le risorse umane e divise le competenze in QA e QC - spiega Gambini - Si sta dando ufficialità a un'organizzazione che è diffusa all'interno dell'industria

farmaceutica da molti anni, e che è diventata l'interlocutore principale con AIFA assieme alla QP. Fortunatamente questa organizzazione a cui tendiamo è la definizione di QU che permette una gestione efficiente ed efficace e appare, allo stato attuale dei fatti, la soluzione migliore. Un'unica QU indipendente dalla produzione che svolga il ruolo di supervisore degli aspetti di qualità». Un altro elemento interessante riguarda la revisione delle linee guida GCP. «La numero tre parla di azioni correttive preventive, un aspetto che non è presente nella versione attuale. Ciò significa che i sistemi di qualità si stanno rendendo sempre più simili». Un aspetto da sottolineare riguarda l'assenza della funzione di controllo qualità nelle GLP, mentre le GCP prevedono attività di controllo qualità pur non avendo laboratori. La definizione di controllo qualità si occupa di verificare come sono maneggiati, calcolati e documentati i dati, ma non hanno a disposizione un laboratorio per controlli analitici come nelle GMP. Un'altra significativa differenza tra GLP e GMP riguarda la gestione delle apparecchiature e degli strumenti d'analisi. «Nelle GLP - puntualizza l'esperto - non è prevista la qualifica delle apparecchiature, è sufficiente il piano di manutenzione e taratura, ma non un approccio più complessivo per dimostrare l'adeguatezza dello strumento per gli usi previsti nel laboratorio. Quindi, da questo punto di vista, c'è una semplificazione rispetto a tutta la documentazione e a tutte le attività che sono richieste per un laboratorio di controllo qualità. Per gli aspetti analitici nelle GLP non si trova traccia di una policy di convalida dei metodi di analisi, anche se questa è comunque condotta in relazione agli obiettivi degli studi, come ad esempio nelle bioequivalenze». Per ultimo un aspetto comune alle tre discipline: la convalida dei sistemi computerizzati. L'approccio, descritto in normative specifiche per ciascuna disciplina, è invece lo stesso, come pure la necessità di gestire la documentazione cartacea o elettronica in accordo ai principi di Data Integrity.

