

## COURSE PROGRAM

COURSE	SSD	COURSE	PROFESSOR	CFU
OPTIONAL COURSE	BIO/14	THE AUTHORIZATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE EU	JOHN J. BORG	5
	<b>ATTENDANCE:</b> Mandatory: the student must ensure a constant presence in class during the lessons.	<b>OFFICE HOURS:</b> Monday to Friday, upon appointment by e-mail	e-mail/contact: <a href="mailto:brginj01@uniroma2.it">brginj01@uniroma2.it</a> <a href="mailto:cyberjob@hotmail.com">cyberjob@hotmail.com</a>	

### SPECIFIC AIMS AND EXPECTED OUTCOMES

#### LEARNING OUTCOMES:

The course will cover the basic knowledge required to understand the regulatory and technical requirements to register medicinal products in the EU. Topics covered will include:

The EU Directives and Regulation; Chemistry manufacturing and control of medicinal products. The European Pharmacopoeia general monographs for different pharmaceutical forms as well as product specific monographs shall be discussed which will cover Validation of analytical methods; batch analysis; in process controls and stability testing; Clinical Trials Phase 1 to III; the preclinical core safety battery tests as well as proof of concept, proof of concept; the CHMP Risk-Benefit model, biosimilars; Pharmacovigilance; risk management plans, the clinical data packages required to register well established used and mixed bibliographic dossiers... Most importantly actual case studies discussed at CHMP and at the ECJ will be presented.

#### KNOWLEDGE AND UNDERSTANDING:

The student must demonstrate the knowledge and understanding of chemistry manufacturing and control, pharmaceuticals, mechanisms of action, mechanisms of resistance, adverse effects, relevant drug-drug interactions, pharmacokinetics, pharmacodynamics, toxicology, therapeutic effects of the various classes of drugs to support the risk-benefit profile of a medicinal product.

#### APPLYING KNOWLEDGE AND UNDERSTANDING:

The student must be able to apply the knowledge acquired during the course to the critical evaluation of medicinal products. Moreover, the student will acquire the ability of applying the learned scientific principles for drug analysis for the approval of medicinal products and investigative medicinal products.

#### MAKING JUDGEMENTS:

The student must acquire the ability to integrate the knowledge and be able to identify uncertainties in the robustness of the evidence (efficacy as well as safety) to support the authorization of medicinal products.

#### COMMUNICATION SKILLS:

Students are expected to speak clearly and fluently in English (level B2) with an appropriate technical language, and to describe the main properties of medicines with particular emphasis given to the mechanism of action, resistance, adverse effects, drug-drug interactions, therapeutic uses pharmacogenomics, chemistry manufacturing and control as well as toxicology.

#### LEARNING SKILLS:

The student are expected to:

- i) possess the basic multi-disciplinary knowledge in chemistry/pharmacology/pharmacokinetics/clinical therapeutics/pharmaceuticals for the comprehension of the how medicinal products are authorized;
- ii) to know the scientific methodology of investigation applied to all medicinal products;
- iii) to develop the ability to keep up to date on regulatory aspects as well as critically appraising both scientific articles as well as clinical trial results.

The assessment of the achievement of the learning outcomes takes place mainly through oral exams.

### OBIETTIVI E RISULTATI DI APPRENDIMENTO

#### OBIETTIVI FORMATIVI:

Il corso tratterà le conoscenze di base necessarie per comprendere i requisiti normativi e tecnici per la registrazione dei medicinali nell'UE. Gli argomenti trattati includeranno:

Le Direttive e il Regolamento UE; Produzione chimica e controllo dei medicinali. Saranno discusse le monografie generali della farmacopea europea per le diverse forme farmaceutiche e le monografie specifiche del prodotto che riguarderanno la convalida dei metodi analitici; analisi batch; nei controlli di processo e nelle prove di stabilità; Studi clinici da Fase 1 a III; i test preclinici della batteria di sicurezza del nucleo, nonché la prova di concetto, la prova di concetto; il modello

rischio-beneficio del CHMP, biosimilari; farmacovigilanza; piani di gestione del rischio, i pacchetti di dati clinici necessari per registrare dossier bibliografici ben consolidati usati e misti... Saranno presentati soprattutto studi di casi reali discussi al CHMP e alla Corte di giustizia.

#### **CONOSCENZA E CAPACITÀ DI COMPrensIONE:**

Lo studente deve dimostrare la conoscenza e la comprensione della produzione e del controllo della chimica, della farmaceutica, dei meccanismi d'azione, dei meccanismi di resistenza, degli effetti avversi, delle interazioni farmacologiche rilevanti, della farmacocinetica, della farmacodinamica, della tossicologia, degli effetti terapeutici delle varie classi di farmaci a supporto del profilo rischio-beneficio di un medicinale.

#### **AUTONOMIA DI GIUDIZIO:**

Lo studente deve essere in grado di applicare le conoscenze acquisite durante il corso alla valutazione critica dei medicinali. Lo studente acquisirà inoltre la capacità di applicare i principi scientifici appresi per l'analisi dei farmaci per l'approvazione dei medicinali e dei medicinali sperimentali.

#### **ABILITÀ COMUNICATIVE:**

Lo studente deve acquisire la capacità di integrare le conoscenze ed essere in grado di identificare incertezze nella robustezza delle prove (efficacia oltre che sicurezza) a supporto dell'autorizzazione dei medicinali.

#### **CAPACITÀ DI COMUNICAZIONE:**

Gli studenti sono tenuti a parlare in modo chiaro e fluente in inglese (livello B2) con un linguaggio tecnico appropriato, e a descrivere le principali proprietà dei farmaci con particolare enfasi data al meccanismo d'azione, resistenza, effetti avversi, interazioni farmaco-farmaco, usi terapeutici farmacogenomica, produzione e controllo della chimica e tossicologia.

#### **CAPACITÀ DI APPRENDIMENTO:**

Lo studente è tenuto a:

i) possedere le conoscenze multidisciplinari di base in chimica/farmacologia/farmacocinetica/clinica terapeutica/farmaceutica per la comprensione delle modalità di autorizzazione dei medicinali; ii) conoscere la metodologia scientifica di indagine applicata a tutti i medicinali; iii) sviluppare la capacità di aggiornarsi sugli aspetti normativi e di valutare criticamente sia gli articoli scientifici che i risultati delle sperimentazioni cliniche.

La valutazione del raggiungimento dei risultati di apprendimento avviene principalmente attraverso esami orali.

#### **PREREQUISITES**

For an effective comprehension of the course contents the student is expected to know the basic principles of pharmacology/pharmacokinetics/pharmaceutics/chemistry and therapeutics. During the lectures, the teacher will always provide the student with enough background information to frame the topic. Students should also possess a good knowledge of written and spoken English (B2 level).

#### **PREREQUISITI**

Per un'efficace comprensione dei contenuti del corso lo studente è tenuto a conoscere i principi di base della farmacologia/farmacocinetica/farmaceutica/chimica e terapeutica. Durante le lezioni, l'insegnante fornirà sempre allo studente informazioni di base sufficienti per inquadrare l'argomento.

Gli studenti devono inoltre possedere una buona conoscenza della lingua inglese scritta e parlata (livello B2).

#### **PROGRAM**

##### **The EU Directives and Regulation**

Description: Provide an overview of the regulatory affairs in the EU and its effect on medicinal product development. Basic awareness also of other regulatory models in the European Union, United States, Canada, Japan and Australia. The course will provide a comprehensive introduction into medicines and how they are regulated.

##### *Study Unit Aims:*

- To understand the EU regulatory system and its stakeholders;
- To understand the structure of EMA/EU network and its role;
- To appreciate strategic regulatory aspects of global regulatory affairs;
- To develop an appreciation of regulatory aspects of regulatory strategy for all products regulated by EMA and the NCAs.

##### *Learning Outcomes:*

1. Knowledge & Understanding: By the end of the program the individual will be able to:
  - Appreciate requirements in drug regulation;
  - Understand the legal framework and the roles of major players in regulation.
2. Skills: By the end of the bridging course the individual will be able to:
  - Understand the different documentation required for regulation of products.

##### **Procedures for Applications; Presentation and Content of the Common Technical Document**

Description: Understanding entire process from pre-submission to what happens after authorisation for a product. During the life cycle of products the marketing authorisation dossier is changed and the changes are subject to regulatory processes.

The Common Technical Document (CTD) is an internationally agreed format for the preparation of applications to be submitted to regulatory authorities in the three ICH regions of Europe, USA and Japan. This study unit will also give an introduction on the structure and format of the CTD and how it is designed to save time and resources and to facilitate regulatory review and communication. At a later stage during the course, participants will have the opportunity to create a CTD submission.

*Study Unit Aims:*

- To get in depth knowledge about procedures for marketing authorisation applications;
- To understand the importance of planning and decision making with regards to the regulatory impact on product life cycle activities;
- Familiarise individuals with the five modules of the CTD.

*Learning Outcomes:*

1. Knowledge & Understanding: By the end of the course the individual will be able to:
  - Describe the requirements for applications for approval;
  - Describe the sequence and duration of the stages for each procedure and the responsibilities of the participants;
  - Describe the structure of the CTD and the different ways in which it is used.
2. Skills: By the end of the study-unit the student will be able to:
  - Understand and select the most appropriate registration procedure;
  - Plan and perform the activities related to the regulatory maintenance of the product.

**The EU Directives and Regulation**

Description: Provide an overview of the regulatory affairs in the EU and its effect on medicinal product development. Basic awareness also of other regulatory models in the European Union, United States, Canada, Japan and Australia. The course will provide a comprehensive introduction into medicines and how they are regulated.

*Study Unit Aims:*

- To understand the EU regulatory system and its stakeholders;
- To understand the structure of EMA/EU network and its role;
- To appreciate strategic regulatory aspects of global regulatory affairs;
- To develop an appreciation of regulatory aspects of regulatory strategy for all products regulated by EMA and the NCAs.

*Learning Outcomes:*

1. Knowledge & Understanding: By the end of the program the individual will be able to:
  - Appreciate requirements in drug regulation;
  - Understand the legal framework and the roles of major players in regulation.
2. Skills: By the end of the bridging course the individual will be able to:
  - Understand the different documentation required for regulation of products.

**Procedures for Applications; Presentation and Content of the Common Technical Document**

Description: Understanding entire process from pre-submission to what happens after authorisation for a product. During the life cycle of products the marketing authorisation dossier is changed and the changes are subject to regulatory processes.

The Common Technical Document (CTD) is an internationally agreed format for the preparation of applications to be submitted to regulatory authorities in the three ICH regions of Europe, USA and Japan. This study unit will also give an introduction on the structure and format of the CTD and how it is designed to save time and resources and to facilitate regulatory review and communication. At a later stage during the course, participants will have the opportunity to create a CTD submission.

*Study Unit Aims:*

- To get in depth knowledge about procedures for marketing authorisation applications;
- To understand the importance of planning and decision making with regards to the regulatory impact on product life cycle activities;
- Familiarise individuals with the five modules of the CTD.

### *Learning Outcomes:*

3. Knowledge & Understanding: By the end of the course the individual will be able to:
  - Describe the requirements for applications for approval;
  - Describe the sequence and duration of the stages for each procedure and the responsibilities of the participants;
  - Describe the structure of the CTD and the different ways in which it is used.
4. Skills: By the end of the study-unit the student will be able to:
  - Understand and select the most appropriate registration procedure;
  - Plan and perform the activities related to the regulatory maintenance of the product.

### **Quality systems and their importance**

Description: Quality systems are designed for the entire product life cycles. With the introduction of ICH Q8, Q9 and Q10 principles and ISO13485, quality systems became even more important and are intended to complement the GxP requirements. The effectiveness of the quality system is usually evaluated during a regulatory inspection.

### *Study Unit Aims:*

- To understand the principles of Good Manufacturing Practice (GMP), Good Distribution Practice (GDP), Good Laboratory Practice (GLP) and Good Clinical Practice (GCP);
- To become more familiar with Certificates of Suitability, PIC-S and WHO;
- Understand ICH Guidelines 8, 9 and 10.

### *Learning Outcomes*

Knowledge & Understanding: By the end of the study-unit the student will be able to:

- Understand function and responsibilities of the Responsible Pharmacist for marketed products and Investigational Medicinal Products;
- Understand the structure and role of NCAs and EMA both pre and post authorisation;
- Understand the principles of GDP with emphasis on the importance to maintain a level of quality throughout the distribution chain;
- Understand the principles of GLP and the organisational processing process involved and the conditions under which non-clinical health and environmental safety studies are planned, performed, monitored, recorded, archived and reported;
- Understand the fundamental principles of GCP including setting up a clinical trial at the investigative site, regulations for conducting research with human subjects, the role of the informed consent process in protecting human subjects and describes the roles and responsibilities of the clinical review team and safety reporting of investigational medicinal products.

### **Advanced biopharmaceutics and pharmacokinetics**

Description: The role of biopharmaceutics and pharmacokinetics is crucial in getting safe and more efficacious drugs while reducing costs and the development time. This study unit gives a review of the physicochemical, physiological, pathological, and pharmaceutical factors affecting the absorption, distribution, and elimination of drugs from the body.

It also gives an overview of basic pharmacokinetic principles and non-linear pharmacokinetics of drugs will be presented.

The interpretation of plasma drug concentrations, protein binding and its effect on the disposition of drugs, and principles

of therapeutic drug monitoring will be discussed.

### *Study Unit Aims:*

To provide advanced information of biopharmaceutical & kinetic aspects of drugs in vitro-in vivo, pre-clinical & clinical evaluation techniques.

### *Learning Outcomes*

1. Knowledge & Understanding: By the end of the study-unit the student will be able to:
  - Understand the pharmacokinetic models and how the pharmacokinetic parameters describe the fate of the drug in the body;

- Understand the concept of drug monitoring for certain drug classes.
- 2. Skills: By the end of the study-unit the student will be able to:
  - Estimate the pharmacokinetic parameters for the drug after different modes of administration;
  - To study the critical analysis of important issues related to bioavailability.

### **Chemistry, Manufacturing and Controls (CMC)**

Description: CMC constitutes that part of pharmaceutical development that deals with the nature of drug substance and

drug product, the manner in which both are made and the manner by which the manufacturing process is shown to be in control. This study unit provides an overview of the CMC section of the dossier. It will detail the regulatory guidelines and regulations for the technical data sections of submissions addressing starting and other materials in a chemical synthesis or drug formulation, chemistry development issues, pharmaceutical development, Drug Master Files, Certificates of Suitability, 'conventional' organic impurities and other impurities, specifications and common deficiencies as they apply to the drug substance and drug product.

#### *Study Unit Aims:*

To provide training on the prerequisites to obtain a successful CMC section of the dossier to support a Marketing Authorisation application.

#### *Learning Outcomes*

1. Knowledge & Understanding: By the end of the study-unit the student will be able to:
  - Understanding how the legislation, official guidelines, outline the required content of the CMC section;
2. Skills: By the end of the study-unit the student will be able to:
  - Identify CMC information included in submissions to support applications.

### **Medicines and Development Planning**

Description: This study unit gives a general overview of drug development. Different viewpoints of medicine development

will be discussed primarily from the pharmaceutical industry, clinical investigator and the patient's perspective. This unit

will also look at key preclinical stages of the drug discovery process, from initial target identification and validation, through assay development, high throughput screening, hit identification, lead optimization and finally the selection of a candidate molecule for clinical development.

#### *Study Unit Aims:*

To understand the principles of drug discovery and the importance of planning in drug development.

#### *Learning Outcomes*

1. Knowledge & Understanding: By the end of the study-unit the student will be able to:
  - Understand the process of drug development and the role of the competent authorities;
  - Understand the role of pathophysiology and molecular biology-based pharmacology (agonist, antagonist and enzyme inhibitors) in drug development;
  - Understand the key steps in discovering, modifying, assessing and patenting new chemical and biological compounds according to their therapeutic indication;
  - Appreciate the relevance of the patient during drug development;
  - Understand the principles of medical marketing.
2. Skills: By the end of the study-unit the student will be able to:
  - Identify crucial factors and decision points during drug development.

### **Non clinical, pharmaceutical and early clinical development**

Description: Drug development is a stepwise process involving assessment of animal and human efficacy and safety information. This study units will provide an overview of the goals of nonclinical safety assessment which generally include

a characterisation of toxic effects with respect to target organs, dose dependence, relationship to exposure, and, when appropriate, potential reversibility. It also describes how this information is used to estimate an initial safe starting dose

and dose range for the human trials and identify parameters for clinical monitoring.

#### *Study Unit Aims:*

To provide training on how to carry out a non-clinical safety assessment for the marketing authorisation of a pharmaceutical product.

### *Learning Outcomes*

1. Knowledge & Understanding: By the end of the study-unit the student will be able to:
  - Understanding the objectives and principles of the ICH guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals. This guidance facilitates the timely conduct of clinical trials, reduce the use of animals in accordance with the 3R (reduce/refine/replace) principles and reduce the use of other drug development resources;
  - Understand the principles of pharmacology studies, general toxicity studies, toxicokinetic and non-clinical pharmacokinetic studies, reproduction toxicity studies, genotoxicity studies and carcinogenicity studies;
  - Understand the influence of genetic factors in drug development and drug response.
2. Skills: By the end of the study-unit the individual will be able to:
  - Plan and design nonclinical safety studies that are both scientifically and ethically appropriate.

### **Clinical development of medicines**

Description: Clinical trials of medicinal products in human subjects require authorisation by the national competent authorities and a favourable opinion by an ethics committee. This study unit provides an introduction to the Clinical Trial Directive and gives an overview of the requirements on clinical trial. It identifies the documents needed to complete and support a clinical trial application and ethics committee submission. It also addresses the principles of ICH Good Clinical Practice (GCP) and identifies the roles and responsibilities of the sponsor, investigator and the study team. The study unit outlines the role of clinical trial design in clinical research. It also covers how to prepare for a GCP inspection by regulatory agencies. Dose-finding/ proof of concept studies and their impact on the drug development plan will be discussed. Using a case-study approach, mock drug groups provide students with a unique opportunity to develop and analyse an experimental drug design protocol.

### *Study Unit Aims:*

- To familiarise participants with the legislation and guidelines that apply to conduct a clinical trial;
- To improve their understanding of clinical trial application and clinical trial preparation and design;
- To train participants either to prepare for a GCP inspection;
- Integrate the relevant pharmacology, pharmacokinetics and statistics related to drug development and the nature of evidence required for proof of efficacy and safety.

### *Learning Outcomes*

1. Knowledge & Understanding: By the end of the study-unit the student will be able to:
  - Understand the key elements of the clinical trial application particularly the investigator's brochure, the investigational medicinal product dossier, clinical trial protocol and documents related to patient recruitment and informed consent;
  - Understand the fundamental principles of GCP;
  - Understand the role of statistics in clinical trial design and analysis;
  - Describe what is required of an investigational site to conduct a clinical trial successfully.
2. Skills: By the end of the study-unit the student will be able to:
  - Complete and submit application for a clinical trial and for ethics committee favourable to conduct a clinical trial;
  - Maintain approval if circumstances of clinical trial change – amendments and reporting of adverse effects;
  - Prepare and conduct a clinical trial while adhering to regulatory standards;
  - Collect, evaluate and report adverse effects in clinical trials;
  - Prepare for a GCP inspection through the understanding of the functions, processes and documentation to be checked during an inspection at investigator's site and sponsor's site;
  - Apply pharmacokinetics during the clinical development of medicines;
  - Evaluate and interpret clinical trial results and prepare a clinical trial report;
  - Using a case-study approach, identify and solve practical, theoretical and technical problems in human drug studies and analyse an experiment design for a new drug candidate.

## **PROGRAMMA**

### **Le Direttive e i Regolamenti UE**

Descrizione: Fornire una panoramica degli affari normativi nell'UE e dei suoi effetti sullo sviluppo di medicinali. Conoscenza di base anche di altri modelli normativi in Unione Europea, Stati Uniti, Canada, Giappone e Australia. Il corso fornirà un'introduzione completa ai farmaci e al modo in cui sono regolamentati.

### *Obiettivi dell'Unità di Studio:*

- Comprendere il sistema normativo dell'UE e le sue parti interessate;
- Comprendere la struttura della rete EMA/UE e il suo ruolo;
- Apprezzare gli aspetti normativi strategici degli affari normativi globali;

- Sviluppare un apprezzamento degli aspetti normativi della strategia normativa per tutti i prodotti regolamentati dall'EMA e dalle ANC.

#### *Risultati di apprendimento:*

1. Conoscenza e capacità di comprensione: Entro la fine del programma l'individuo sarà in grado di:
  - Apprezzare i requisiti nella regolamentazione dei farmaci;
  - Comprendere il quadro giuridico e i ruoli dei principali attori nella regolamentazione.
2. Competenze: Entro la fine del corso ponte l'individuo sarà in grado di:
  - Comprendere la diversa documentazione richiesta per la regolamentazione dei prodotti.

#### **Procedure per le applicazioni; Presentazione e contenuto del documento tecnico comune**

Descrizione: comprendere l'intero processo, dalla pre-presentazione a ciò che accade dopo l'autorizzazione di un prodotto. Durante il ciclo di vita dei prodotti il fascicolo di autorizzazione all'immissione in commercio viene modificato e le modifiche sono soggette a processi normativi.

Il Documento Tecnico Comune (CTD) è un formato concordato a livello internazionale per la preparazione delle domande

da presentare alle autorità di regolamentazione nelle tre regioni ICH di Europa, Stati Uniti e Giappone. Questa unità di studio fornirà anche un'introduzione sulla struttura e il formato del CTD e su come è progettato per risparmiare tempo e risorse e per facilitare la revisione e la comunicazione normativa. In una fase successiva durante il corso, i partecipanti

avranno l'opportunità di creare una presentazione CTD.

#### *Obiettivi dell'Unità di Studio:*

- Acquisire una conoscenza approfondita delle procedure per le domande di autorizzazione all'immissione in commercio;
- Comprendere l'importanza della pianificazione e del processo decisionale per quanto riguarda l'impatto normativo sulle attività del ciclo di vita del prodotto;
- Familiarizzare le persone con i cinque moduli del CTD.

#### *Risultati di apprendimento:*

1. Conoscenza & Comprensione: Entro la fine del corso l'individuo sarà in grado di:
  - Descrivere i requisiti per le domande di approvazione;
  - Descrivere la sequenza e la durata delle fasi per ciascuna procedura e le responsabilità dei partecipanti;
  - Descrivere la struttura del CTD e i diversi modi in cui viene utilizzato.
2. Competenze: Al termine dell'unità di studio lo studente sarà in grado di:
  - Comprendere e selezionare la procedura di registrazione più appropriata;
  - Pianificare ed eseguire le attività relative alla manutenzione normativa del prodotto.

#### **I sistemi di qualità e la loro importanza**

Descrizione: I sistemi di qualità sono progettati per l'intero ciclo di vita del prodotto. Con l'introduzione dei principi ICH Q8, Q9 e Q10 e ISO13485, i sistemi di qualità sono diventati ancora più importanti e sono destinati a integrare i requisiti GxP. L'efficacia del sistema di qualità viene solitamente valutata durante un'ispezione normativa.

#### *Obiettivi dell'Unità di Studio:*

- Comprendere i principi di Good Manufacturing Practice (GMP), Good Distribution Practice (GDP), Good Laboratory Practice (GLP) e Good Clinical Practice (GCP);
- Acquisire maggiore familiarità con i certificati di idoneità, PIC-S e OMS;
- Comprendere le linee guida ICH 8, 9 e 10.

#### *Risultati di apprendimento*

Conoscenza e capacità di comprensione: Al termine dell'unità di studio lo studente sarà in grado di:

- Comprendere la funzione e le responsabilità del Farmacista Responsabile per i prodotti commercializzati e i Medicinali Sperimentali;
- Comprendere la struttura e il ruolo delle ANC e dell'EMA sia prima che dopo l'autorizzazione;
- Comprendere i principi del PIL con enfasi sull'importanza di mantenere un livello di qualità lungo tutta la catena di distribuzione;
- Comprendere i principi della BPL e il processo di elaborazione organizzativa coinvolto e le condizioni in cui gli studi non clinici sulla salute e sulla sicurezza ambientale sono pianificati, eseguiti, monitorati, registrati, archiviati e segnalati;
- Comprendere i principi fondamentali del GCP, tra cui la creazione di una sperimentazione clinica presso il sito investigativo, i regolamenti per condurre ricerche con soggetti umani, il ruolo del processo di consenso informato nella protezione dei soggetti umani e descrive i ruoli e le responsabilità del team di revisione clinica e la segnalazione della sicurezza dei medicinali sperimentali.

## **Biofarmaceutica e farmacocinetica avanzate**

Descrizione: Il ruolo della biofarmaceutica e della farmacocinetica è cruciale per ottenere farmaci sicuri e più efficaci, riducendo al contempo i costi e i tempi di sviluppo. Questa unità di studio fornisce una revisione dei fattori fisico-chimici, fisiologici, patologici e farmaceutici che influenzano l'assorbimento, la distribuzione e l'eliminazione dei farmaci dal corpo. Fornisce inoltre una panoramica dei principi di farmacocinetica di base e verrà presentata la farmacocinetica non lineare

dei farmaci. Verrà discussa l'interpretazione delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci, il legame proteico e il suo effetto sulla disposizione dei farmaci e i principi del monitoraggio terapeutico dei farmaci.

### *Obiettivi dell'Unità di Studio:*

Fornire informazioni avanzate sugli aspetti biofarmaceutici e cinetici dei farmaci in vitro-in vivo, tecniche di valutazione pre-clinica e clinica.

### *Risultati di apprendimento*

1. Conoscenza e capacità di comprensione: Al termine dell'unità di studio lo studente sarà in grado di:

- Comprendere i modelli farmacocinetici e come i parametri farmacocinetici descrivono il destino del farmaco nel corpo;
- Comprendere il concetto di monitoraggio dei farmaci per determinate classi di farmaci.

2. Competenze: Al termine dell'unità di studio lo studente sarà in grado di:

- Stimare i parametri farmacocinetici per il farmaco dopo diverse modalità di somministrazione;
- Studiare l'analisi critica di importanti questioni relative alla biodisponibilità.

## **Chimica, produzione e controlli (CMC)**

Descrizione: CMC costituisce quella parte dello sviluppo farmaceutico che si occupa della natura della sostanza farmaceutica e del prodotto farmaceutico, del modo in cui entrambi sono realizzati e del modo in cui il processo di produzione è dimostrato di essere sotto controllo. Questa unità di studio fornisce una panoramica della sezione CMC del fascicolo. Descriverà in dettaglio le linee guida e i regolamenti normativi per le sezioni di dati tecnici delle presentazioni che affrontano i materiali di partenza e di altro tipo in una sintesi chimica o in una formulazione di farmaci, problemi di sviluppo chimico, sviluppo farmaceutico, Drug Master Files, certificati di idoneità, impurità organiche "convenzionali" e

altre impurità, specifiche e carenze comuni applicabili alla sostanza farmaceutica e al prodotto farmaceutico.

### *Obiettivi dell'Unità di Studio:*

Fornire formazione sui prerequisiti per ottenere una sezione CMC di successo del fascicolo a supporto di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

### *Risultati di apprendimento*

1. Conoscenza e capacità di comprensione: Al termine dell'unità di studio lo studente sarà in grado di:

- Comprendere come la legislazione, le linee guida ufficiali, delineano il contenuto richiesto della sezione CMC;

2. Competenze: Al termine dell'unità di studio lo studente sarà in grado di:

- Identificare le informazioni CMC incluse negli invii per supportare le applicazioni.

## **Farmaci e pianificazione dello sviluppo**

Descrizione: Questa unità di studio fornisce una panoramica generale dello sviluppo di farmaci. Diversi punti di vista dello sviluppo della medicina saranno discussi principalmente dall'industria farmaceutica, dallo sperimentatore clinico e dal

punto di vista del paziente. Questa unità esaminerà anche le principali fasi precliniche del processo di scoperta del farmaco, dall'identificazione e convalida iniziale del bersaglio, attraverso lo sviluppo del saggio, lo screening ad alto rendimento, l'identificazione degli hit, l'ottimizzazione del piombo e infine la selezione di una molecola candidata per lo sviluppo clinico.

### *Obiettivi dell'Unità di Studio:*

Comprendere i principi della scoperta di farmaci e l'importanza della pianificazione nello sviluppo di farmaci.

### *Risultati di apprendimento*

1. Conoscenza e capacità di comprensione: Al termine dell'unità di studio lo studente sarà in grado di:

- Comprendere il processo di sviluppo dei farmaci e il ruolo delle autorità competenti;
- Comprendere il ruolo della fisiopatologia e della farmacologia basata sulla biologia molecolare (agonisti, antagonisti e inibitori enzimatici) nello sviluppo di farmaci;
- Comprendere i passaggi chiave per scoprire, modificare, valutare e brevettare nuovi composti chimici e biologici in base alla loro indicazione terapeutica;
- Apprezzare la rilevanza del paziente durante lo sviluppo del farmaco;
- Comprendere i principi del marketing medico.



2. Competenze: Al termine dell'unità di studio lo studente sarà in grado di:

- Identificare i fattori cruciali e i punti decisionali durante lo sviluppo del farmaco.

### **Sviluppo clinico non clinico, farmaceutico e clinico precoce**

Descrizione: Lo sviluppo di farmaci è un processo graduale che comporta la valutazione dell'efficacia animale e umana e

delle informazioni sulla sicurezza. Queste unità di studio forniranno una panoramica degli obiettivi della valutazione della sicurezza non clinica che generalmente includono una caratterizzazione degli effetti tossici rispetto agli organi bersaglio, la dipendenza dalla dose, la relazione con l'esposizione e, se del caso, la potenziale reversibilità. Descrive inoltre come queste informazioni vengono utilizzate per stimare una dose iniziale di partenza sicura iniziale e un intervallo di dose per gli studi sull'uomo e identificare i parametri per il monitoraggio clinico.

#### *Obiettivi dell'Unità di Studio:*

Fornire formazione su come effettuare una valutazione della sicurezza non clinica per l'autorizzazione all'immissione in commercio di un prodotto farmaceutico.

#### *Risultati di apprendimento*

1. Conoscenza e capacità di comprensione: Al termine dell'unità di studio lo studente sarà in grado di:

- Comprendere gli obiettivi e i principi della linea guida ICH M3 (R2) sugli studi di sicurezza non clinici per la conduzione di studi clinici sull'uomo e l'autorizzazione all'immissione in commercio per i prodotti farmaceutici.

Questa guida facilita la conduzione tempestiva di studi clinici, riduce l'uso di animali in conformità con i principi 3R (ridurre/raffinare/sostituire) e riduce l'uso di altre risorse per lo sviluppo di farmaci;

- Comprendere i principi degli studi di farmacologia, degli studi di tossicità generale, degli studi tossicocinetici e non clinici di farmacocinetica, degli studi di tossicità riproduttiva, degli studi di genotossicità e degli studi di cancerogenicità;
- Comprendere l'influenza dei fattori genetici nello sviluppo di farmaci e nella risposta ai farmaci.

2. Competenze: Entro la fine dell'unità di studio l'individuo sarà in grado di:

- Pianificare e progettare studi di sicurezza non clinici che siano sia scientificamente che eticamente appropriati.

### **Sviluppo clinico di farmaci**

Descrizione: Le sperimentazioni cliniche di medicinali su soggetti umani richiedono l'autorizzazione delle autorità nazionali competenti e il parere favorevole di un comitato etico. Questa unità di studio fornisce un'introduzione alla direttiva sulla sperimentazione clinica e fornisce una panoramica dei requisiti relativi alla sperimentazione clinica. Identifica i documenti necessari per completare e supportare una domanda di sperimentazione clinica e la presentazione del comitato etico. Affronta anche i principi della buona pratica clinica ICH (GCP) e identifica i ruoli e le responsabilità dello sponsor, dello sperimentatore e del team di studio. L'unità di studio delinea il ruolo della progettazione della sperimentazione clinica

nella ricerca clinica. Copre anche come prepararsi per un'ispezione GCP da parte delle agenzie di regolamentazione.

Saranno discussi gli studi di determinazione della dose/prova di concetto e il loro impatto sul piano di sviluppo del farmaco. Utilizzando un approccio caso-studio, i gruppi di finti farmaci offrono agli studenti un'opportunità unica per sviluppare e analizzare un protocollo sperimentale di progettazione di farmaci.

#### *Obiettivi dell'Unità di Studio:*

- Familiarizzare i partecipanti con la legislazione e le linee guida che si applicano per condurre una sperimentazione clinica;
- Migliorare la loro comprensione dell'applicazione della sperimentazione clinica e della preparazione e progettazione della sperimentazione clinica;
- Formare i partecipanti a prepararsi per un'ispezione GCP;
- Integrare la farmacocinetica, la farmacodinamica e le statistiche pertinenti relative allo sviluppo di farmaci e la natura delle prove richieste per la prova di efficacia e sicurezza.

#### *Risultati di apprendimento*

1. Conoscenza e capacità di comprensione: Al termine dell'unità di studio lo studente sarà in grado di:

- Comprendere gli elementi chiave della domanda di sperimentazione clinica, in particolare l'opuscolo dello sperimentatore, il dossier del medicinale sperimentale, il protocollo della sperimentazione clinica e i documenti relativi al reclutamento dei pazienti e al consenso informato;
- Comprendere i principi fondamentali di GCP;
- Comprendere il ruolo delle statistiche nella progettazione e nell'analisi degli studi clinici;
- Descrivere ciò che è richiesto a un sito sperimentale per condurre con successo una sperimentazione clinica.

2. Competenze: Al termine dell'unità di studio lo studente sarà in grado di:

- Compilare e presentare la domanda per una sperimentazione clinica e per il comitato etico favorevole a condurre una sperimentazione clinica;

- Mantenere l'approvazione se le circostanze della sperimentazione clinica cambiano – modifiche e segnalazione di effetti avversi;
- Preparare e condurre una sperimentazione clinica aderendo agli standard normativi;
- Raccogliere, valutare e segnalare gli effetti avversi negli studi clinici;
- Prepararsi per un'ispezione GCP attraverso la comprensione delle funzioni, dei processi e della documentazione da controllare durante un'ispezione presso il sito dello sperimentatore e il sito dello sponsor;
- Applicare la farmacocinetica durante lo sviluppo clinico dei farmaci;
- Valutare e interpretare i risultati degli studi clinici e preparare un rapporto sulla sperimentazione clinica;
- Utilizzando un approccio caso-studio, identificare e risolvere problemi pratici, teorici e tecnici negli studi sui farmaci umani e analizzare un progetto di esperimento per un nuovo farmaco candidato.

#### TEXT BOOKS

Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th edition, Laurence L Brunton, Randa Hilal-Dandan, Bjorn C. Knollmann, McGraw Hill, 2018.

Basic and Clinical Pharmacology. 15th edition, Bertram G. Katzung, McGraw Hill, 2021

Suggested websites:

-[www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed);

-<https://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>;

-<https://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/esac-net>;

-<http://www.who.int/topics/en/2011>

European Commission 2012, "Commission implementing regulation (EU) No 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament

and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council", Official Journal of the European Union, no. 159, pp. 5-25.

European Commission 2008, "Volume 9 A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines

on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use", pp. 1-229.

The European Parliament and the Council of the European 2014, "Regulation (EU) No 658/2014 of the European Parliament and of the Council on fees payable to the European Medicines Agency for the conduct of pharmacovigilance activities in respect of medicinal products for human use", Official Journal of the European Communities, vol. 189, pp. 112-127.

The European Parliament and the Council of the European 2012a, "Directive 2012/26/EU of the European Parliament and of the Council of 25 December 2012 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the community code relating to medicinal products for human use", Official Journal of the European Communities, , no. 299, pp. 1-4.

The European Parliament and the Council of the European 2012b, "Regulation (EU) no 1027/2012 of the European Parliament and of the Council of 25 October 2012 amending Regulation (EC) no 726/2004 as regards pharmacovigilance", Official Journal of the European Communities, no. 316, pp. 38-40.

The European Parliament and the Council of the European 2010a, "Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the council of 15 december 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the community code relating to medicinal products for human use", Official Journal of the European Communities, no. 348, pp. 74-99.

The European Parliament and the Council of the European 2010b, "Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use. Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products", Official Journal of the European Communities, , no. 348, pp. 1-16.

The European Parliament and the Council of the European 2004, "Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency", Official Journal of the European Communities, no. 136, pp. 1-33.

The European Parliament and the Council of the European 2001, "Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use", Official Journal of the European Communities, no. 311, pp. 67-128.

#### **TESTI ADOTTATI**

Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th edition, Laurence L Brunton, Randa Hilal-Dandan, Bjorn C. Knollmann, McGraw Hill, 2018.

Basic and Clinical Pharmacology. 15th edition, Bertram G. Katzung, McGraw Hill, 2021

Suggested websites:

-[www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed);

-<https://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>;

-<https://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/esac-net>;

-<http://www.who.int/topics/en/2011>

European Commission 2012, "Commission implementing regulation (EU) No 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council", Official Journal of the European Union, , no. 159, pp. 5-25.

European Commission 2008, "Volume 9 A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use", pp. 1-229.

The European Parliament and the Council of the European 2014, "Regulation (EU) No 658/2014 of the European Parliament and of the Council on fees payable to the European Medicines Agency for the conduct of pharmacovigilance activities in respect of medicinal products for human use", Official Journal of the European Communities, vol. 189, pp. 112-127.

The European Parliament and the Council of the European 2012a, "Directive 2012/26/EU of the European Parliament and of the Council of 25 December 2012 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the community code relating to medicinal products for human use", Official Journal of the European Communities, no. 299, pp. 1-4.

The European Parliament and the Council of the European 2012b, "Regulation (EU) no 1027/2012 of the European Parliament and of the Council of 25 October 2012 amending Regulation (EC) no 726/2004 as regards pharmacovigilance", Official Journal of the European Communities, no. 316, pp. 38-40.

The European Parliament and the Council of the European 2010a, "Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the community code relating to medicinal products for human use", Official Journal of the European Communities, no. 348, pp. 74-99.

The European Parliament and the Council of the European 2010b, "Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use. Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and Regulation

(EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products", Official Journal of the European Communities, no. 348, pp. 1-16.

The European Parliament and the Council of the European 2004, "Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency", Official Journal of the European Communities, no. 136, pp. 1-33.

The European Parliament and the Council of the European 2001, "Directive 2001/83/EC of the European parliament and of the council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use", Official Journal of the European Communities, no. 311, pp. 67-128.

---

#### EXAM METHOD

Oral exam. The student will have to demonstrate: i) understanding of the topics learned and ability to link the acquired knowledge to discuss the benefit-risk assessment for the authorisation of medicinal products

#### MODALITA' D'ESAME

Esame orale. Lo studente dovrà dimostrare: i) comprensione degli argomenti appresi e capacità di collegare le conoscenze acquisite per discutere la valutazione beneficio-rischio per l'autorizzazione dei medicinali

---

#### EVALUATION

**Failed exam:** Poor or lacking knowledge and understanding of the topics; limited ability to analyze and summarize data and information, frequent generalizations of the requested contents; inability to use technical language.

**18-20:** Barely sufficient knowledge and understanding of the topics, with obvious imperfections; barely sufficient ability to analyze, summarize data and information, and limited autonomy of judgment; poor ability to use technical language.

**21-23:** Sufficient knowledge and understanding of the topics; sufficient ability to analyze, summarize data with the ability to reason with logic and coherence the required contents; sufficient ability to use technical language.

**24-26:** Fair knowledge and understanding of the topics; adequate ability to analyze and summarize data and information with ability to rigorously discuss the required contents; good ability to use technical language.

**27-29:** Good knowledge and understanding of the required contents; good ability to analyze and summarize data and information together with ability to rigorously discuss and present the required contents; good ability to use technical language.

**30-30L:** Excellent level of knowledge and understanding of the required contents with an excellent ability to analyze and synthesize data and information with the ability to discuss and present the required contents in a rigorous, innovative and original way; excellent ability to use technical language.

---

#### VALUTAZIONE

**Non idoneo:** Scarsa o carente conoscenza e comprensione degli argomenti; limitate capacità di analisi e sintesi, frequenti generalizzazioni dei contenuti richiesti; incapacità di utilizzo del linguaggio tecnico.  
**18-20:** Appena sufficiente conoscenza e comprensione degli argomenti, con evidenti imperfezioni; appena sufficienti capacità di analisi, sintesi e autonomia di giudizio; scarsa capacità di utilizzo del linguaggio tecnico.

**21-23:** Sufficiente conoscenza e comprensione degli argomenti; sufficiente capacità di analisi e sintesi con capacità di argomentare con logica e coerenza i contenuti richiesti; sufficiente capacità di utilizzo del linguaggio tecnico.

**24-26:** Discreta conoscenza e comprensione degli argomenti; discreta capacità di analisi e sintesi con capacità di argomentare in modo rigoroso i contenuti richiesti; discreta capacità di utilizzo del linguaggio tecnico.

**27-29:** Buona conoscenza e comprensione dei contenuti richiesti; buona capacità di analisi e sintesi con capacità di argomentare in modo rigoroso i contenuti richiesti; buona capacità di utilizzo del linguaggio tecnico.

**30-30L:** Ottimo livello di conoscenza e comprensione dei contenuti richiesti con un'ottima capacità di analisi e sintesi con capacità di argomentare in modo rigoroso, innovativo e originale, i contenuti richiesti; ottima capacità di utilizzo del linguaggio tecnico.

---