



WINTER/HIVER 2003
www.biotech.ca

BIOTECCanada

insights

The official publication of BIOTECCanada,
the national biotechnology association

La publication officielle de BIOTECCanada,
l'association nationale de biotechnologie

Navigating the regulatory process

How proper preparation can save you time and money

Optimiser la réglementation

Comment une bonne préparation peut vous faire
économiser temps et argent

One of a kind

Public sector facility offers
custom processing solutions

A reflection of biotech's growth

Significant biotech presence
in three of nine IRAP sectors

Unique en son genre

Une installation du secteur
public offre des solutions
de traitement sur mesure

Une réflexion sur la croissance en biotechnologie

Présence importante de la bio-
technologie dans trois des neuf
groupes sectoriels du PARI

SPECTRUM Medical Market Consultants
475 Westminster Avenue
Dollard-des-Ormeaux (Montreal), Quebec
CANADA H9G 2S3
Tel: (514) 696-0303 Fax: (514) 696-0373
E-mail: wbryant@SprintUS.com

NAVIGATING THE REGULATORY PROCESS

OPTIMISER LA RÉGLEMENTATION

How proper preparation can save you time and money

By Wayne Bryant and Laura King

For the fortunate few biotech companies that manage to raise sufficient cash and navigate the seemingly infinite hurdles of drug development, reaching the point of filing an application for regulatory approval can feel like a victory in itself. The review process, however, can be long and challenging. For some companies, it ends with the verdict that part of their drug development program must be re-visited.

The most publicized recent example of this is ImClone's Erbitux™. While the case continues to attract media attention, there are important lessons to be learned from the case that shouldn't be overshadowed by the insider trading scandals.

ImClone was playing in a crowded field. Under pressure to be the first to market, ImClone took a shortcut with its Erbitux study—it decided to conduct a “single-arm” trial. In rare instances, the FDA will accept single-arm studies involving cancer drugs; but they are usually reserved for

Comment une bonne préparation peut vous faire économiser temps et argent

Par Wayne Bryant et Laura King

Pour les rares entreprises biotechnologiques qui ont la chance de réunir suffisamment d'argent et de franchir les obstacles en apparence sans nombre du développement d'un médicament, parvenir à atteindre le point où il faut remplir une demande d'approbation réglementaire peut donner en soi le sentiment de la victoire. Le processus d'analyse, toutefois, peut être long et difficile. Pour certaines entreprises, il s'achève avec le verdict annonçant qu'il leur faut revoir une partie de leur programme de développement de médicament.

L'exemple récent le plus connu en est celui de l'Erbitux™ d'ImClone. Alors que cette affaire continue à attirer l'attention des médias, elle ne doit pas être éclipsée par les scandales de transactions d'initiés, car on peut en tirer d'importantes leçons.

ImClone travaillait dans un domaine encombré. Sous la pression générée par sa position d'innovateur sur le marché, la société ImClone prit un raccourci avec son

patients in whom even the best available chemotherapy treatments have failed. Results from such trials are expected to yield hard evidence that the new drug represents a vast improvement over standard treatments. This was not the case with Erbitux, and concerns expressed by the FDA (U.S. Food and Drug Administration) about the trial were seemingly ignored. Ultimately, the regulatory strategy chosen by ImClone cost the company dearly.

Redoing trials ... will add years and millions of dollars to the development and approval process ...

In testimony before a House investigative subcommittee of the U.S. Congress, Harlan Waksal, current CEO of ImClone, lamented, “We know that we could and should have done a better job in putting together our application. We let patients down, and for that, I am truly sorry.”

Now the company faces the prospect of redoing trials, which will add years and millions of dollars to the development and approval process for the drug.

Time-to-market

Although blunders on the scale of ImClone’s seem rare, efficient management of the regulatory process has an important impact on time-to-market, and the associated costs.

Table 1 shows the average approval time for new drugs in major markets.

Table 1 – Average approval time for new drugs	
Country	Days
Canada	608
Australia	536
United States	496
Sweden	360
United Kingdom	344

Source: Rawson, N.S.B. *Can. Med. Assoc. J.*, Feb. 22, 2000

From: BIOTECCanada’s Preliminary Report to Industry Canada on Realizing Biotech’s Potential based on Innovation Roundtable held May 23-24, 2002

Time-to-market has huge implications regarding the potential revenues that can be generated from a compound. Thus, the regulatory process represents a significant investment, with important repercussions. It should be planned and monitored as closely and carefully as every other step in a drug’s development.

étude Erbitux – elle décida de mener un test « unique ». Dans de rares cas, la Federal Drug Administration (FDA) des É.-U. accepte des études d’une seule source quand il s’agit de médicaments contre le cancer, et ceux-ci sont en général réservés aux patients pour lesquels même les meilleurs traitements de chimiothérapie existants ont échoué. On s’attend à ce que les résultats tirés de tels tests apportent des bases factuelles tangibles montrant que le nouveau médicament apporte une importante amélioration par rapport aux traitements classiques. Il n’en a pas été ainsi avec Erbitux, et les inquiétudes exprimées par la FDA au sujet des tests ont apparemment été ignorées. En bout de ligne, la stratégie de réglementation choisie par ImClone a coûté cher à l’entreprise.

Dans un témoignage porté devant un sous-comité d’enquête de la Chambre du Congrès des États-Unis, Harlan Waksal, l’actuel DG d’ImClone, se lamentait : « Nous savons que nous pouvions et aurions dû mieux préparer notre candidature. Nous avons laissé tomber nos patients et, de cela, je suis profondément désolé. »

À présent l’entreprise fait face à la perspective de refaire des tests, ce qui ajoutera des années et des millions de dollars au processus de développement et d’approbation du médicament.

La mise en œuvre

Si les étourderies d’une telle magnitude sont rares, semble-t-il, il n’en demeure pas moins qu’une gestion efficace du processus réglementaire a un impact important sur la mise en œuvre et ses coûts associés.

Le tableau 1 montre le temps moyen d’approbation de nouveaux médicaments sur les grands marchés.

Tableau 1 – Temps moyen pour d’approbation de nouveaux médicaments	
Pays	Jours
Canada	608
Australie	536
États-Unis	496
Suède	360
Royaume-Uni	344

Source : Rawson, N.S.B. *J. de l’Assoc. méd. can.*, 2000-02-22

Tiré du Rapport préliminaire de BIOTECCanada à Industrie Canada sur la réalisation du potentiel de la biotechnologie, à partir d’une table ronde sur l’innovation qui s’est tenue les 23 et 24 mai 2002.

Le moment opportun de la commercialisation d’un composé a d’importantes répercussions sur les revenus qu’il peut générer. Le processus de réglementation représente donc un investissement important ayant d’importantes répercussions. Il doit être planifié et supervisé aussi étroitement et attentivement que toutes les autres étapes du développement d’un médicament.

Regulatory affairs—A critical hire

Choosing the right professional to pilot your company's regulatory affairs is critical. Regulatory affairs has evolved into a field where interpersonal skills are as important as the knowledge of the regulations. In addition to being a good fit with the existing team, it is important to ensure that the person you are hiring is a strategist—not just a technician. Prior experience with biotechnology products is also an asset. However, with a shortage of experienced senior regulatory professionals, it may not always be possible to hire someone with a proven track record in the biotech field. In these instances, providing your professional with external sources of support in the form of training and experienced consultants can make the difference between success and failure.

Thoughtful planning early on can help firms avoid serious problems later on in the process.

Involve your regulatory affairs professionals early, and often

With the right regulatory affairs staff in place, involve them early in the drug development process; failing to do so is one of the most common mistakes.

Thoughtful planning early on can help firms avoid serious problems later in the process. Once a particular compound has been identified as a potential candidate for development, all of the subsequent phases of product development become subject to rigorous regulations. Consequently, effective and thorough regulatory compliance in pre-clinical, manufacturing, clinical and post-approval stages can constitute a significant challenge. Misinterpretation of regulatory requirements, failure to anticipate agency concerns, inadequate documentation and record keeping, and insufficient validation of ineffective in-process controls are common errors that can be made. Having your regulatory affairs professionals involved early is the best way to avoid these common pitfalls.

If You Don't Know Where You're Going ...

The other benefit of involving regulatory affairs staff early in the development process is that it allows the team to develop a comprehensive regulatory strategy early. The old saying, "If you don't know where you're going, any road will take you there," holds true in drug development. All too often, a company will neglect to develop a comprehensive registration strategy.

The project team needs to develop the profile of what

Les affaires réglementaires – Un poste à pourvoir d'une importance décisive

Choisir le bon professionnel pour piloter votre entreprise en matière de réglementation a une importance décisive. Les affaires réglementaires sont devenues un domaine où les compétences interpersonnelles sont aussi importantes que la connaissance de la réglementation. En plus d'embaucher une personne s'intégrant bien à l'équipe en place, il est important de vous assurer qu'elle est compétente en matière de stratégie – et pas seulement en technique. Une expérience antérieure des produits biotechnologiques constitue aussi un atout. Comme il y a pénurie de professionnels expérimentés en réglementation, il ne sera pas toujours possible d'embaucher quelqu'un qui a un parcours éprouvé en biotechnologie. Si tel est le cas, donner à son spécialiste des sources de soutien externes sous la forme d'une formation ou de consultants expérimentés peut faire la différence entre le succès et l'échec.

Faites intervenir votre expert en réglementation dès le début et à de nombreuses reprises

Quand vous avez le bon personnel en réglementation en place, faites-le participer dès le début au processus de développement du médicament. Ne pas le faire est l'une des principales erreurs dans le processus de développement d'un médicament.

Procéder dès le début à une planification réfléchie peut aider l'entreprise à éviter de graves problèmes plus tard dans le processus. Une fois qu'un composé particulier a été choisi comme candidat potentiel au développement, toutes les phases suivantes de développement du produit se trouvent assujetties à une réglementation rigoureuse. Une réelle et profonde conformité dans les étapes pré-clinique, de fabrication, clinique et de suivi de l'approbation peut constituer un défi de taille. Une mauvaise interprétation des exigences réglementaires, l'incapacité à anticiper les inquiétudes des organismes, une documentation et une tenue de dossiers inadéquates, une validation insuffisante du contrôle des procédés infructueux sont les erreurs les plus habituelles. Faire participer son spécialiste en réglementation dès le début est la meilleure façon d'éviter ces pièges courants.

Si vous ne savez pas où vous allez...

L'autre avantage d'engager la participation précoce du personnel de réglementation dans le processus de développement est que cela permet à l'équipe d'élaborer une stratégie de réglementation globale dès le début. Le vieux dicton « Si vous ne savez pas où vous allez, aucune route ne vous y mènera » reste vrai pour le développement d'un médicament. Les entreprises négligent trop souvent d'élaborer une stratégie de réglementation globale.

L'équipe de projet doit élaborer le profil décrivant ce à quoi ils voudraient que le composé chimique ressemble

they would like the compound to look like when it reaches the market. What claims do you want to make? Which investigators should have experience with the product prior to launch? What would be the ideal dosage regimen? Some companies build an emerging product label—a living document that identifies the desired attributes, and is updated with the actual attributes as the profile emerges. With a target profile identified, development can focus on elucidating the salient information, and regulatory affairs staff can advise the team on what data will need to be in the application in order to attain these objectives.

Working with the regulator

Good strategic management blends analytical insight and experience. This is especially true in regulatory affairs, where the framework is flexible, and the requirements are never absolutely self-evident. Some of your best allies in the development of a sound strategy are the regulators themselves.

All major health authorities are available for consultation. In addition to gaining their advice and insight, it is an opportunity for your company to begin building a relationship with the regulator. Although a strong relationship will never replace good data, it can facilitate otherwise difficult negotiations throughout development.

A word of caution in approaching a health authority for advice—do not expect the regulator to design your development program or your protocols. If uncertain about the approach to take in a development situation, do not just ask for advice. Instead, submit a sound technical proposal describing your approach to the project. You can be reasonably certain of receiving technically sound feedback, which may help avoid developmental pitfalls.

une fois qu'il aura atteint le marché. Quelles allégations souhaitez-vous faire? Quels enquêteurs doivent procéder à des expériences sur le produit avant son lancement? Quel devrait être la posologie idéale? Certaines entreprises fabriquent une étiquette pour le nouveau produit – un document vivant qui établit les caractéristiques désirées, mis à jour à mesure que les caractéristiques réelles sont découvertes. Avec un profil cible déterminé, le développement peut se concentrer sur l'éclaircissement de l'information importante, et le service des affaires réglementaires peut conseiller l'équipe sur les données à inclure dans la candidature pour atteindre ces objectifs.

Travailler avec l'organisme de réglementation

Une bonne gestion stratégique est un mélange d'intuition analytique et d'expérience. C'est vrai en particulier pour la réglementation, où le cadre de travail est flexible, et où les exigences ne sont jamais absolument évidentes. Vos meilleurs alliés dans l'élaboration d'une bonne stratégie sont les organismes de réglementation eux-mêmes.

On peut consulter toutes les autorités sanitaires. En plus de bénéficier des conseils et de la perspicacité de l'organisme de réglementation, votre entreprise peut en profiter pour poser les bases d'une relation avec lui. Même si une relation forte ne remplacera jamais de bonnes données, elle peut faciliter des négociations qui autrement seraient difficiles tout au cours du développement.

Une mise en garde au moment d'approcher des autorités sanitaires pour obtenir des conseils : n'espérez pas que l'organisme de réglementation conçoive votre programme ou vos protocoles de développement. Si vous n'êtes pas sûr de la méthodologie à adopter pour le développement, ne demandez tout simplement aucun conseil. Soumettez plutôt une proposition technique impeccable décrivant la

méthodologie du projet. Vous pouvez être raisonnablement certain de recevoir de solides commentaires techniques, ce qui peut vous aider à éviter des pièges dans le développement.

Une fois que votre programme de développement est en route, si une situation inhabituelle ou inattendue survient, et si elle doit être signalée, assurez-vous d'en informer les autorités sanitaires rapidement.

L'enregistrement dans le monde

En dépit des derniers progrès en matière d'harmonisation, chaque pays a encore des exigences propres, ce qui aboutit à des applications personnalisées. À ce phénomène s'ajoute que les exigences et les politiques ne sont pas harmonisées dans le domaine de la biotechnologie, de sorte que les organismes de réglementation sont contraints



In the competitive world of pharmaceutical marketing, every move must be carefully weighed... a good move will make you, a bad move will break you.

Much like chess, your strategy, tactics and position must be considered for every decision. But unlike chess, a wrong move can cost you a lot more than a match.

It's for keeps. So when you move, move smart. Move to the regulatory professionals at Spectrum MMC.

For more information contact us at (514) 696-0303 or at Spectrum@SprintUS.com and make the move that will put your competition where you want them... in checkmate.

Power that works for you.™

SPECTRUM
Experience. Service. Quality.

With your development program underway, if unusual or unexpected situations arise (and if the situation warrants such notice) be sure that health authorities are informed promptly.

Global registration

Despite recent developments in harmonization, there still exist country-specific requirements that require custom applications. This is further compounded in the field of biotechnology, where individual regulators, in the absence of any policies or harmonized requirements, are being forced to develop policies and guidelines to cope with the immediate challenges the new technologies present. As each country moves forward with such legislation, the regulatory landscape becomes increasingly complex to manoeuvre in, for companies that are attempting global development.

In order to achieve rapid approval, these diverse and unique requirements must be addressed as part of the regulatory strategy. It is most efficient and cost-effective to factor the “real” requirements into the strategy from the beginning.

Manufacturing

Delays in approvals for conventional pharmaceuticals are as often due to deficiencies in the chemistry, manufacturing, and controls section of the application, as in the pre-clinical or clinical sections. The biotech industry can expect to carry an added burden in this area, because it is often more difficult to produce and control a biotech product than a conventional pharmaceutical.

Staying abreast of new regulations and guidelines, and adhering to existing requirements, is the best way to avoid issues that can delay development and approval.

Young companies are often staffed with scientists unfamiliar with the concept of “good manufacturing practices” (GMP). Some even view regulatory constraints as intellectual obstacles. These situations call for intensive training, in order to instill a GMP culture within the company. Failure to recognize that successful commercial practice is grounded in GMP compliance is one of the most serious mistakes a company can make.

Pharmacovigilance

A sound regulatory strategy should not stop at approval. Regulators around the world appear to be increasingly concerned about risk management, and a strong regulatory strategy should include some form of post-marketing surveillance.

PDUFA III, the third, five-year extension of the Prescription Drug User Fee Act in the U.S., authorizes the FDA to spend US\$70 million to increase its surveillance of drug safety during the first two years (or, for potentially dangerous medications, three years) on the market.

d'élaborer au jour le jour des politiques et des lignes directrices pour répondre aux défis que lancent les nouvelles technologies. Comme chaque pays adopte de telles législations, il devient de plus en plus complexe, pour les entreprises qui visent un développement international, de manœuvrer sur le terrain de la réglementation.

Pour obtenir une approbation rapide, il faut satisfaire à ces exigences diverses et particulières dans le contexte de la stratégie de réglementation. Il est bien plus efficient et économique d'intégrer les « vraies » exigences dans la stratégie dès le début.

La fabrication

Les délais d'approbation des médicaments classiques sont dus aussi souvent à des irrégularités dans les sections de la candidature consacrées à la chimie, à la fabrication et aux contrôles, qu'à des irrégularités aux plans pré-clinique et clinique. L'industrie de la biotechnologie peut s'attendre à supporter un fardeau supplémentaire dans ce domaine parce qu'il est souvent plus difficile de produire et de contrôler un produit biotechnologique qu'un médicament classique.

Rester au courant des nouvelles réglementations et lignes directrices et respecter les exigences en vigueur est la meilleure façon d'éviter les problèmes qui peuvent retarder le développement et l'approbation.

Les jeunes entreprises sont souvent dotées en personnel scientifique connaissant peu la notion de Bonnes pratiques de fabrication (BPF). Certaines voient même les contraintes réglementaires comme des obstacles intellectuels. Ces situations nécessitent une formation de fond pour favoriser une culture de BPF au sein de l'entreprise. Ne pas reconnaître qu'une pratique commerciale réussie est fondée sur la conformité aux BPF est l'une des plus graves erreurs qu'une entreprise puisse commettre.

Pharmacovigilance

Une bonne stratégie réglementaire ne devrait pas prendre fin avec l'approbation. Il semble que partout dans le monde les organismes réglementaires se préoccupent de plus en plus de la gestion des risques; une solide stratégie réglementaire doit prendre en compte une certaine forme de surveillance après la commercialisation.

PDUFA III, la troisième extension de cinq ans de la Prescription Drug User Fee Act [loi sur les frais d'ordonnances pour les médicaments] des États-Unis autorise la FDA à dépenser 70 millions de dollars (américains) pour augmenter la surveillance de la sécurité des médicaments au cours des deux (ou, pour des médicaments potentiellement dangereux, trois) premières années où ils se trouvent sur le marché.

Un système de base de données collectant de l'information sur les effets indésirables des médicaments au niveau de l'UE a été mis sur pied et a commencé à fonctionner en décembre 2001. L'objectif est que toute information sur la sécurité provenant des organismes de réglementation et de

A database system collecting adverse drug reaction information (ADRI) at the E.U. level has been developed, and it began functioning in December 2001. The objective is to have any safety information from regulatory agencies and industry go directly to the EMEA. Use of the database for the transmission of safety information will be obligatory by January 1, 2004.

With biotech products, potential adverse effects frequently have a long latency, occur at a low incidence, and lack early signs or symptoms. Consequently, regulators find themselves charged with balancing the risks and benefits of new technologies, where the risks are often unknown. Policy will evolve in the next several years to provide an appropriate framework for monitoring biotechnology products.

As an example, FDA recently issued the final document Gene Therapy Patient Tracking System (GTPTS), an outline of the requirements for a system that will eventually collect and analyze information pertinent to the safety of gene therapy recipients.

Tracking such developments, and incorporating them into a global registration strategy, will be important in the years to come. ☺

BIOGRAPHIES

Wayne Bryant, founder and President of Spectrum Medical Market Consultants, has more than 27 years of industry experience and expertise in dealing with clients, nationally and internationally. Prior to founding Spectrum in 1986, Mr. Bryant was Vice-President/General Manager of Publicité Anderson.

Spectrum Medical Market Consultants, established in 1986, offers both national and international services in the areas of medical, regulatory and scientific affairs. Spectrum Manages the Business of Science™. Spectrum has established a successful track record for the strategic management of complex marketing and regulatory issues. The authors can be contacted at: SpectrumMMC@SprintUS.com

l'industrie aille directement vers l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments. Il sera obligatoire d'utiliser cette base de données pour diffuser de l'information sur la sûreté des médicaments à partir du 1^{er} janvier 2004.

En ce qui concerne les produits biotechnologiques, les effets indésirables potentiels ont une longue latence, apparaissent à faible incidence et manquent de signes ou de symptômes précoces. Par conséquent, les organismes de réglementation se voient eux-mêmes chargés d'équilibrer les risques et avantages des nouvelles technologies, dont les risques sont souvent inconnus. Une politique va se dégager dans les quelques prochaines années qui fournira un cadre approprié pour superviser les produits biotechnologiques.

Par exemple, la FDA a récemment publié le document final Gene Therapy Patient Tracking System (GTPTS), qui donne l'ébauche des exigences d'un système qui éventuellement collecterait et analyserait de l'information se rapportant à la sécurité des bénéficiaires de thérapies géniques.

Il sera important dans les années à venir de repérer de tels développements et de les intégrer dans une stratégie de dépôt mondiale. ☺

BIOGRAPHIES

Wayne Bryant, fondateur et président de Spectrum Medical Market Consultants, a acquis plus de 27 ans d'expérience et d'expertise dans l'industrie auprès de clients canadiens et internationaux. Avant de fonder Spectrum en 1986, M. Bryant était vice-président et DG de Publicité Anderson.

La société Spectrum Medical Market Consultants, fondée en 1986, offre des services au Canada et dans le monde dans le domaine des affaires médicales, réglementaires et scientifiques. Spectrum gère Business of Science™. Elle s'est imposée comme référence dans la gestion stratégique des questions de commercialisation et de réglementation complexes. On peut communiquer avec les auteurs à SpectrumMMC@SprintUS.com.

