

有效的 CDMO 品質合約

Guest Column | September 6, 2023

對於許多製藥專業人士而言，使用合約商是他們(整個職涯的)既定要求，然對其他人，與第 3 方簽約的想法是個詛咒(anathema)

製藥成本呈指數增長、(虛擬生技公司的)崛起、(設施維護的)複雜性和成本不斷增加，及(許多)製藥公司降低內部設施開發風險並在(可能的)情況委託，導致小型和大型公司對 CDMO 的需求激增。此需求在(可預見的)未來不太可能減少，進而引出“如何識別和選擇優質 CDMO”的問題

CDMO 市場規模龐大且不斷成長；2019 疫情爆發前的數據顯示，光是歐洲市場就價值 371.7 億美元¹，預計 2020-2030 每年成長近 7%。2019 生技公司佔(開發階段的)藥品的 18%，而大型製藥公司僅佔 6%，佔僅 8 年前大型製藥公司開發案的一半⁴，此數據支持新興和虛擬生技公司正經由委託，開發自己的專案。藥品專案不因可變負載，導致內部(R&D 的)支出和管理費

選擇(合適的) CDMO 是複雜而艱鉅的任務，考量行業運營的監管框架，尋求 CDMO 的公司須找到(合適的)合作夥伴，開展業務。此文，討論尋找和管理最佳 CDMO 的方法，並強調(一些)常見的陷阱(pitfall)

開發和 GMP 營運的委受託，已非新鮮事，(許多)作者已討論；然，回顧 FDA 行業指南《Contract Manufacturing Arrangements for Drugs: Quality Agreements 2016》的摘錄，是有用的³

“然，所有者與合約工廠(委受託者)間的協議，(有時)未明確定義雙方 CGMP(相關)角色及製造業務和活動。當雙方清楚了解 CGMP(相關)角色和生產職責時，(使用合約工廠的)委託者、(為委託者提供服務的)合約工廠及最終服用(根據(這些)安排生產的)藥品的患者，(可能)會(在許多方面)受益。可提高委受託速度和效率，提供專業技術及知識並擴大產能”

關鍵在，尋找委受託者的人，明確定義責任和管控藥品，最終確保患者安全

計劃書的要求(RFP)

(許多)公司都有(現成的)選擇受託者(供應商)流程，其中(許多)包括發布 RFP² 的規範；然，(識別 CDMO 的)早期階段，經由 RFP 尋求 CDMO 參與前，須(大量的)思考和規劃。委受託者需考量(委受託專案的)關鍵面向及如何內部管理和資源配置

RFP 是確定優良 CDMO 的關鍵步驟。實現(有意義的) RFP 需(坦率地)分享(所需藥品的)目標，故僅在(嚴格的)保密協議下進行。黃金法則是定義、指定/規範(specify)和識別；(模糊的) RFP 會導致混亂，(最終)導致客戶計畫書不準確。最佳實踐是

- **指定(規範)**活性藥物物質(ADS)和關鍵或(所需的)賦形劑 (若已知)
- 包括製程
- **識別**(任何)已知的重要製程參數(KPP)
- **定義**產出藥品 (劑量、體積等)
- **定義**目標患者群體，例如：成人、兒童或新生兒
- **確定**產品最終(使用的)市場

RFP 在以下方面(雖不詳盡)，然對**實現**(令人滿意的)受託者**選擇**流程，至關重要

目標產品概廓(TPP)

此為**搜尋**和**討論**(任何)委受託者的良好起點。考量您(期望)經營的市場，例如：臨床試驗場所(site)和首個遞交文件地點 (例如：歐洲、日本或北美)。(所有這些)都與**所選** CDMO 的地點(location)有關。具體而言，與 CDMO 是否**擁有**(為這些市場開發或製造藥品的)專業知識有關。藥品屬性：是 β-內醯胺、大分子或致敏劑？是腸胃外(無菌製劑)、固體口服、或外用，或多劑型組合？(這些)都**影響**(選擇委受託者的)關鍵面向。雖(這些)問題(可能)看來簡單，然令人驚訝的是，合約客戶(經常)回答“**我們不確定**”或“**仍有待確定**”

技術細節

受託者的回饋(經常表明)，**缺乏**清晰度(或技術細節)，使得很難為客戶**提供**(健全的)計劃書。即使有(非常詳細的)描述，(有時)也很難**辨別**(discern)客戶需求。技術方面(至少)應包括

- 立場聲明資訊(PSI)：需要什麼(即劑型、市場規格)?
- (具體)可**交付**成果、開發製造(安定性臨床試驗用品)等
- **專案範圍**
- 可**交付**成果(或最終產品)的**時間表**、(任何)**里程碑**或(概念)**證明**(proof)工作？
- 最低**要求**，例如：濃度或(在特定設備上)製造的能力
- 提交(送件)**要求**：包括(所需的)特定市場或監管文件，例如：IMPD 或 IND 或支持 MAA (或 NDA)

在(更基本的)層面上，客戶應(清楚地)**敘明**：用於**開發**、**放大**(或**縮小**)的項目，或用於**製造**和**監控**的項目

品質和技術協議 (QTA)

此定義文件對“如何**建立**客戶和受託者間的關係”，至關重要。人們很容易**陷入**假設(或友誼)的陷阱(trap)，(特別是)若客戶已從**先前**活動，**了解**受託者。請參閱當地監管機構的指南，例如：本文前面提到的 FDA 指南

實用性

地上的靴子

尋求 CDMO 服務前，您需**決定**如何管理工作；(主要)經由在 CDMO 期間，**部署**(經驗豐富的)個人或團隊來完成。(這樣)可方便**溝通**並**減少**(因**誤解**而造成**延誤**的)風險；然，需**投入**(更多的)資源。另 1 選擇是與 CDMO(受託者)**保持**(一定的)距離，主要**自主**運行，並**按計劃**向客戶回報(更新)。這樣做**沒有**正確或不正確，值得注意：參與前，**決定**(預期)路線，因這將**決定**“如何審查計畫書”

評價受託者(供應商)經驗

受託者需**需**哪些基本經驗，才能(完全)**滿足**客戶期望？此為重要面向，因它**支持**受託者(成功)完成工作的能力。他們(過往的)表現如何？委託者在(其他)項目，有(與受託者)合作經驗？這些是(需**提出**的)關鍵問題，及(任何)**提供**的參考或建議。受託者與監管機構的**關係**(若適用)？

上述(許多)標準，可**歸類**為 1 個總類別：**溝通**

(委受託者間)**溝通不良**是**導致**(不可預期的/unforeseen)延誤、專案錯誤，(甚至)徹底失敗的最大原因之一。在合約討論中，(儘早)**定義**角色和責任，並**發展**和**培育**雙方間的**公開對話**，非常重要。(通常)各方具**單點**通訊(聯繫)窗口；此情況，(這些)聯繫窗口**須具備**(促進此點的)**經驗**和(公司間的)**聯繫**，還須對藥物**開發**和**製程**及(相關的)商業化有**詳細**、**務實**的工作知識。跨公司團隊會議、指導團隊和虛擬會議，都可**根據**聯繫窗口、地點(location)和(專案的)時間表，**發揮**作用。良好溝通總**帶來**專案的成功

評價 RFP 受託者(供應商)回應

評價(受託者回應)是(決策過程的)最後關鍵階段，**評價**過程需**專注**於(幾個)面向

1. CDMO 管理團隊是否有(足夠的)經驗**管理**項目，或(更準確地說)是否有(適當的)**經驗**，例如：注射劑(或吸入給藥系統)的經驗？
2. 受託者是否有(健全的)QA 和(適當的)QMS？已**確認**(verified)？
3. 受託者**提供**專案管理內容？
4. (正在開發的)**技術**或藥物**遞送**系統，是否**擁有**(足夠的)內部專業知識，是否有(任何)具體**要求**？

為您的專案**識別**和**管理**(正確的)CDMO 或合約夥伴，**並非**(不可能的)任務；然，充滿**陷阱**，(有時)甚至是**困難**的對話。**找到**(合適的)公司、在(合適的)地點、**擁有**(合適的)經驗和設施，至關重要。(那些)**尋求** CDMO 的人，**不應**被業務開發部門(承諾的)激進或(不可能的)時間表所左右，而(這些)時間安排**無法**經由健全性檢查。(所有)受託者都應由(有經驗的)人，進行**檢查**(examine)，他們不僅可**檢查**受託者的能力，還可**檢查**專業知識及受託者在討論中**提出**的(任何其他)理由

開發和 GMP 營運的委受託，最終須**產生**(高品質的)資料集和/或(高品質的)產品，因公司正為(高品質的)流程**付費**。最終，**獲得**(患者所需的)優質藥品，**始於**(正確的)雙方(合約商)

風險

委受託工作(始終)**存在**風險。您**需**值得信賴、擁有優良紀錄、(訓練有素的)人員且(資源充足的) CDMO。若你(最終/end up)在 CDMO 內爭取資源，那麼選擇 CDMO 來**緩解**(你自己的)資源限制，**不是**好的選擇。凡事**具**風險；**了解**和**降低**風險是關鍵，**擁有**(可參與的)優良的 CDMO，是**建立**此關係和**降低**風險的關鍵起點

買者自負 (或出錯時，會發生什麼事)

選擇受託者流程**沒有**(任何)保證；即使有(最好的)計劃，事情也會**出錯**。這適用於所有(受託者的)選擇—您選擇的受託者(可能)會突然**縮小**規模或被(競爭對手)**收購**。此情況，您所能做的就是(盡可能)**靈活**，並在**看到**明確的目標下，(不斷地)將其**傳達**給受託者管理團隊。除(這些)策略議題外，還(可能)發生其他情況，例如：**變更**輸入 API 或賦形劑的材料、無法預見的(**foreseen**)(基於製程經驗而優化的)製程**變更**，或方法需重新開發和/或確效的分析方法**錯誤**或**失敗**。同理，您須**保持**(明確的)目標，並與 CDMO **保持**(開放的)溝通。目的是讓 CDMO **交付**您的項目，並讓您 (作為客戶/委託者) **實現**您的目標

為您的工作**選擇**(合適的) CDMO 並**不**容易，且永遠**不應**這樣認為；然，CDMO 網絡作業**充滿**技術精湛、(經驗豐富的)製藥專家，關鍵是**找到**(最適合您工作的)專家。將工作委託給受託者(供應商)**不會**消失；這是(不斷**增長**的)趨勢，CDMO 是製藥行業的關鍵組成部分

References

1. Research and Market. 2021. European Pharmaceutical Contract Development and Manufacturing Organization Market 2020-2030; <https://www.businesswire.com/news/home/20210125005302/en/European-Pharmaceutical-Contract-Development-and-Manufacturing-Organization-Market-2020-2030---ResearchAndMarkets.com> [Accessed June 8, 2023]
2. The case for streamlining RFIs in the pharmaceutical industry. 2020. Clinical Trials Arena. <https://www.clinicaltrialsarena.com/features/pharma-rfi-streamlining-evaluation/> [Accessed June 12, 2023]
3. Contract Manufacturing, Arrangements for Drugs: Quality Agreements Guidance for Industry, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Centre for Drug Evaluation and Research (CDER), Centre for Biologics Evaluation and Research (CBER), Centre for Veterinary Medicine (CVM); November 2016, <https://www.fda.gov/media/86193/download>. [Accessed June 3, 2023]
4. Pharma R&D Annual Review 2019, Pharmaprojects, Informa; <https://pharmaintelligence.informa.com/~media/informa-shop-window/pharma/2019/files/whitepapers/pharma-rd-review-2019-whitepaper.pdf>

Source: [Effective Quality CDMO Contracting \(outsourcedpharma.com\)](https://www.outsourcedpharma.com)