

INDUSTRIALIZZAZIONE E REGOLAMENTAZIONE DI PRODOTTI BIOTECNOLOGICI

Obiettivi formativi

Prospettiva industriale relativa ai requisiti di sviluppo e produzione di prodotti biotecnologici per la cura e la prevenzione di malattie, sia dal punto di vista tecnico che normativo.

Modalità esame

Orale

Contatto preferenziale

cri_cam@yahoo.com

Questo corso contiene informazioni a scopo didattico, non correlate in alcun modo a dati rilevanti per GSK Vaccines, e fa riferimento al mio personale punto di vista.

Cristiana Campa

INDUSTRIALIZZAZIONE E REGOLAMENTAZIONE DI PRODOTTI BIOTECNOLOGICI

Lezioni (C Campa)

- Martedì 12/05 : **17-19**
- Mercoledì 13/05: **17-19** (inizio ore 17:30)
- Venerdì 15/05: **17-19**
- Lunedì 18/05: **17-19**
- Mercoledì 21/05: **17-19**
- Giovedì 22/05: **17-19**

INDUSTRIALIZZAZIONE E REGOLAMENTAZIONE DI PRODOTTI BIOTECNOLOGICI

Esami

- Modalità, tempi- discussione

- **Quality by Design: principi scientifici e applicazioni ai prodotti biotech**
 - Identificazione degli attributi associati all'efficacia e alla sicurezza di un prodotto (*Critical Quality Attributes, CQAs*)
 - Identificazione dei parametri critici di processo (*Critical Process Parameters, CPPs*)
 - Approcci per la definizione dei criteri di accettabilità per CQAs e CPPs
 - *Strategie analitiche di prodotto e di processo*
 - *Control strategy*
 - Esempi di applicazione del *Quality by Design*



Industrializzazione

- Interazioni con gli Enti Regolatori
- Regolamentazione/ Linee Guida
- Ruoli e responsabilità aziendali
- Proprietà intellettuale

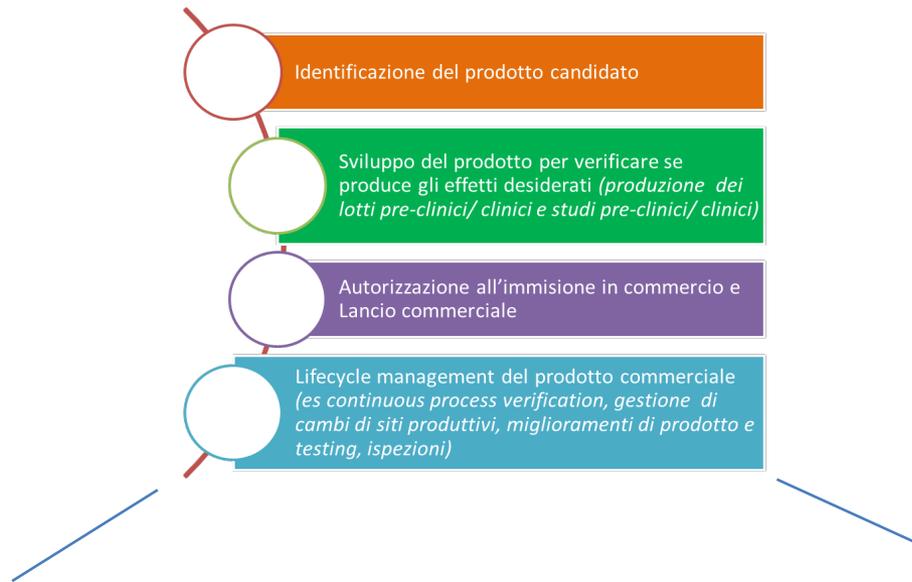
Identificazione del prodotto candidato

Sviluppo del prodotto per verificare se produce gli effetti desiderati (*produzione dei lotti pre-clinici/clinici e studi pre-clinici/clinici*)

Autorizzazione all'immisione in commercio e Lancio commerciale

Lifecycle management del prodotto commerciale (*es continuous process verification, gestione di cambi di siti produttivi, miglioramenti di prodotto e testing, ispezioni*)

Industrializzazione e requisiti tecnici



Cosa è necessario per produrre e rilasciare un lotto di prodotto sicuro ed efficace?

- Conoscere il **Prodotto** e le caratteristiche importanti per la sua efficacia e sicurezza (struttura, formulazione)
- Avere un **Processo** in grado di generare il materiale della giusta qualità in maniera sostenibile (alte rese e riproducibile)
- Avere **Test analitici** in grado di monitorare la qualità del prodotto e le prestazioni del processo

Industrializzazione e requisiti tecnici

- Quali sono le sfide associate allo sviluppo e alla produzione commerciale di **prodotti biologici**?
- Quali **strategie** possiamo mettere in campo per supportare lo **sviluppo** e il **lifecycle management** dei prodotti biologici?

MEDICINALI DI ORIGINE BIOLOGICA (BIOLOGICS)

Secondo la definizione di medicinale biologico dell'EMA **“Un medicinale biologico è quello che contiene una o più sostanze attive derivate da una fonte biologica**; alcune di queste sostanze attive possono essere già presenti nell'organismo umano ad esempio proteine come l'insulina, l'ormone della crescita e l'eritropoietina. I medicinali biologici sono molecole più grandi e più complesse rispetto ai medicinali non biologici. Soltanto gli organismi viventi sono in grado di riprodurre tale complessità” (EMA/837505/2011).

I medicinali biologici sono, quindi, farmaci il cui principio attivo è rappresentato da una sostanza prodotta o estratta da un sistema biologico. **Tra i medicinali biologici sono compresi anche i medicinali biotecnologici** che derivano dai seguenti processi di produzione: ad esempio tecnologie da DNA ricombinante; espressione controllata di geni portatori di codici per proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti, comprese cellule trasformate di mammiferi; metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali (Doc. Ref. EMEA/74562/2006 Rev1).

Appartengono alla categoria dei **farmaci biologici ormoni ed enzimi, emoderivati e medicinali immunologici come sieri e vaccini, immunoglobuline ed allergeni, e anticorpi monoclonali.**

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Secondo_Concept_Paper_AIFA_BIO_SIMILARI.pdf

MEDICINALI DI ORIGINE BIOLOGICA (BIOLOGICS) -cont

I medicinali biologici differiscono dalle sostanze attive sintetizzate tramite metodiche di chimica farmaceutica tradizionale per molti aspetti, tra i quali, ad esempio:

- **Il peso molecolare.** Ad esempio, l'insulina ha una massa molecolare di 5.800 Dalton (Da) e la massa degli anticorpi monoclonali può raggiungere i 150.000 Da. Le piccole molecole hanno tipicamente una massa di 100-1000 Da.
- **La complessità strutturale.** Ad esempio, per proteine è possibile avere diverse modifiche post- traduzionali (glicosilazione, etc); per glicconiugati possono essere presenti distribuzioni di peso molecolare/ cross-linking
- **La stabilità del prodotto finale.** I prodotti biofarmaceutici sono tipicamente più suscettibili di degradazione fisica e chimica rispetto alle piccole molecole. il che può influenzare il loro profilo di efficacia e/o sicurezza.
- **Il profilo delle impurezze.** In generale, le macromolecole tendono ad avere impurezze più complesse rispetto alle piccole molecole, il che può comportare un più alto profilo di rischio.

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Secondo_Concept_Paper_AIFA_BIO_SIMILARI.pdf

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/i-farmaci-biotecnologici-e-le-sfide-dell%E2%80%99innovativit%C3%A0-il-sistema-regolatorio>

ICH Q6B: Definitions

- **Impurity**

Any component present in the drug substance or drug product which is not the desired product, a product-related substance, or excipient including buffer components. It may be either process- or product-related.

- **Process-Related Impurities**

Impurities that are **derived from the manufacturing process**. They may be derived from cell substrates (e.g., host cell proteins, host cell DNA), cell culture (e.g., inducers, antibiotics, or media components), or downstream processing (e.g., processing reagents or column leachables).

- **Product-Related Impurities**

Molecular variants of the desired product (e.g., precursors, certain degradation products arising during manufacture and/or storage) **which do not have** properties **comparable** to those of the desired product with respect to **activity, efficacy, and safety**.

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6B/Step4/Q6B_Guideline.pdf

ICH Q6B: Definitions

■ Product-Related Substances

Molecular variants of the desired product formed during manufacture and/or storage which are active and have no deleterious effect on the safety and efficacy of the drug product. These variants possess properties comparable to the desired product and are not considered impurities.

■ Degradation Products

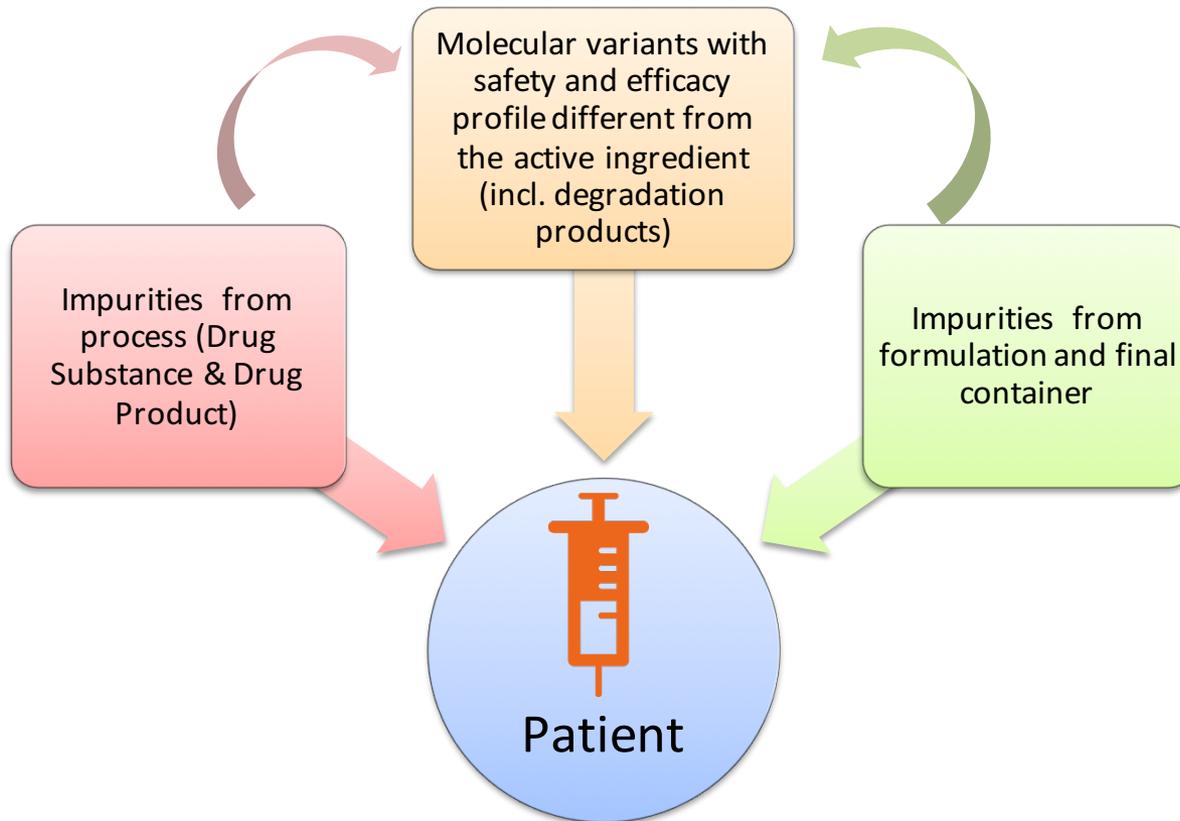
Molecular variants resulting from changes in the desired product or product-related substances brought about over time and/or by the action of, e.g., light, temperature, pH, water, or by reaction with an excipient and/or the immediate container/closure system. Such changes may occur as a result of manufacture and/or storage (e.g., deamidation, oxidation, aggregation, proteolysis). Degradation products may be either product-related substances, or product-related impurities.

■ Contaminants

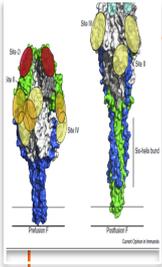
Any adventitiously introduced materials (e.g., chemical, biochemical, or microbial species) not intended to be part of the manufacturing process of the drug substance or drug product.

Impurities may impact safety and efficacy of a biological product

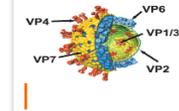
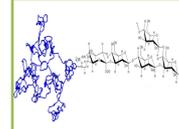
Impurities may be generated or increased during manufacture and/or storage of the drug product. These may be either the same as those occurring in the drug substance itself, process-related, or degradation products which form specifically in the drug product during formulation or during storage (ICH Q6B).



Sfide: sviluppo di prodotti biologici



Complex products and processes → difficult characterization



Wide variety of possible product **categories/ structural** features, → sometimes limited possibility to leverage information from different products



Analytical strategy: structural and formulation changes → impact on efficacy

Selected Formulation Factor	zeta particle size	API impurities
APSD	Red	Green
DDU	Red	Green
Assay	Green	Green
Impurities	Green	Red
Leakage	Green	Green
Moisture Content	Green	Green
Micro	Green	Green
Particulates	Green	Yellow
	Not Critical / Significant	Potential Monitor

Knowledge of **antigen structure, formulation, analytics and process** are instrumental for attribute selection and ranges to be clinically explored



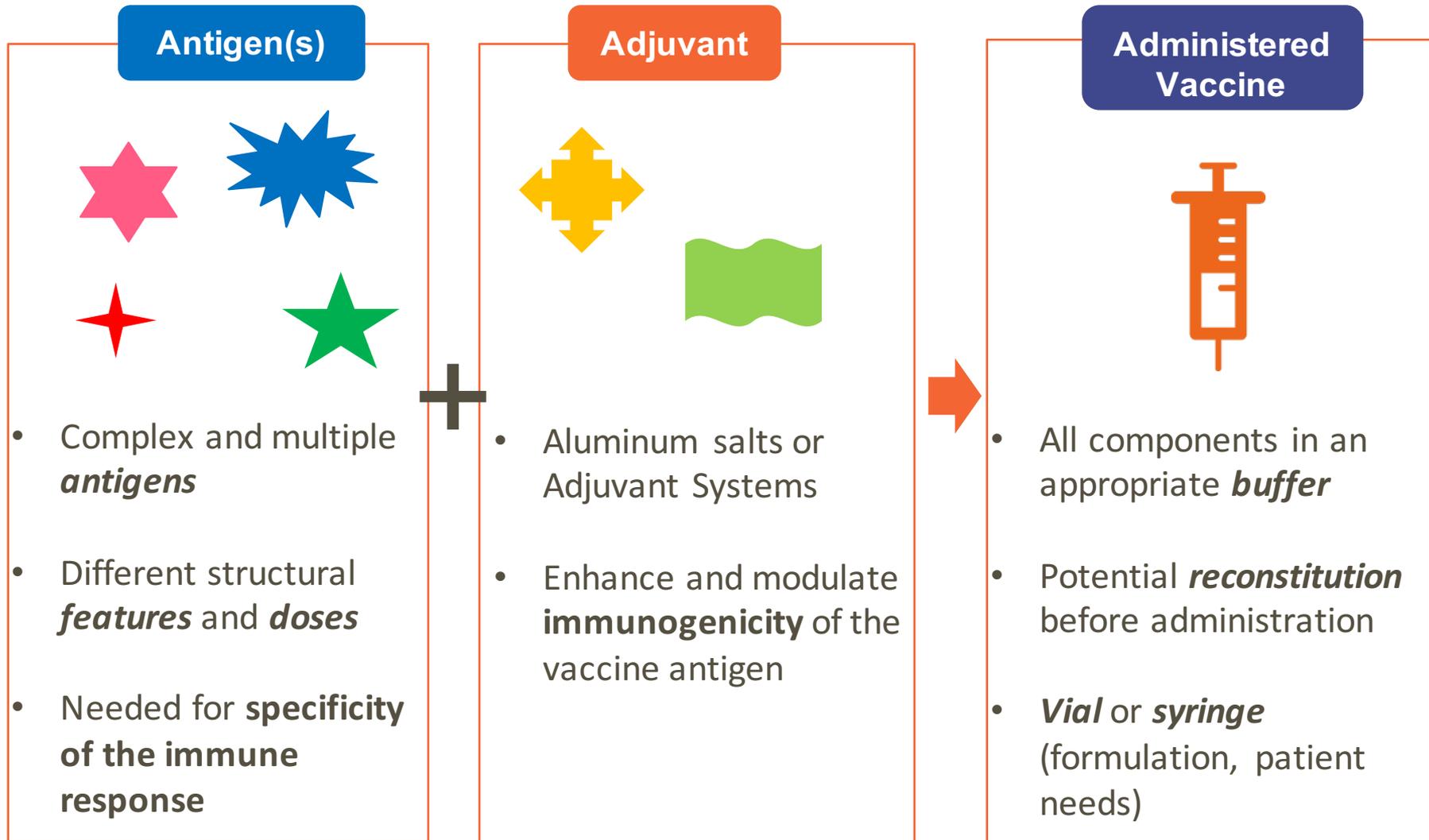
Aggressive timelines : product, process, analytical development (especially in case of disease outbreaks)

Esempio: vaccini

- A **vaccine** is a biological preparation that provides active acquired immunity to a particular disease
- A vaccine typically contains an ***agent that resembles a disease-causing micro-organism*** and is often made from ***weakened or killed forms of the microbe, its toxins or one of its surface proteins***.
- The agent stimulates the body's immune system to recognize the agent as a threat, destroy it, and keep a record of it, so that the immune system can more easily recognize and destroy any of these micro-organisms that it later encounters.
- Vaccines can be prophylactic (to prevent or ameliorate the effects of a future infection by any pathogen) or therapeutic (against an existing pathology)



Esempio: vaccini

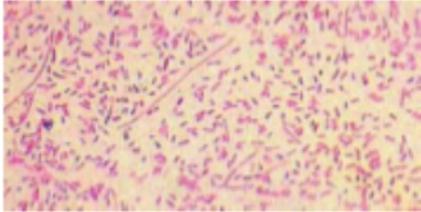


Esempio: vaccini

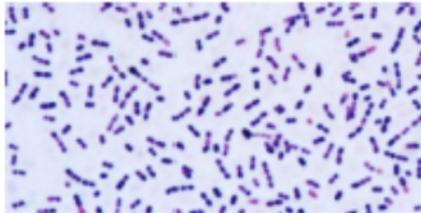
Component	Examples
Active Vaccine Ingredient(s)	polysaccharide
	Polysaccharide conjugated to carrier (protein, peptide, particle)
	Attenuated virus
	Virus like particle
	Recombinant protein
	Peptide
Adjuvant	Alum hydroxide – Alum phosphate
	Emulsions (MF59, AS01)
Salts, Buffer systems, Bulking agents	NaCl, Na/K Phosphate, Sucrose, gelatine, Aminoacids
Surfactants	Poloxamer, polysorbate 80

Esempio: vaccini glicoconiugati

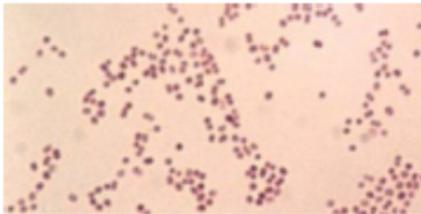
Haemophilus influenzae type B (Hib)



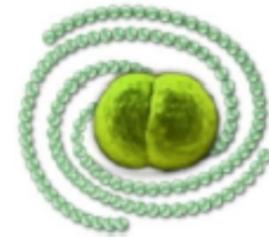
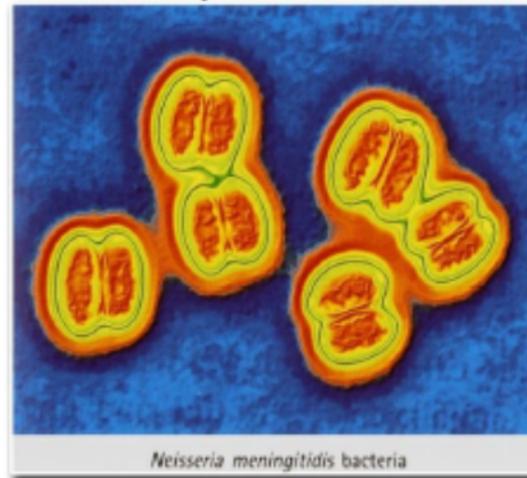
Pneumococcus



Meningococcus



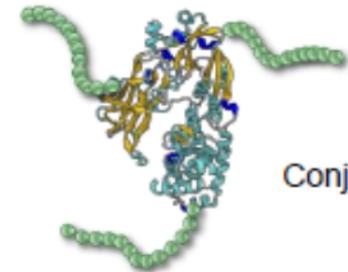
Capsule



Capsule

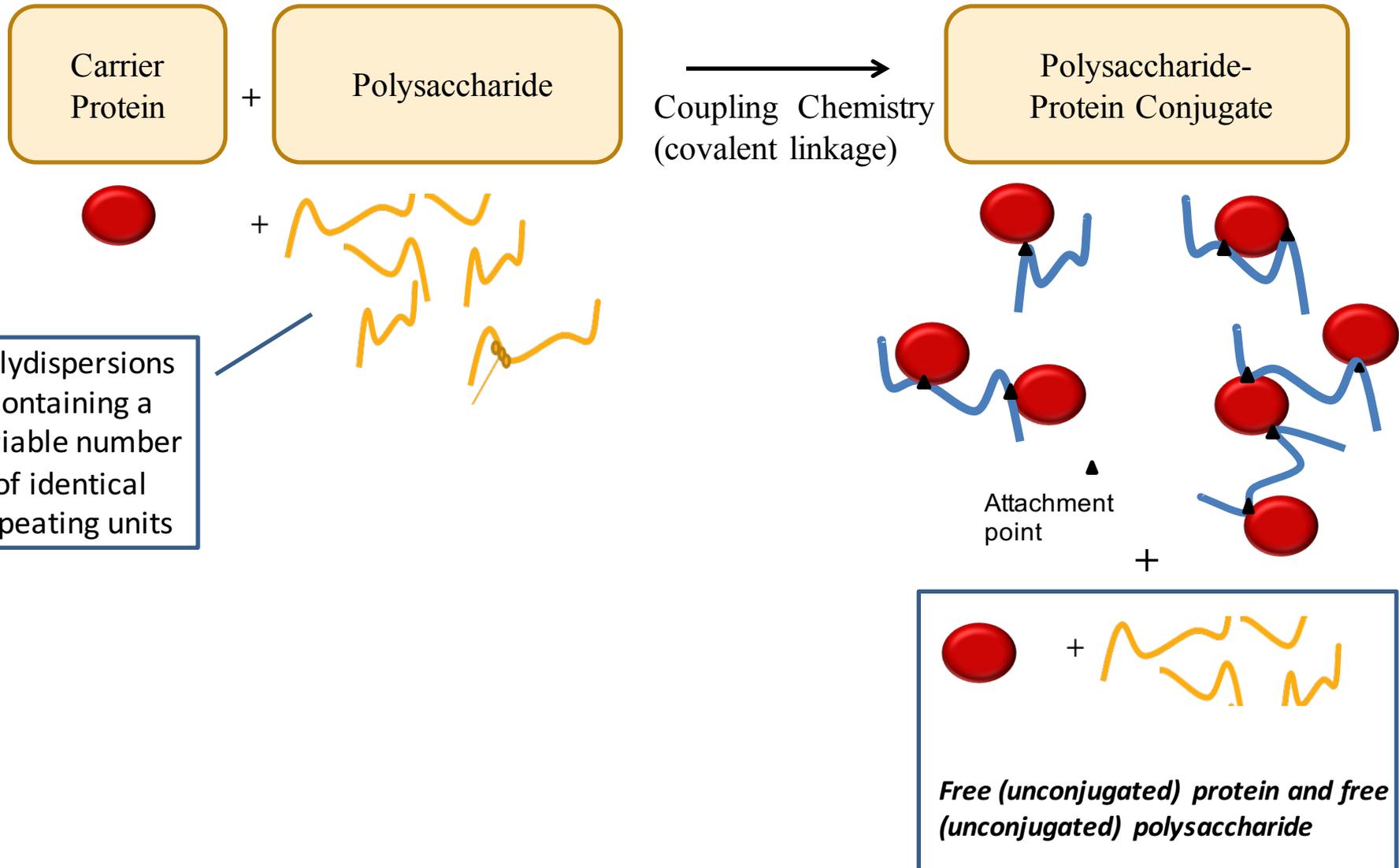


Polysaccharide



Conjugate

Esempio: vaccini glicoconiugati



Esempio: vaccini glicoconiugati

Free (unconjugated) protein:

- Tipicamente non ha impatto sulla sicurezza e l'efficacia dei vaccini glicoconiugati
- La sua quantità deve essere comunque monitorata per verificare l'andamento della reazione di coniugazione e della eventuale purificazione del glicoconiugato

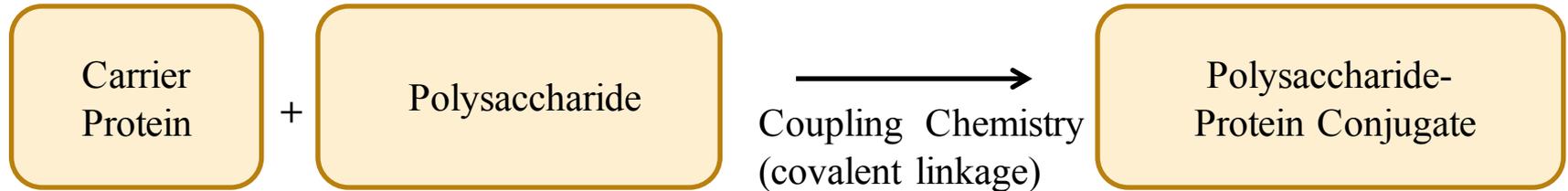
Free (unconjugated) polysaccharide:

- La sua quantità deve essere comunque monitorata per verificare l'andamento della reazione di coniugazione e della eventuale purificazione del glicoconiugato
- Può essere anche un prodotto di degradazione del glicoconiugato, e quindi il suo aumento nel tempo può causare la perdita dell'efficacia del vaccino

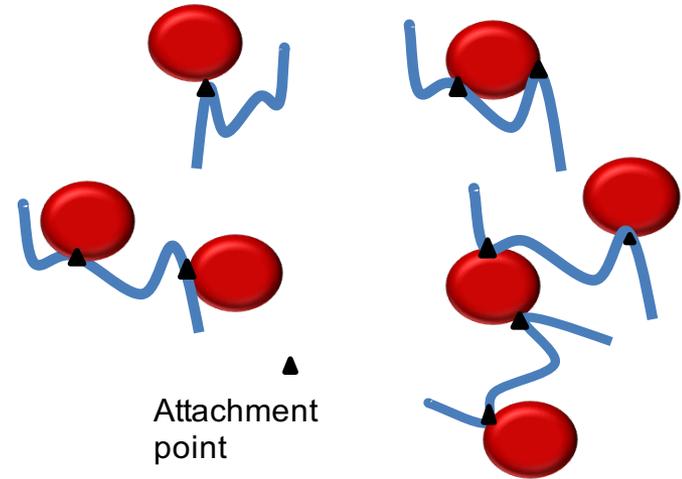
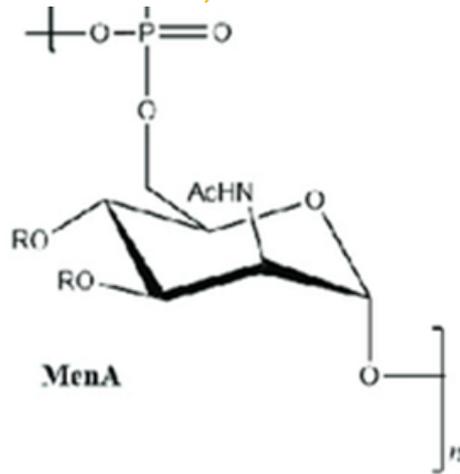


Due reagenti residui della stessa reazione di coniugazione possono essere monitorati per ragioni diverse

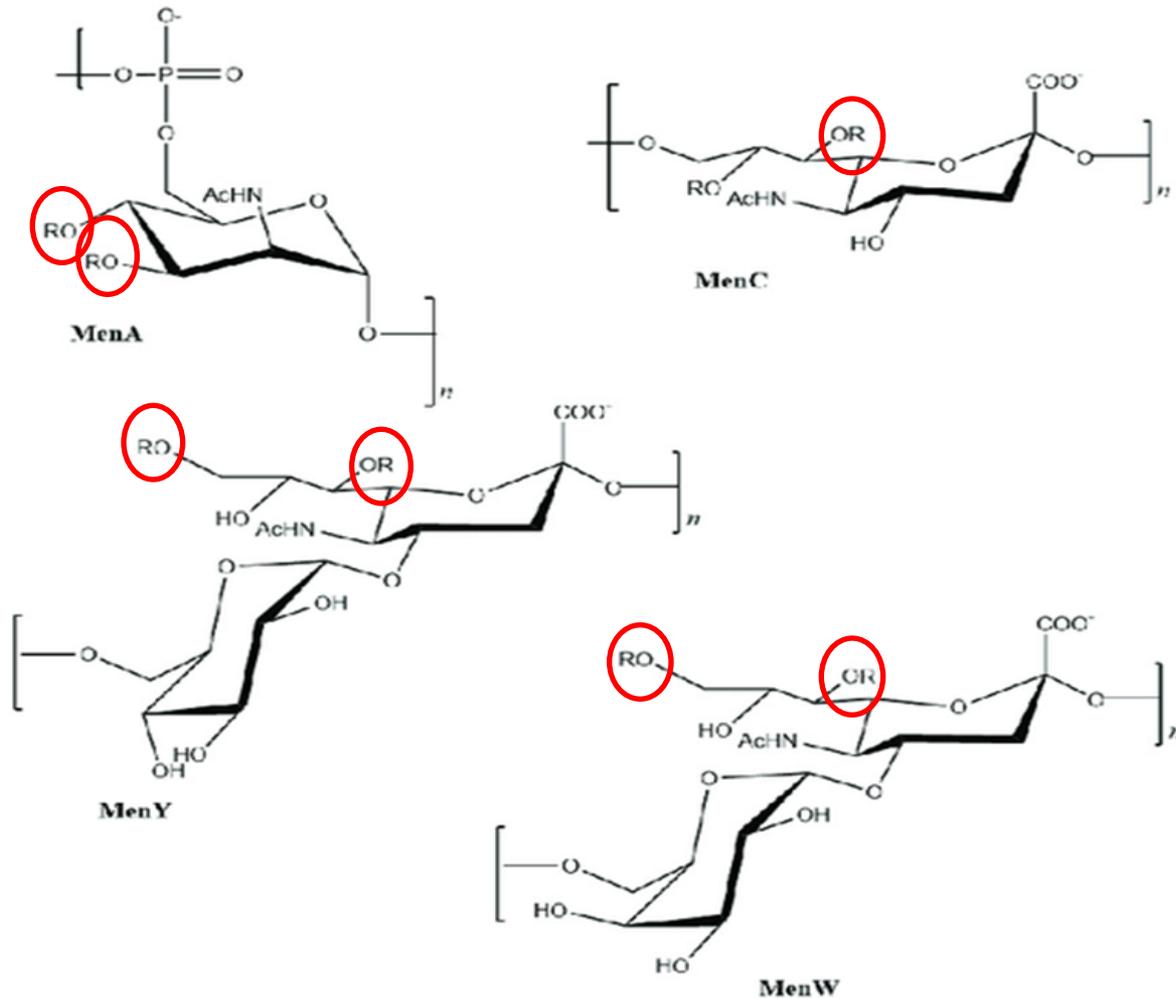
Esempio: vaccini glicoconiugati meningococcici



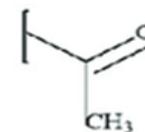
Polydispersions containing a variable number of identical repeating units



Esempio: vaccini glicoconiugati meningococcici, O-acetilazione



R and Ac = acetylation



Esempio: vaccini glicoconiugati meningococcici, O-acetilazione

La **stessa caratteristica strutturale** (O-Acetilazione) ha **diversa rilevanza** per l'efficacia del vaccino, **per i diversi serogruppi** (ad esempio è importante per il MenA ma non per il MenC)



Diversity and complexity



È necessario studiare con attenzione le varianti strutturali, ad esempio derivanti da degradazione, per verificarne l'impatto sull'efficacia

Non sempre è possibile utilizzare le conoscenze derivanti da prodotti simili