

# 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**

Scritto

## **Contatto preferenziale**

cri\_cam@yahoo.com

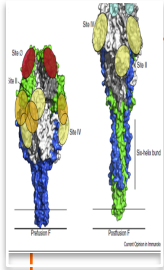
Questo corso contiene informazioni a scopo didattico, non correlate in alcun modo a dati rilevanti per GSK Vaccines, e fa riferimento al mio personale punto di vista.

***Cristiana Campa***

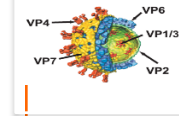
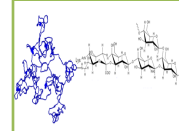
## Industrializzazione e requisiti tecnici

- 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?

# 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 Facts		
	API 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: CQA, A-Vax Case study

		Score				
		1	2	3	4	5
Impact Score	2	2	4	6	8	10
	8	8	16	24	32	40
	25	25	50	75	100	125

Severity Score

Per i prodotti biologici, l'identificazione dei CQAs è un processo che può protrarsi nel tempo durante lo sviluppo, man mano che vengono acquisite conoscenze sul rapporto tra le caratteristiche strutturali e la funzione del prodotto

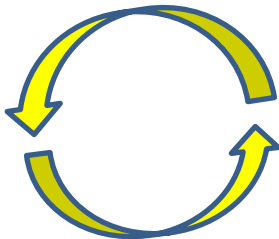
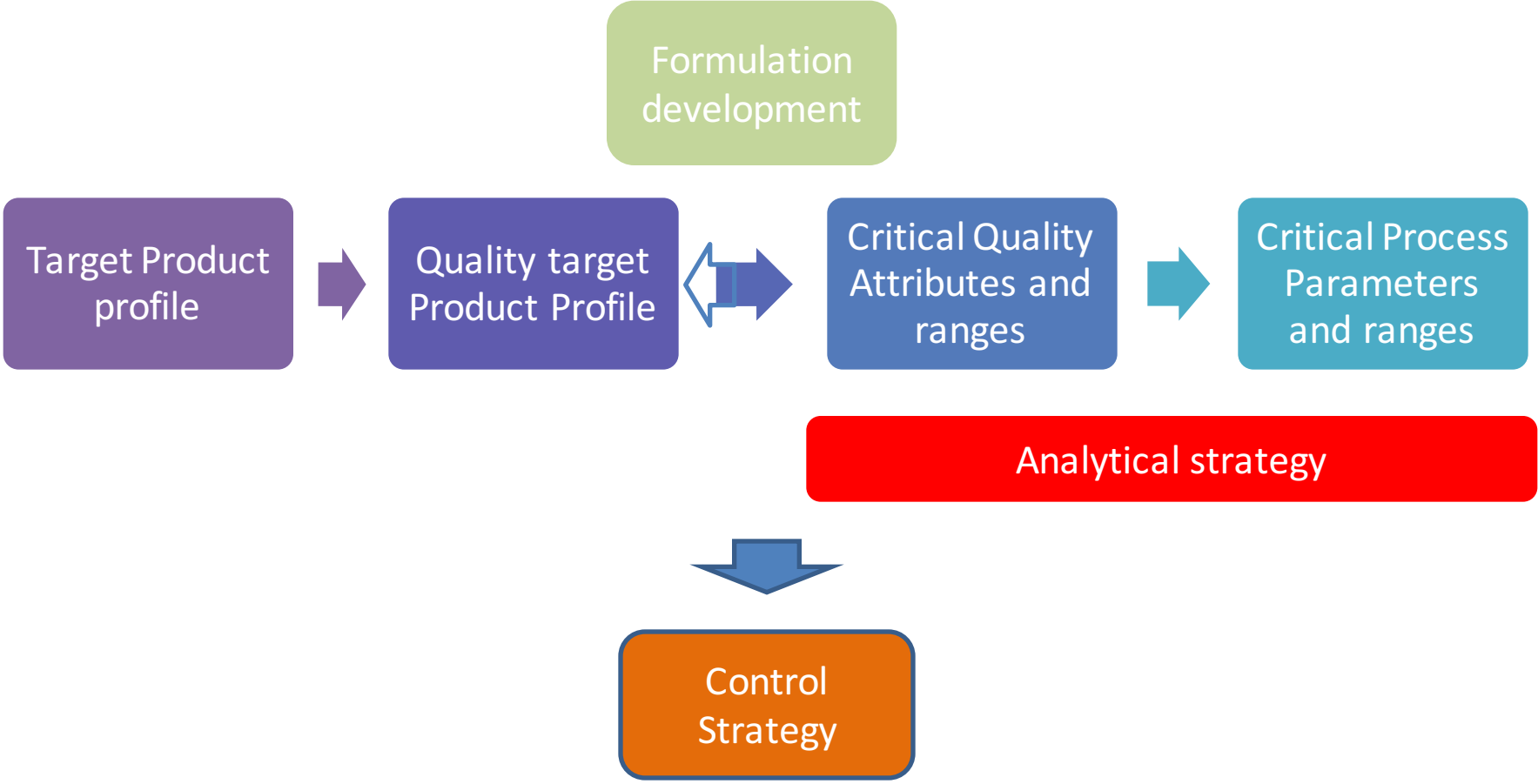
# Esempio: CQA, A-Vax Case study

Quality/Product Attribute	Method	I*	U*	S*
<b>Potency</b>				
Serotypes 1-4 (correlation)	mAb-based Competitive ELISA (adsorbed)	25	2	50
Animal Model for Type 5	Murine Serology (adsorbed)	25	2	50
<b>Purity (desorbed Ps-VLP)</b>				
Peptidoglycan Level	Calculated	8	3	24
Monomer	Reducing CGE	25	2	50
Complexes/Aggregates	Non-reducing CGE	25	2	50
<b>Product-derived Impurity (desorbed Ps-VLP)</b>				
Complexes/Aggregates	Non-reducing CGE	25	3	75
<b>Process-derived Impurity</b>				
Activation and Conjugation Reactants	Calculated	8	5	40
<b>Structure/Function (Charac.) (adsorbed Ps-VLP unless indicated)</b>				
VLP Structure	Cryo-TEM	8	5	40
Ps/VLP/Adjuvant Ratio	Calculated	8	5	40
VLP Linear and Conformational Epitopes	mAb-based ELISA (desorbed)	8	5	40
Ps Size Distribution	HPSEC-MALLS-RI	25	5	125
Size of Aggregates	DLS (desorbed)	25	5	125
Extent of Conjugation (as Ps-VLP, free Ps, and free VLP)	Reducing CGE	25	3	75
<b>Other</b>				
Quantity (as Protein Content)	Calculated	25	2	50
Quantity (as Ps Content)	Calculated	25	2	50
Fill Volume in Container	Compendial	25	1	25
Endotoxin	Compendial	25	1	25
Completeness of Adsorption (Adsorption to Al)	mAb-based ELISA (adsorbed)	25	5	125
Aluminum Content	ICP or AA	25	1	25

Reconstituted  
A-VAX  
(adjuvant +  
Ps- conjugate)  
Third iteration

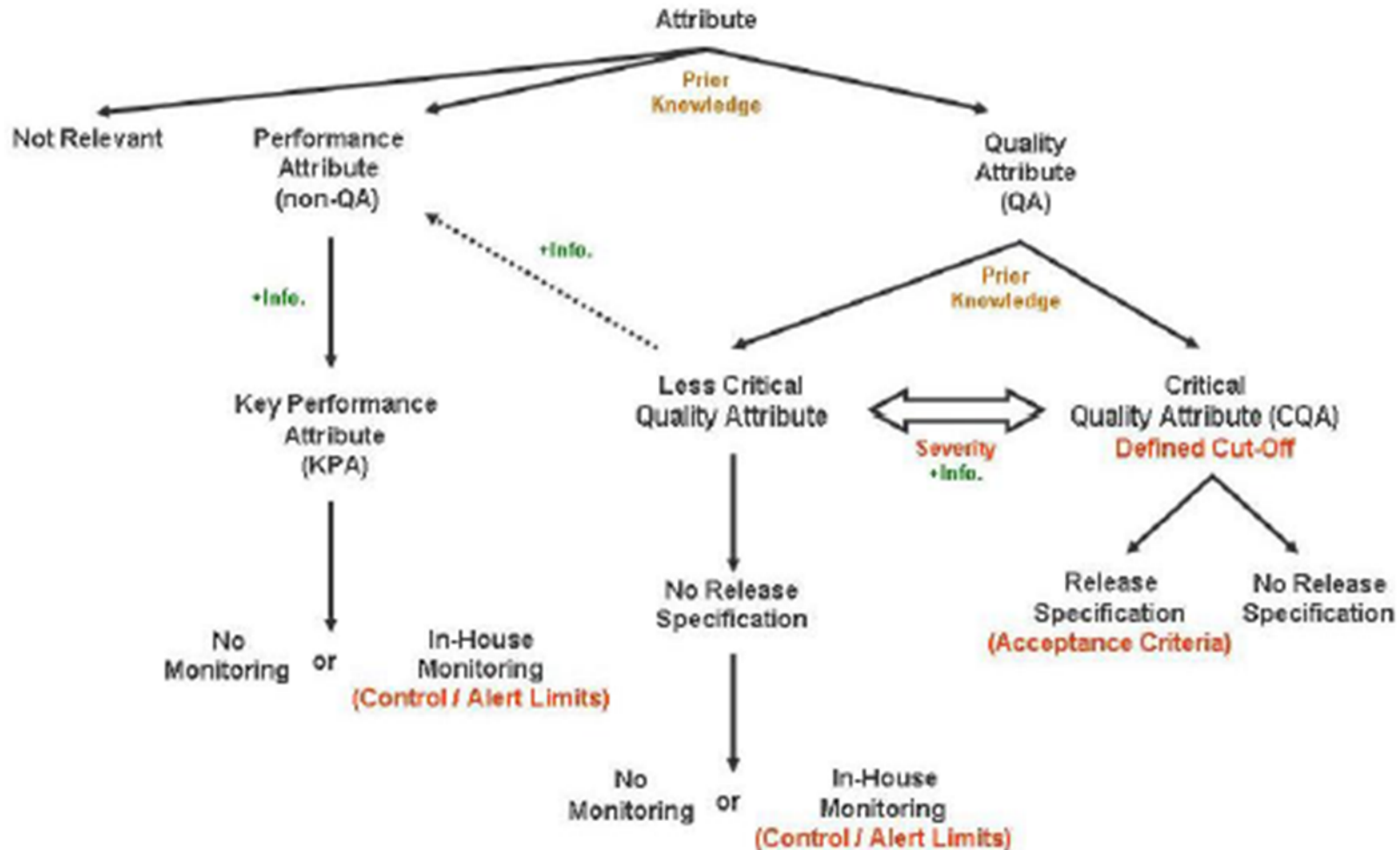
\* Impact = I, Uncertainty = U, and Severity = S (see Equation 2-1 and Table 2-7).

# QbD simplified Flow

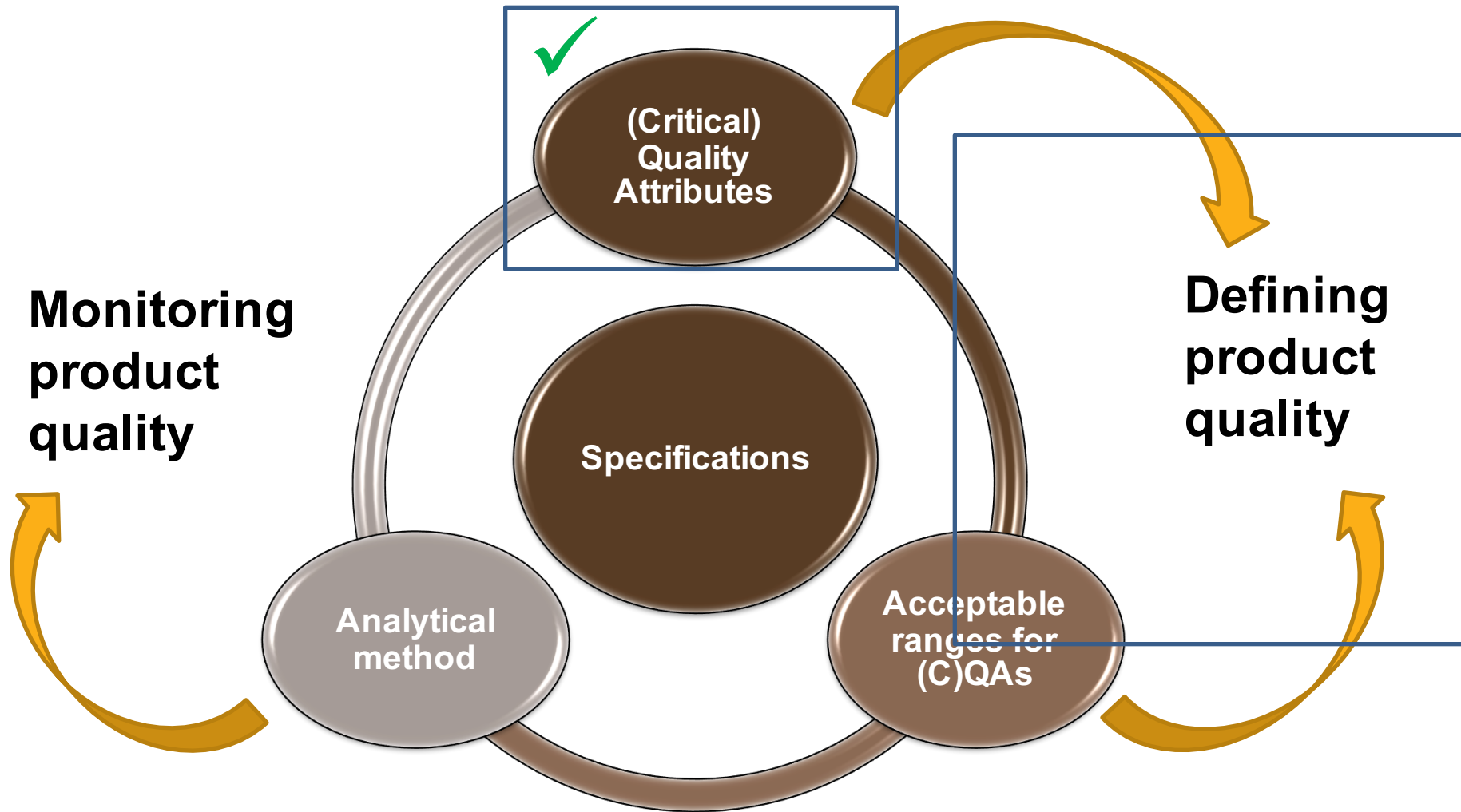


Durante lo sviluppo di un prodotto biologico, ciascun aspetto qui descritto può subire cambiamenti periodici, causati dall'acquisizione di nuova conoscenza su prodotto, processo e/o metodi analitici.

# Come definire le caratteristiche del prodotto rilevanti per la sicurezza e l'efficacia di un prodotto biologico?



# Specifiche





# Specifiche

**Criteri di accettabilità (intervalli o limiti), idealmente definiti in base a**

- Studi di tossicologia
- Studi clinici
- Dati “storici” di lotti prodotti
- Stabilità (se l’attributo va monitorato nel tempo)

[https://admin.ich.org/sites/default/files/inline-files/SESSION\\_1a\\_ICH\\_Q5C.pdf](https://admin.ich.org/sites/default/files/inline-files/SESSION_1a_ICH_Q5C.pdf)

*Slides 1-20, 23-24, 36-41, 45-51, 53-66*



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

I

# ICH Q5C

**Stability testing of Biotechnological / Biological products**

---

ICGH CGC ASEAN training. Kuala Lumpur. 30-31 May 2011

Presented by: A. Ganan Jimenez, B. Brake  
European Medicines Agency, Human Medicines Development and Evaluation

An agency of the European Union





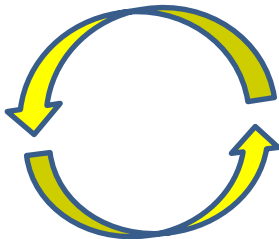
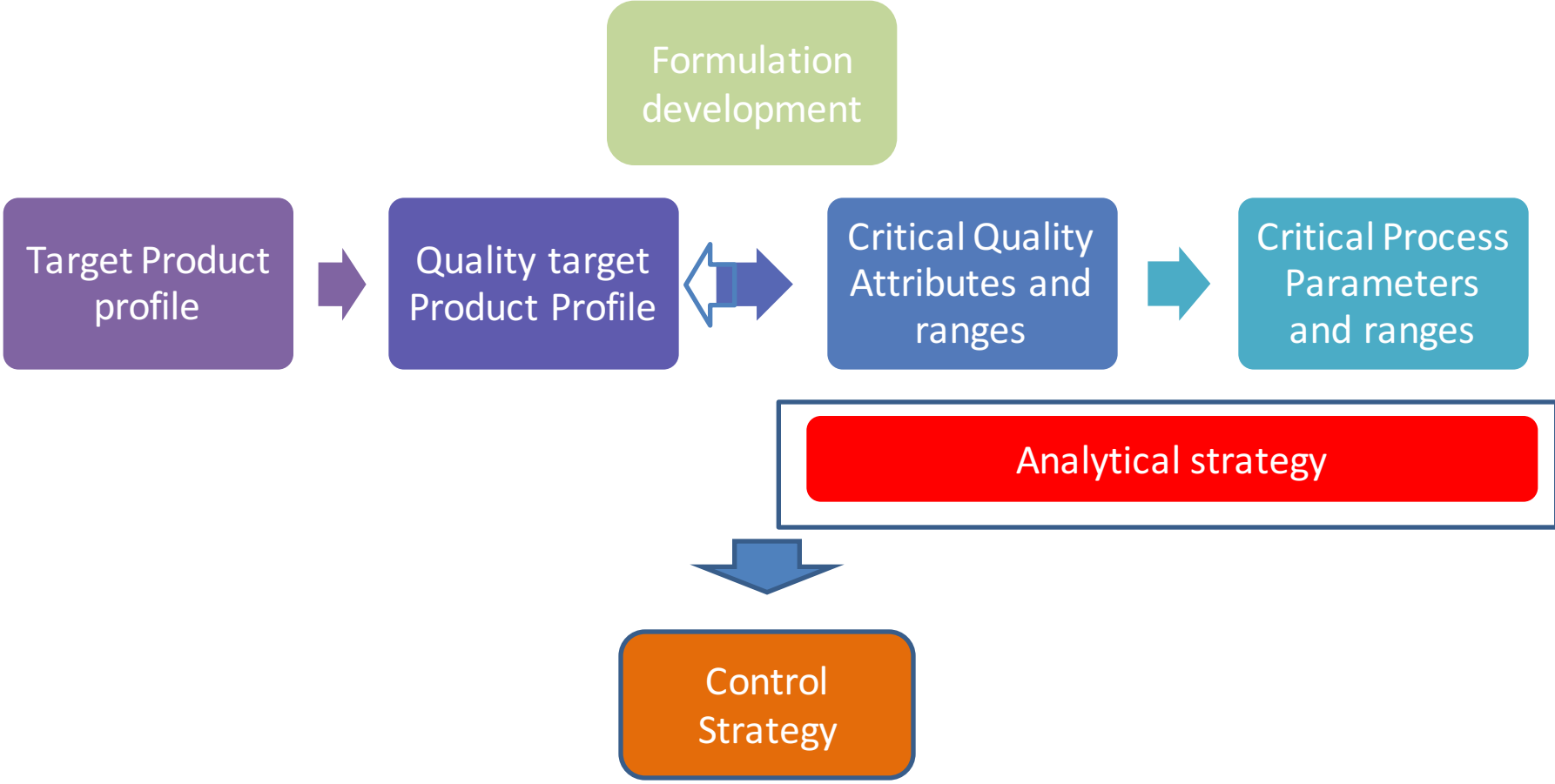
# Content

## **ICH Q5C**

- Introduction
- Scope
- Selection of Batches
- Stability indicating profile
- Storage conditions
- Testing frequency
- Specifications
- Labelling

## **EMA guidance on Stability**

# QbD simplified Flow



Durante lo sviluppo di un prodotto biologico, ciascun aspetto qui descritto può subire cambiamenti periodici, causati dall'acquisizione di nuova conoscenza su prodotto, processo e/o metodi analitici.