

Progetto - Hub Life Science - Terapia Avanzata (LSH-TA) PNC-E3-2022-23683269 - finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito del Piano Nazionale Complementare Ecosistema Innovativo della Salute

CUP E83C22006230001

Roma, 12 luglio 2025

Oggetto: Relazione di infungibilità n. 1 Bioreattore per cellule a movimento oscillatorio e n. 1 Sistema di gestione e monitoraggio dei bioprocessi

Si riferisce un'infungibilità tecnica dello strumento, ai sensi dell'art.76, comma 2 lett. b), punto 2 del Dlgs 36/2023, basata sulle seguenti motivazioni.

Lo sviluppo di una piattaforma per la produzione di vettori lentivirali (LVV) è finalizzata ad ampliare la manifattura di nuovi Prodotti Medicinali di Terapia Avanzata (ATMP), principalmente CAR-T, all'interno dell'unità di Terapia Genica dei Tumori dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG).

Per produrre una quantità di LVV sufficiente a garantire lo svolgimento di trial clinici di fase I e II è necessario un processo di produzione in cellule produttrici in sospensione, per poter essere effettuato agevolmente in larga scala ed incrementare la produttività volumetrica di LVV, con minimo ingombro. Per la produzione in ambiente classificato di volumi di LVV in media scala, è stato identificato il bioreattore Sartorius Biostat 20 RM fornito da Sartorius Stedim Italy S.r.l, per espansioni di scalabilità mirati a raggiungere un processo robusto, necessario per eseguire il piastramento (N-1) nel bioreattore per la produzione in larga scala. Lo strumento è affiancato, gestito e monitorato dall'applicativo Biobrain® Supervise, che consente il collegamento di bioreattori di larga scala, al fine di controllare tutto il processo con un unico sistema.

L'obiettivo è ridurre al minimo le manipolazioni, garantendo uniformità dei materiali e minimizzando lo stress sulle cellule di packaging per i LVV. Le caratteristiche tecniche che hanno motivato la scelta sono:

- **Scalabilità:** il design e la geometria di costruzione dei bioreattori della linea Biostat sono progettati per una perfetta scalabilità, come evidenziato dai dati riportati in fig.1. Inoltre, il software Biobrain® Supervise – proprietario di Sartorius – gestisce tutte e tre le scale di produzione, per un maggiore supporto negli studi di scalabilità e quindi di trasferimento dei protocolli nelle varie fasi di produzione.
- **Velocità nello sviluppo di processo:** la scalabilità tra i diversi modelli, dotati della medesima geometria e gestiti con il medesimo software, consente di testare velocemente le migliori condizioni per il processo di produzione dei LVV, limitando i costi di produzione. I tempi nello sviluppo di processo sono ulteriormente ridotti per la disponibilità di materiali di consumo monouso in qualsiasi fase dell'amplificazione delle cellule produttrici di LVV. La scala di produzione da 600 mL a 50L è inoltre standardizzata dai materiali di consumo prodotti da Sartorius ed utilizzati per tutte le scale di produzione: i supporti monouso nei diversi formati di bioreattore per l'amplificazione delle cellule di packaging sono i medesimi, al fine di garantire robustezza e riproducibilità di processo in ogni fase dello sviluppo.
- **Sistema di controllo e monitoraggio:** l'applicativo Biobrain® Supervise consente di integrare e beneficiare di nuovi standard nella gestione dei dati dei bioprocessi, conformi alla normativa GMP. La modalità di acquisizione dei dati e il monitoraggio dei trend garantiscono l'affidabilità di qualsiasi processo a monte e a valle, indipendentemente dalla preferenza per sistemi monouso o riutilizzabili.

Sia per la strumentazione che per i relativi materiali di consumo sono disponibili tutte le certificazioni GMP: questo consente di ottenere un trasferimento tecnologico ottimale per la fase di produzione GMP e un prodotto finale con la massima qualità.

Geometrical Similarity From UniVessel® to Biostat STR® 2000L

	UniV_su 2L	UniV_g 1L	UniV_g 2L	UniV_g 5L	UniV_g 10L	STR 50L	STR 200L	STR 500L	STR 1k	STR 2k
Total volume (L)	2.6	1.6	3	6.6	13	68	280	700	1300	2800
Max. Working Volume (L)	2	1	2	5	10	50	200	500	1000	2000
Min. Working volume (L)	0.6	0.4	0.6	0.6	1.5	12.5	50	125	250	500
Vessel height (mm) H	240	177	240	350	470	666	1055	1467	1800	2330
Vessel diameter (mm) D	130	110	130	160	190	370	585	815	997	1295
Liquid height max. (mm) h1	177	110	170	255	360	480	783	1005	1360	1670
Ratio h1:D max WV	1.36	1.0	1.3	1.6	1.9	1.3	1.3	1.2	1.4	1.3
Ratio H:D total volume	1.84	1.6	1.8	2.2	2.5	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
Impeller diameter Rushton (mm)	-	45	53	64	75	145	225	310	379	492
Impeller diameter 3-blade seg. (mm)	54	48	54	70	78	145	225	310	379	492
Vessel impeller Ratio d2/D	0.42	0.41	0.42	0.44	0.41	0.38	0.38	0.38	0.38	0.38
(Ring) Sparger Diameter (mm)	L-sparger	43	43	50	80	120	158	196	234	311
Number & hole size rings. (mm)	14 / 0.5	14 / 0.5	14 / 0.5	14 / 0.5	14 / 0.8	5 / 0.8	20 / 0.8	50 / 0.8	100 / 0.8	200 / 0.8
Number & hole size micros. (mm)	-	N.A. / 0.02	N.A. / 0.02	N.A. / 0.02	N.A. / 0.02	25 / 0.15	100 / 0.15	250 / 0.15	500 / 0.15	1000 / 0.15
Distance between impellers (mm) Δz	70	flex	flex	flex	flex	186	300	403	493	640

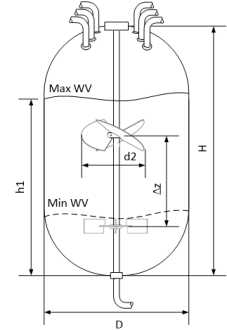


Figura 1-Similarità geometrica dei Bioreattori Sartorius: nell'immagine sono selezionati i modelli dalla scala minima alla scala massima applicabile per le attività progettuali.



Responsabile di UNITÀ DI RICERCA TERAPIA GENICA DEI TUMORI
Responsabile di ' OPERATIVA SEMPLICE TERAPIE CELLULARI INNOVATIVE
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Prof Concetta Quintarelli
Bambino Gesù Children's Hospital
Via Ferdinando Baldelli, 38
00146 Rome, Italy
conchetta.quintarelli@opbg.net
tel: +390668593962