



GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO

Objetivo

La presente Guía establece las pautas generales para asistir a los evaluadores en el proceso de evaluación de solicitudes de autorización y registro de medicamentos de origen biológico y describe la información y contenido para elaborar el informe de evaluación por parte del equipo evaluador-

Aspectos generales de la Evaluación

La evaluación deberá realizarse relevando los ítems establecidos en la reglamentación vigente procurando, dentro de lo posible, correlacionar los aspectos de calidad con las consecuencias que los mismos puedan ejercer sobre la seguridad y eficacia del producto.

Durante el transcurso de la evaluación deberá ir elaborándose el informe cuyo modelo se describe en Anexo

En el caso de una solicitud de registro presentada bajo los términos de la disposición 7729/11, deberá considerarse especialmente el ejercicio de comparabilidad requerido para demostrar el comportamiento del producto sujeto a la autorización respecto del tomado como referente. En tal sentido resulta indispensable identificar correctamente los datos relativos al producto tomado como referente, en particular el nombre, concentración, forma farmacéutica, indicaciones, fecha de autorización y autoridades que emitieron dichas autorizaciones, verificación de su registro ante ANMAT, procedimiento mediante el cual obtuvo el registro (dossier completo o no). Adicionalmente se verificará los lotes utilizados para realizar el ejercicio de comparabilidad y el país de procedencia de dichos lotes. Recordar que el ejercicio de comparabilidad es un elemento esencial debiendo incluir los fundamentos en base a los cuales el solicitante concluye que el tanto los IFAS o como los PT se comportan en forma similar al referente.

Como bibliografía de referencia podrán ser consideradas aquellas publicadas por la EMA: EMEA/CHMP/437/04 Guideline on similar biological medicinal products, EMEA/CHMP/49348/2005 Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology derived medicinal products as active substances: quality issues, Recomendaciones para la evaluación de Productos bioterapéuticos similares (PBS), farmacopeas vigentes, entre otras.

Sobre la Autorización de Plantas

Cuando la planta haya sido ya inspeccionada, debe identificarse la autorización emitida por ANMAT y el alcance de la misma. En caso que se encuentre presentada podrá considerarse la necesidad de solicitar que un evaluador acompañe al equipo inspector en caso de decidirse efectuar la inspección. Dado que la inspección on site debe ser organizada, de considerarse necesaria dicha inspección previo a la emisión de la autorización deberá ser esto comunicado al solicitante informando que se suspenden los plazos para la emisión de opinión hasta tanto se cuente con el resultado de la inspección a la planta. Las razones por las cuales se consideran indispensable la realización de la inspección, debe quedar descriptas en el informe. De la misma forma si los evaluadores consideran necesario realizar

seguimientos en etapa post autorización del producto, esto debe quedar establecido en informe o acta de entrevista.

De las Plantas productoras de IFA

Recordar que las plantas productoras del IFA involucradas en la solicitud de registro deben encontrarse autorizadas por la ANMAT sobre la base del cumplimiento de las BPF. Es por lo tanto responsabilidad del solicitante y del productor de la especialidad medicinal verificar el cumplimiento de los requerimientos de BPF por parte de la planta productora del IFA ya sea propia o que se trate de un proveedor del IFA. Durante la etapa de evaluación podrá ser requerido inspeccionar las plantas involucradas

Plantas productoras del Producto terminado

Estas incluyen todas las etapas de producción de la especialidad medicinal incluyendo las etapas intermedias y el control de calidad. Las mismas deberán estar autorizadas por la ANMAT. No obstante, deberán disponer de la certificación de cumplimiento de BPF emitida por el país donde se encuentre localizada

Peritaje técnico

Podrá ser considera la realización de un procedimiento de peritaje técnico durante la etapa de evaluación, el mismo deberá ser realizado conforme a lo establecido por el PB....

Evaluación y Control de muestras durante la evaluación

En términos generales, la evaluación y control de muestras del IFA o producto sujeto a registro no es un requerimiento, no obstante, ello podrá ser considerado en aquellos casos en los cuales quiera corroborarse datos presentados del ejercicio de comparabilidad o cuando se sugiera la incorporación de algún ensayo complementario.

Verificación de Primer Lote

Como parte del proceso de autorización de comercialización los procedimientos de inspección para la verificación del primer lote de elaboración o importación es un elemento de relevancia. El equipo evaluador deberá considerar la posibilidad de profundizar la evaluación relacionada con aspectos del proceso productivo y de control durante la instancia de verificación de primer lote. Asimismo, y en forma fundada, previa acta de entrevista podrá establecerse plazos para la presentación de documentación desde la obtención del certificado de registro en el REM hasta la fecha de solicitud de autorización de comercialización del primer lote. En estos casos el acta deberá incluir la necesidad de presentar un plan de acción con el cronograma para la presentación de la documentación a evaluar.

Plantas localizadas en el exterior

Los procedimientos de inspección antes citados alcanzan a plantas localizadas en el país así también a aquellas establecidas en el exterior.

Para la autorización por ANMAT de plantas localizadas en el exterior, la ANMAT puede solicitar a otras Autoridades Sanitarias con las cuales mantenga convenios o que pertenezcan a un Sistema o Esquema de cooperación tal como PIC/S, ARN de referencia, MERCOSUR, entre otros, actas de la última inspección de BPF. Esta solicitud deberá ser encaminada a través del Departamento de Inspecciones. Una vez recibida, el acta o informe de inspección es evaluado pudiendo tomar la ANMAT la decisión de autorizar la planta sobre la base de la información y conclusión contenida en el mismo.

Para este ítem consultar Tabla Requerimientos para el Registro del producto relacionados con Plantas y Productos.

1- Información general relacionada con la solicitud de autorización

1.1- De la Autorización

En este punto deberá evaluarse las características de la solicitud presentada identificando al solicitante, número de expediente y fecha de presentación del mismo ante ANMAT. Para este ítem consultar el anexo Tabla de Localización de Plantas correspondiente a este procedimiento y Tabla Requerimientos para el Registro del producto relacionados con Plantas y Productos.

Marco Regulatorio aplicable: Verificar que el marco regulatorio declarado para la presentación de la solicitud sea el correcto y que la documentación requerida en la norma referida se encuentre presentada.

1.1.a- Nombre del Producto: Identificar el nombre del producto y que el mismo sea el mismo incluido en la documentación e información presentada en la solicitud.

1.1.b- Nombre del I.F.A.: verificar el ingrediente activo farmacéutico a partir del cual es producida la especialidad medicinal y que el mismo se corresponda con el utilizado en la fase de desarrollo e investigación no clínica y clínica.

1.1.c- Indicaciones para las cuales se solicita autorización de comercialización: verificar que la indicación contemple la población target, la posología, vía de administración, evaluar la relación del IFA con otros de la misma clase terapéutica, aspectos relacionados con la reconstitución del producto, otras consideraciones especiales relacionadas con los sistemas de liberación o administración, dispositivos médicos asociados.

1.1.d- Consideración del IFA como nueva entidad molecular: verificar si existen antecedentes del IFA involucrado, contenido en especialidades medicinales autorizadas por otra autoridad sanitaria y por ANMAT a fin de establecer si se trata de una nueva entidad molecular o de una entidad molecular conocida. De no constituir una nueva entidad molecular, evaluar antecedentes.

1.1.e- Antecedentes del Producto

Información sobre reuniones mantenidas entre la firma solicitante y ANMAT y reuniones mantenidas con otras Autoridades Sanitarias

Verificar si existen antecedentes de reuniones mantenidas con la ANMAT u otras autoridades sanitarias e identificar los motivos y resultados de dichas reuniones. Las reuniones podrán haber sido mantenidas previas a la presentación de la solicitud de registro (ej. En ANMAT en el marco de apoyo a la innovación tecnológica, reunión mantenidas por temas de ensayos clínicos, entre otros).

Información sobre autorizaciones de comercialización emitidas por otras Autoridades Sanitarias:

Verificar si el producto cuenta con autorización de comercialización emitida por otra Autoridad Sanitaria y/o si ha sido presentada para la obtención de autorización de comercialización y que pueda: estar su evaluación en curso, tener observaciones o que haya sido rechazada.

Para este ítem consultar el anexo Tabla de Localización de Plantas correspondiente a este procedimiento y Tabla Requerimientos para el Registro del producto relacionados con Plantas y Productos.

1.2. DEL SOLICITANTE

Relevar antecedentes del solicitante. Tipo de habilitación y rubro para el cual se encuentra autorizado por ANMAT. Si dicho establecimiento tiene antecedentes y experiencia en la presentación / producción de productos de origen biológico, y en caso de que así fuera cuales son dichos productos. Verificar si se trata del desarrollador y productor del IFA y de la especialidad medicinal, solo de la especialidad medicinal. Si se trata de productos importados verificar si se trata de un representante del titular del producto, si se trata del titular del producto.

1.3- De las plantas elaboradoras y otros actores intervinientes en la producción, control y en la importación del medicamento (esto último en caso de productos elaborados en plantas localizadas en el exterior)

- ▶ **Fabricantes del Ingrediente Farmacéutico Activo Biológico**
 Identificar cual/cuales son los fabricantes del IFA, y si los mismos disponen de La autorización / habilitación correspondiente. Evaluar si La planta tiene antecedentes/ experiencia en La producción de biológicos, y de ser así cuáles son esos IFAS. Verificar antecedentes en cuanto a incumplimientos como la BPF u otro tipo de incumplimientos.
 Verificar si la planta productora ES proveedora del IFA, tercerista o pertenece a quien desarrollara el producto terminado.
 Verificar localización de la planta (localizada en Argentina o en otro país. En este último caso verificar si la autoridad sanitaria del país donde se encuentra localizada tiene convenios como ANMAT.
- ▶ **Nombre y dirección del fabricante de la especialidad medicinal**
 Identificar cual/cuales son los fabricantes del IFA, y si los mismos disponen de La autorización / habilitación correspondiente. Evaluar si La planta tiene antecedentes/ experiencia en la producción de biológicos, y de ser así cuales son esos IFAS. Verificar antecedentes en cuanto a incumplimientos como la BPF u otro tipo de incumplimientos.
 Verificar si la planta productora es proveedora del IFA, tercerista o pertenece a quien desarrollara el producto terminado.
 Verificar localización de la planta (localizada en Argentina o en otro país. En este último caso verificar si la autoridad sanitaria del país donde se encuentra localizada tiene convenios como ANMAT.
- ▶ **Nombre y dirección del fabricante responsable del control de calidad y de la liberación de los lotes.**
 Identificar correctamente el fabricante responsable del control de calidad y de la liberación de lotes.
- ▶ **Nombre y dirección de otros establecimientos involucrados**
 Identificar otros establecimientos involucrados verificando el rol de cada uno de ellos y que estos se encuentren perfectamente descriptos en el convenio/contrato que deben ser presentados.

2. EVALUACIÓN

2.1. INTRODUCCIÓN Y DATOS GENERALES DEL PRODUCTO

Relevar información que permita determinar el conocimiento sobre la terapéutica existente para las indicaciones presentadas.

De tratarse de un producto / IFA sin antecedentes verificar que la indicación propuesta, la terapéutica conocida existente y el producto presenta alternativas.

Si se trata de un producto / IFA con antecedentes puede verificar que la información presentada, en particular la indicación terapéutica, la fuente de obtención, entre otras correlaciona con el producto tomado como referente.

2.2. Evaluación de Calidad

2.2.a. ASPECTOS RELACIONADOS CON EL IFA

2.2.a.1. INTRODUCCIÓN

Relevar información presentada para el IFA; considerar si existen antecedentes del mismo, si la vía de obtención es la misma, de no serlo si existen antecedentes de la vía de obtención utilizada. Evaluar si existen antecedentes de problemas o reacciones adversas cuando fueron utilizados medicamentos con ese IFA.

2.2.a.2. INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO

NOMENCLATURA: Verificar que al menos exista una mención respecto de la denominación del IFA. Confirmar si el nombre es rINN, pINN, Nombre común, entre otros

Denominación química: verificar que se encuentre el nombre y descripción

Número de CAS: verificar existencia

ESTRUCTURA: Verificar la existencia de la descripción de la estructura y que la misma sea suficiente para comprenderla. De ser posible evaluar la misma por comparación de otros compuestos similares. La descripción de la molécula debe incluir detalles tales como la glicosilación, modificaciones post. Translacionales, modificaciones artificiales (sustituciones de aminoácidos, pegylación, peso molecular. Información sobre la estructura secundaria y terciaria en forma adecuada. Recordar que estos elementos deben poder correlacionar con el mecanismo de acción.

Formula molecular sin glicosilacion: $C_{6416} H_{9874} N_{1688} O_{1987} S_{44}$

2.2.a.3. PRODUCCIÓN

Plantas involucradas en la producción, análisis y liberación del IFA

Evaluar el listado de todos los establecimientos involucrados en la producción y control del IFA. Tener en cuenta si el existieron cambios de plantas, por ejemplo, planta productora del IFA en etapa de desarrollo, del producido para elaborar los lotes para Eclín, lotes de estabilidad, lotes comerciales. En esos casos verificar estudios llevados a cabo para demostrar comparabilidad entre los productos obtenidos u otros aspectos de calidad sobre los cuales las modificaciones pudieran haber tenido impacto. Verificar el cumplimiento de BPF, antecedentes de inspecciones, antecedentes de incumplimientos, inspecciones efectuadas por ANMAT o por Autoridades Sanitarias de las cuales se dispongan actas de inspección. Verificar que se encuentren descriptas en forma clara y unívoca las actividades desarrolladas en cada una de ellas.

Descripción del proceso productivo y de los controles en proceso

Verificar que se encuentre la descripción del proceso productivo y de tales como ensayos para agentes adventicios. Verificar que existan datos por ejemplo de procedimientos de tiempo de vida y sanitización para columnas cromatográficas utilizadas en el proceso de purificación, evaluar la

relación con cualquier impacto que pueda tener sobre la seguridad del producto. Considerar la evaluación crítica de la adecuación entre el desarrollo, la consistencia y el control. En caso de IFAS desarrollados por comparación con otros, debe observarse especialmente las diferencias mayores entre el proceso utilizado por el producto de referencia y el presentado, que pueden afectar los atributos de calidad.

Reprocesamiento: Verificar si se encuentra previsto la realización de reprocesamientos, de no estar declarada ninguna mención al respecto, solicitar que se exprese en forma fehaciente su inclusión o exclusión.

Validación del Proceso: Verificar que la validación del proceso productivo se encuentre descripta y evaluar si la misma es adecuada o no, observando cuales fueron los parámetros analizados y su relevancia con el producto. Verificar que se encuentren comprendidos y que son adecuados los aspectos relacionados con agentes adventicios/ y seguridad viral en relación con los materiales de partida, y con la remoción de impurezas (relacionadas con el proceso o con producto).

Control de materiales: Evaluar los siguientes ítems:

Información sobre el desarrollo genético incluyendo origen del gen, descripción de su construcción, racional en la construcción del gen, estabilidad genética

Descripción de la línea productora/ línea celular (tipo, origen), historial de su establecimiento e identificación Identificar cualquier aspecto relacionado con los componentes utilizados durante el desarrollo que puedan tener un impacto sobre la seguridad del producto (ej. Reactivos de origen biológico)

Bancos de células: Establecimiento del Banco maestro y del Banco de trabajo, evaluar si los ensayos realizados son adecuados, la estabilidad del banco de células, caracterización fenotípica y genotípica, protocolo para el establecimiento del futuro Banco de células de trabajo.

Para materiales de origen biológico (ej. Anticuerpos monoclonales, derivados de la sangre/plasma) utilizados en el proceso productivo del IFA, debe verificarse la evaluación de la fuente, productor, caracterización y controles. En el caso de hemoderivados verificar la documentación que contenga el origen de las donaciones, controles, entre otros (para mayor abundamiento consultar la reglamentación vigente para hemoderivados y bancos de sangre. De la misma forma para materiales provenientes de otros fluidos, tejidos, órganos o microorganismos, deberá consultarse con Farmacopeas vigentes y Disposición 2819/04

Verificar controles relacionados con agentes adventicios / seguridad viral en relación con la fuente de origen de los materiales.

Controles de Pasos críticos y de Intermedios

- ▶ Fin de la producción / criterio para el cultivo /definición de lote.
- ▶ Intervalos propuestos, especificaciones y límites
- ▶ Condiciones de almacenamiento/ vida útil de los intermedios
- ▶ Identificar aspectos relacionados con pasos para la remoción/inactivación viral

Desarrollo del proceso productivo

- ▶ Evaluar la historia del desarrollo del proceso productivo y verificar el impacto sobre la comparabilidad (es decir, lotes utilizados en Eclin vs. lotes comerciales o cambios en plantas

- productivas)
- ▶ Verificar que se encuentren descriptos los cambios y las razones justificadas para los mismos con respecto a su impacto en la calidad del producto
- ▶ Evaluación crítica de los cambios significativos.

2.2.a.4. ESPECIFICACIONES

Caracterización

Evaluar en este ítem el esquema, ensayos y procedimientos para la elucidación de la estructura y otras características

Para productos presentados mediante enfoque de Disposición 7729/11, considerar que una parte fundamental para el ejercicio de comparabilidad es la comparación de los datos de caracterización. Debe comprender por lo tanto la identidad estructural y los perfiles de impurezas del producto sujeto a registro con el producto tomado como referente. En ese sentido verificar que se encuentren descriptas y estudiadas:

- ▶ Propiedades fisico-químicas
- ▶ Determinación de la composición, propiedades físicas y estructura primaria, información sobre estructura de mayor orden.
- ▶ Patrón de heterogeneidad (relacionado con producto-sustancias relacionadas) y demostración de la consistencia de la actividad biológica.
- ▶ Validez del ensayo para medir la actividad biológica
- ▶ Correlación entre el ensayo de actividad biológica y la respuesta clínica.
- ▶ Potencia (expresada en unidades).
- ▶ Resultados de los ensayos biológicos expresados en unidades de actividad calibradas contra un material de referencia nacional o internacional o contra un material “in house”
- ▶ Cuando solo se utilicen ensayos fisicoquímicos para evaluar la actividad biológica (basados en una correlación adecuada) los resultados deben ser expresados en masa de propiedades inmunoquímicas
- ▶ Cuando el producto en sí mismo es un anticuerpo, las propiedades inmunológicas deben encontrarse bien caracterizadas.
- ▶ Para proteínas, las propiedades inmunoquímicas pueden ser útiles para establecer la identidad, homogeneidad o pureza, o para su cuantificación.
- ▶ Cantidad expresada en masa es una medida fisicoquímica del contenido de proteína
- ▶ Pureza (incluyendo sustancias relacionadas)

El IFA puede incluir diversas entidades moleculares o variantes los cuales pueden ser consideradas sustancias relacionadas con el producto, en ese sentido debe estar establecido el criterio de aceptación: colectivo o individual debe estar establecido y resultar apropiado.

Verificar que los ensayos y métodos utilizados sean relevantes para la propiedad en estudio tales como Estructura primaria: Ej. Masa de la molécula intacta (MALDI-TOF/TOF), Secuencia de aminoácidos (Mapeo peptídico consistente en digestión triptica seguida de LC/MS/MS), Secuencia N-terminal (Secuenciación de Edman)

Conformación de la proteína: Ej. Estructura secundaria y estabilidad termodinámica (Dicroísmo circular en UV lejano) y Estructura terciaria (Dicroísmo circular en UV cercano)

Modificaciones post traduccionales: Ej. Análisis de N-glicanos e Identificación de N-glicanos (AEX-HPLC y MALDI-TOF); Identificación del sitio de glicosilación (Mapeo peptídico y MS/MS), Conocimiento de las variables de carga (Cromatografía de intercambio iónico/IEX-HPLC)

Pureza del producto: Ej. Cromatografía de exclusión por tamaño (SEC-HPLC), Electroforesis en gel de poliacrilamida con Dodecil Sulfato de Sodio (SDS-PAGE).

Estimación de la potencia mediante bioensayos: Ej. Citotoxicidad dependiente de Complemento y Citotoxicidad dependiente de Anticuerpos (en caso de anticuerpos)

Caracterización inmunoquímica: Ej Afinidad de Unión, Citotoxicidad dependiente de Complemento y Citotoxicidad dependiente de Anticuerpos.

IMPUREZAS

Impurezas: evaluar los estudios realizados para la identificación de:

Impurezas, incluyendo impurezas relacionadas con el proceso, productos de degradación, solventes, reactivos, etc. En caso de radiofármacos, mencionar evaluar la pureza radioquímica y radionucleídica. Verificar, cuando sea posible las impurezas relacionadas con el proceso y aquellas resultantes de la degradación del IFA. Concluir si el enfoque utilizado por la empresa para el control y calificación de las impurezas es adecuado, con particular referencia a los estudios no clínicos y clínicos.

Impurezas: Las impurezas deben estar identificadas y caracterizadas lo máximo posible y cuando resulte posible su actividad biológica debe ser evaluada. Verificar que los métodos utilizados sean adecuados y que los criterios de aceptación estén establecidos (individual y/o colectivo).

En ese sentido, las impurezas relacionadas con el proceso son aquellas que derivan del propio proceso de manufactura, es decir sustratos celulares (proteínas del hospedero, DNA del hospedero), cultivo celular (inductores, antibióticos, componentes de los medios) o del proceso de purificación.

Por su parte las impurezas relacionadas con el producto (precursores, productos de degradación) son variantes moleculares que aparecen durante la producción y/o almacenamiento y que no tienen propiedades comparables con aquellas correspondientes al producto deseado respecto a la actividad, eficacia o seguridad. (Los contaminantes incluyen todos agentes adventicios introducidos pero que no están destinados a formar parte del proceso de manufactura)

CONTROL DEL IFA

Verificar que se encuentren los siguientes ítems

- ▶ Especificaciones
- ▶ Procedimientos analíticos
- ▶ Validación de los procedimientos analíticos
- ▶ Verificar que los métodos sean adecuados, constatar que se ajusten a farmacopea cuando están codificados y que estén conformes con la propiedad a evaluar. Evaluar que los métodos sean adecuados para el control de IFA en base a una rutina.
- ▶ Aspecto: verificar que se encuentren incluidos los criterios cualitativos que describan el estado del IFA (ej. Sólido, líquido y su color)
- ▶ Identidad: El ensayo de identidad debe ser lo suficientemente específicos para el IFA en cuestión y encontrarse basado en un único aspecto de su estructura molecular y/o de otra propiedad específica. En ciertos casos deberá utilizarse más de un ensayo (físico-químico/biológico y/o inmunoquímico) para establecer la identidad.
- ▶ Pureza e impurezas: La pureza absoluta de un producto biológico y biológico puede resultar difícil de determinar y los resultados por lo general serán métodos dependientes. En consecuencia, la pureza del IFA suele ser estimada a través de una combinación de métodos. La

selección y optimización de los procedimientos analíticos deben estar enfocados en la separación del producto deseado de las sustancias relacionadas con el producto y de las impurezas. Las impurezas observadas en estos productos se clasifican en relacionadas con el proceso o relacionadas con el producto

- ▶ **Potencia:** Deberá encontrarse descrito un ensayo relevante para la estimación de la potencia. El mismo debe encontrarse validado y formar parte de las especificaciones tanto del IFA biológico o biotecnológico así también como del producto terminado. Cuando se utilice un adecuado ensayo de potencia en el producto terminado, un método alternativo (físicoquímico y/o biológico) puede ser suficiente para la evaluación cuantitativa en la etapa del IFA. En determinados casos, la medida de la actividad específica puede proporcionar información útil.
- ▶ **Cantidad:** La cantidad del IFA generalmente se basa en el contenido de proteína (masa), esto debe ser determinado mediante un método adecuado. La determinación de la cantidad puede ser independiente del estándar o material de referencia utilizado. En los casos en los cuales la producción del IFA se encuentre basado en la potencia, puede no ser necesario una determinación alternativa de la cantidad.
- ▶ Verificar la adecuación de la validación de los métodos analíticos
- ▶ Información sobre consistencia entre lotes
- ▶ Consistencia en el patrón de heterogeneidad (glicoformas, isoformas)

Verificar si existen diferencias entre niveles de impurezas entre los lotes utilizados en ensayos preclínicos, clínicos, los puestos en estabilidad y los comerciales.

Verificar que se encuentre establecido el racional para el rango aceptable para los criterios de aceptación, teniendo en cuenta todo el proceso de elaboración y purificación y los procedimientos analíticos. Los criterios de aceptación deben haber sido establecidos y justificados sobre la base de los datos obtenidos a partir de lotes utilizados por ejemplo en estudios preclínicos, lotes utilizados para demostración de la consistencia entre lotes, datos de los estudios de estabilidad, datos relevantes del desarrollo.

En determinados casos, la realización de ensayos durante las etapas de productivas en lugar de sobre el IFA o el producto terminado puede ser apropiado y aceptable. En dichas circunstancias, los resultados de los ensayos deben ser considerados como un criterio de aceptación en proceso y estar incluido en las especificaciones del IFA o del Producto terminado

Deberá evaluarse si el conjunto de métodos y ensayos seleccionados a partir de la amplia batería utilizada durante las fases de desarrollo y caracterización, resultan adecuados para ser utilizados rutinariamente en las especificaciones del IFA.

Materiales de Referencia y estándares

Verificar origen de los materiales de referencia utilizados. En el caso de nuevas entidades moleculares es improbable que exista un estándar nacional o internacional disponible. Por ello, al momento de presentar la solicitud de autorización y registro del medicamento, deberá estar establecida en forma apropiado un material de referencia “in house” primario, preparado a partir de un lote o lotes representativos de la producción del material. El/los materiales de referencia “in house” de trabajo utilizados para ensayar los lotes de producción deberán ser calibrado contra el material de referencia primario.

De existir un estándar nacional o internacional disponible y adecuado, los materiales de referencia internos deberán ser calibrados con esos estándares. Si bien es deseable que se utilice el mismo material de referencia tanto para los ensayos biológicos como para los físicoquímicos, en ciertos casos puede ser necesario utilizar diferentes materiales. De la misma manera pueden ser diferentes los materiales de

referencia para sustancias relacionadas con el producto, con las impurezas relacionadas el proceso y con las relacionadas con el producto.

Cuando resulte apropiado, deberá verificarse la descripción del proceso de manufactura/ o purificación del material de referencia. La documentación correspondiente a la caracterización, condiciones de almacenamiento y formulación que sostiene la estabilidad del material de referencia debe encontrarse disponible para ser evaluada.

Varios:

- ▶ Evaluar los datos del ejercicio de comparabilidad y verificar que la utilización del IFA proveniente del producto referente, de haya sido utilizada adecuadamente en este estadio.
- ▶ Verificar que la selección del envase/cierre se encuentre justificada, considerando las propiedades físicas y química del IFA
- ▶ Verificar que el sistema de envase/cierre provea una adecuada protección respecto a la contaminación microbiana
- ▶ Verificar que los envases propuestos para el almacenamiento de rutina sean los utilizados en el estudio de estabilidad

2.2.a.5. Estabilidad

Verificar que los estudios de estabilidad hayan sido presentados y llevados a cabo de conformidad con las guías ICH/CPMP vigentes. De encontrarse desvió, corroborar que se encuentren justificados. Verificar cualquier modificación en el proceso productivo que puede o no tener un impacto significativo sobre el perfil de estabilidad. Evaluar si el protocolo, en particular los parámetros ensayados en el estudio son adecuados. Confirmar que los ensayos seleccionados en el protocolo verdaderamente indicativos para poder detectar cambios significativos en la estabilidad.

2.2.b. ASPECTOS RELACIONADOS CON EL PRODUCTO TERMINADO

2.2. b.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

Relevar que se encuentre descripto en forma adecuada la composición del producto terminado. En ese sentido todos los componentes de la presentación destinada a comercialización deben encontrarse establecida incluyendo diluyentes para reconstituir, dispositivos médicos (jeringas, etc). En particular, cuan la presentación incluya un dispositivo medico verificar que el mismo se encuentre autorizado previamente a la presentación del expediente y de estarlo corroborar el uso que pretende darse se encuentre contemplado en dicha autorización.

Se sugiere prestar especial atención, a los detalles al sistema de envase/cierre, en particular para aquellos productos lábiles o estériles.

Para productos presentados bajo el esquema de la Disposición 7729/11, prestar especial atención a las diferencias mayores entre la composición del producto cuya autorización se solicita y el tomado como referente.

Se sugiere que, al momento de evaluar la composición del producto terminado, que los datos de la misma sean volcados en forma tabular para facilitar la evaluación subsecuente y advertir posibles inconsistencias en lo declarado.

IFA	Contenido/ ml de solución		Unidad de medida
	PBS	Referente	

Xxxx	10		mg
------	----	--	----

Excipientes	Contenido/ ml de solución		Unidad de medida
	PBS	Referente	
Cloruro de Sodio	9.0		mg
Citrato de sodio dihidratado	7.35		mg
Polisorbato 80 (Tween 80)	0.7		mg
Ácido clorhídrico	csp		pH 6.5
Hidróxido de Sodio	csp		pH 6.5
Agua para inyectable	csp		1 ml

A modo de ejemplo

El producto terminado se presenta como una solución conteniendo 10 mg/ml de Xxxx, cloruro de sodio, citrato de sodio dihidratado y polisorbato 80, a pH 6,5

1 ml de la solución contiene:

Principio activo/ Nombre común	Contenido/ ml de solución	Unidad de medida
Xxxx	10	mg

Excipientes	Contenido/ ml de solución	Unidad de medida
Cloruro de Sodio	9.0	mg
Citrato de sodio dihidratado	7.35	mg
Polisorbato 80 (Tween 80)	0.7	mg
Ácido clorhídrico	csp	pH 6.5
Hidróxido de Sodio	csp	pH 6.5
Agua para inyectable	csp	1 ml

El sistema contenedor –cierre primario se compone de un vial de vidrio tipo I con tapón de goma y cápsula de aluminio y plástico. Los componentes cumplen con requisitos de PhE.

El producto final está disponible en las siguientes presentaciones: envase conteniendo 1 vial de 10 ml con un contenido nominal de proteínas de 100 mg, envase conteniendo 2 viales de 10 ml con un contenido nominal de proteínas de 100 mg y envase conteniendo 1 vial de 50 ml con un contenido nominal de proteínas de 500 mg.

En función de ello:

El vial de 100.0 mg/10 ml contiene por cada 10 ml de la solución:

Principio activo/ Nombre común	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Xxxx	100	mg

Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Cloruro de sodio	90.0	mg
Citrato de sodio dihidratado	73.5	mg
Polysorbato 80 (Tween 80)	7.0	mg
Acido clorhídrico	Cs-pH6.5	cs
Hidróxido de sodio	Cs-pH6.5	cs
Agua para inyección	10	ml

El vial de 500.0 mg/50 ml contiene por cada 50 ml de la solución:

Principio activo/ Nombre común	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Xxxxx	500.0	mg

Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Cloruro de sodio	450	mg
Citrato de sodio dihidratado	367.5	mg
Polysorbato 80 (Tween 80)	35.0	mg

Acido clorhídrico	Cs-pH6.5	cs
Hidróxido de sodio	Cs-pH6.5	cs
Agua para inyección	50	ml

Verificar que la presentación se haya incluido en forma clara.

A modo de ejemplo:

Ej La presentación consiste de una dosis única, encontrándose un sobrellenado del vial a fin de facilitar la dispensación del volumen requerido para la dosis apropiada de 50 µl. El sobrellenado ha sido justificado como el volumen mínimo requerido de forma tal de lograr en forma consistente la dosificación exacta. El sobrellenado no permite la preparación de dos dosis. El volumen restante luego de su uso debe ser descartado

2.2. b.2. DESARROLLO FARMACÉUTICO

Verificar que la información presentada resulte relevante, en particular lo atinente a la posible existencia de diferentes plantas para la producción del producto en desarrollo, para Eclin y comercial, y de estudio efectuado para demostrar que no hubo impacto con loca cambios

Componentes del Producto terminado

Verificar que se encuentren identificada las propiedades físico-químicas del IFA que puedan resultar clínicamente relevantes para el paciente, en particular:

Si las propiedades se encuentras adecuadamente especificadas y que las mismas son apropiadamente controladas

Cuáles son las bases sobre las que los límites establecidos has sido sustentados.

La identificación de los atributos del IFA que pueden impactar en los atributos de calidad del producto terminado pueden ser llevados a cabo sobre la base de un nivel empírico o a través de la evaluación sistemática utilizado metodologías desde el punto de vista de evaluación de riesgos y de experimentos estadísticamente diseñados.

Cuando algunos de los potenciales parámetros claves no sean controlados, verificar si la justificación resulta razonable para considerar dicha omisión aceptable.

El uso de materiales de origen animal o humano se encuentran justificados y su control.

Excipientes

Verificar la presencia de un excipiente novel o inusual y evaluar su impacto sobre el desempeño del producto

Verificar que las cantidades y proporciones de los excipientes se encuentre justificados (conservantes, buffers, etc)

Sobrellenado:

En caso de declarar sobrellenado, verificar sobre qué bases el sobrellenado ha sido justificado.

Propiedades físico-químicas y biológicas

Verificar que los parámetros claves o críticos se encuentren identificados y adecuadamente controlados.

La lista de los parámetros debe incluir aquellos que tengan impacto en el desempeño del producto

terminado

Desarrollo del Proceso Productivo

¿Se encuentra justificada la selección del proceso productivo?

¿Los parámetros críticos del proceso, la validación relevante del proceso se encuentra identificada?

¿Se encuentran diferencias entre el proceso productivo de lotes comerciales respecto del utilizado para lotes usados en el Eclin? Verificar que de existir estas diferencias las mismas se encuentren justificadas.

¿Se encuentra compensado el proceso en cuanto a la variabilidad de los atributos del material?

¿La identificación de los parámetros críticos del proceso han sido definidos sobre bases empíricas o a través de de evaluación sistemática utilizando análisis de riesgo y experimentación diseñada en forma estadística?

Sistema de envase/cierre: ¿la selección de materiales para los envases y cierres resultan adecuados para soportar la estabilidad y uso del producto para el grupo de pacientes al cual está destinado (grupos de adultos mayores, población pediátrica).?

¿Las propiedades han sido también consideradas en función de su destino de uso, ej. Spray nasal, inhaladores, jeringas prellenadas?

Atributos microbiológicos: ¿Se encuentran justificados la utilización de conservantes, aditivos, antioxidantes, su concentración y naturaleza?

Compatibilidad: ¿los estudios de compatibilidad sostienen las instrucciones para su uso y manejo?

2.2. b.3. PRODUCCIÓN

Verificar que el proceso productivo se encuentre bien descrito y validado adecuadamente según la documentación presentada.

Evaluar:

Nombre, dirección y responsabilidades de cada elaborador, incluyendo los contratos/convenios, y de cada uno de las plantas de producción o edificios involucrados en el proceso productivo y en los análisis de laboratorio.

Descripción del proceso productivo y de los controles en proceso: verificar el diagrama de flujo y la descripción resumida de los pasos. Verificar que se encuentren indicados los pasos críticos del proceso.

Si el producto se encuentra compuesto exclusivamente con el IFA sin excipientes, verificar que los detalles del proceso productivo se encuentren descritos en este punto también.

Comprobar que cuando existan cambios en el tamaño del lote propuesto para producción, mezcla de lotes o utilización de sub-lotes, la información disponible permita evaluar su aceptabilidad.

Evaluar la necesidad de que se encuentren disponibles datos sobre la validación del proceso. Cuando se hayan utilizado métodos no estandarizados o codificados, esos datos pueden ser considerados necesarios.

Cualquier propuesta para la utilización de un proceso continuo debe encontrarse sostenida por un desarrollo adecuado presentando datos que lo avalen, así como las estrategias de control que permitan efectuar el monitoreo a tiempo real de los parámetros críticos del proceso y los atributos de calidad críticos del material.

Cuando resulte relevante, la seguridad del producto respecto a la transmisión de agentes adventicios debe ser considerada.

Instalaciones y Equipos

Verificar que se encuentren declarados. De surgir dudas respecto de instalaciones y equipos consultar con el Site Master file

2.2. b.4. ESPECIFICACIÓN DEL PRODUCTO

Control del producto terminado

Evaluar la siguiente documentación:

Especificaciones. Especificación para liberación y para estabilidad en las cuales se encuentre la referencia al método utilizado.

Resumen de especificaciones, ensayos más importantes en particular aquellos relacionados con seguridad

Validación de los procedimientos analíticos: verificar concordancia con requerimientos de ICH

Ensayos para impurezas contenidos en la especificación deben encontrarse enfocados en la detección de productos de degradación surgidos durante el proceso productivo y durante su almacenamiento, más que en las impurezas relacionadas con el IFA en la medida que ellas hayan sido controladas en el IFA y que no se modifican durante el almacenamiento

Resultados analíticos de lotes. Verificar que confirmen la consistencia y uniformidad del producto y que por lo tanto el proceso se encuentra bajo control

En casos de radiofármacos verificar la pureza en los kits fríos reconstituidos, cuando ello sea relevante

Para productos de origen biotecnológico, los elementos clave de descriptos en las especificaciones del IFA, pueden ser también aplicables al producto terminado.

Corroborar que en especificaciones queden bien establecidos los siguientes datos: parámetros de la especificación, método de control y límites de aceptación.

Validación de procedimientos analíticos: resumen de la validación de procedimientos analíticos: exactitud, precisión (repetitividad, precisión intermedia) especificidad, límite de detección, límite de cuantificación, rango de linealidad, robustez, estabilidad

Control de excipientes

Verificar la existencia de los excipientes en monografías farmacopeicas. En caso de no estarlo verificar que la especificación es adecuada. ¿Las especificaciones y los ensayos reflejan la funcionalidad? En especial en algunos sistemas de liberación nuevos los ingredientes cumplen una función especial y deben por lo tanto encontrarse descriptos en detalle.

Para materiales de origen biológico (sangre, plasma) utilizados en el proceso productivo, debe encontrarse descripta la evaluación de la fuente, manufactura, caracterización y control deben ser provistas. En caso de uso de hemoderivados consultar las guías correspondientes. Verificar la existencia de materiales que puedan requerir evaluación de riesgos por TSE, o presencia de agentes adventicios/virus

Excipientes nuevos

Excipientes nuevos, tener en consideración que la utilización de nuevos excipientes no incluidos al momento de la presentación dentro del listado de farmacopeas o listados internacionalmente reconocidos pueden ser considerados una nueva sustancia activa. Por lo tanto, los datos requerimos para los mismos serán completos: proceso productivo y controles, referencias a estudios de toxicología.

Estándares de referencia

Se encuentran disponibles estándares internacionales / nacionales. En caso de nuevas entidades moleculares es improbable que existan estándares disponibles.

Verificar origen de los materiales de referencia utilizados. En el caso de nuevas entidades moleculares es

improbable que exista un estándar nacional o internacional disponible. Por ello, al momento de presentar la solicitud de autorización y registro del medicamento, deberá estar establecida en forma apropiado un material de referencia “in house” primario, preparado a partir de un lote o lotes representativos de la producción del material. El/los materiales de referencia “in house” de trabajo utilizados para ensayar los lotes de producción deberán ser calibrado contra el material de referencia primario.

De existir un estándar nacional o internacional disponible y adecuado, los materiales de referencia internos deberán ser calibrados con esos estándares. Si bien es deseable que se utilice el mismo material de referencia tanto para los ensayos biológicos como para los físicoquímicos, en ciertos casos puede ser necesario utilizar diferentes materiales. De la misma manera pueden ser diferentes los materiales de referencia para sustancias relacionadas con el producto, con las impurezas relacionadas el proceso y con las relacionadas con el producto.

Cuando resulte apropiado, deberá verificarse la descripción del proceso de manufactura/ o purificación del material de referencia. La documentación correspondiente a la caracterización, condiciones de almacenamiento y formulación que sostiene la estabilidad del material de referencia debe encontrarse disponible para ser evaluada.

Sistema envase/cierre

Verificar que la selección del sistema de envase/cierre haya sido efectuado considerando las propiedades físico-químicas del producto.

Evaluar si las características del sistema permitan proveer una adecuada protección de contaminación microbiana. Corroborar que las características del envase propuesto para almacenamiento rutinario sean las mismas que las del sistema utilizado en el estudio de estabilidad

2.2. b.5. ESTABILIDAD DEL PRODUCTO

Establecer que los estudios de estabilidad hayan sido conducidos según las guías ICH/CPMP vigentes. De existir desvíos evaluar la justificación presentada.

Evaluar la relevancia del protocolo en particular respecto a los parámetros a ser ensayados en el estudio. Verificar si los métodos utilizados se encuentran validados

Confirmar que los envases utilizados en el estudio de estabilidad sean los mismos que los propuestos para el almacenamiento de rutina.

Confirmar que el periodo de vida útil y condiciones de almacenamiento sean las adecuadas y sustentadas por los datos del estudio presentado.

Estabilidad durante el uso del producto

Evaluar los estudios realizados luego de la apertura y durante el uso del producto (ej. Infusiones a ser diluidas, estabilidad luego de la dilución y durante la administración, compatibilidad con equipos comerciales disponibles para su administración.

Resulta necesario definir el periodo de vida útil y condiciones de almacenamiento

2.2.C. EVALUACIÓN DE SEGURIDAD DE AGENTES ADVENTICIOS

Agentes adventicios no virales

- Control de microplasma, bacteria y hongos: evaluar la documentación presentada en relación con otras partes del dossier (ej. Proceso de manufactura). ¿De no existir métodos farmacopeicos son estos los usados para el ensayo de bacterias, micoplasmas y hongos?, Si fueron detectados problemas con reactivos o sustancias específicas en relación con la esterilidad, ¿se ha conducido la evaluación correspondiente?
- Riesgo de contaminación con TSE animal: deben encontrarse identificados los materiales que se

encuentren incluidos dentro del marco del control de TSE, debiendo demostrar el cumplimiento con dichos requerimientos ya sea vía certificación o documentación científica. Evaluar la documentación presentada y concluir

Virus adventicios

- ▶ Identificación de materiales de origen biológico: debe verificarse el listado de materiales de origen biológico, cuando son introducidos o entran en contacto con el producto durante el proceso productivo. Evaluar las características de los materiales en relación a la posibilidad de contaminación virus. Considerar los sustratos para células, reactivos utilizados en forma directa o indirectamente ej.: materiales para cromatografía de afinidad) así también como excipientes. (Excipientes de origen humano o animal)
- ▶ Ensayos de materiales

Caracterización de las líneas celulares, verificar los ensayos efectuados sobre cada célula (MCB, WCB, EOP). Líneas celulares utilizadas en ensayos in vitro para virus adventicios. En ensayos in vivo corroborar que se encuentren indicados en detalle los animales utilizados y ruta de administración en caso de considerarlo relevante. En caso de materiales de uso humano consultar con requerimientos para hemoderivados. Verificar control de donantes, donantes de tejidos y bancos celulares (para el caso de productos derivados de células y tejidos humanos)

Se encuentran incluidos los ensayos y controles destinados a excluir contaminación con agentes no específicos extraños.

Se hecho una investigación adecuada sobre la contaminación viral.

- ▶ Ensayos rutinarios del granel no procesado: ¿son requeridos ensayos en forma rutinaria para los granelos no procesados?, ¿Es adecuado y apropiado del esquema elegido?
- ▶ Ensayos en granel purificado (de aplicar): verificar que se encuentre descrito el régimen para ensayos rutinarios/no rutinarios del granel purificado

Estudios de eliminación de virus

Verificar los aspectos generales del diseño del estudio en caso de que sea requerido pasos para efectuar dicha eliminación ¿Los pasos identificados en el proceso para la eliminación de virus son apropiados y suficientes? ¿La elección del virus es aceptable?;

- ▶ Evaluación de los estudios de validación de acuerdo con las diferentes etapas productivas

¿El proceso de manufactura se encuentra representado adecuadamente en el experimento a escala de laboratorio? ¿Se encuentran descritos los parámetros del proceso y reproducidos en forma convincente?

¿En caso de etapas cromatograficas, están definidos todos los parámetros para todos los pasos durante el proceso?

¿La fracción post- elución (lavado) así como la fracción de alto contenido en sales, se encuentran adecuadamente analizadas para la presencia de virus? ¿Se encuentran reportados los parámetros para cada corrida? Si se reutilizan las columnas, ¿las condiciones de sanitización y re-uso de las columnas se encuentran informadas y validadas?

En el caso de pasos de filtración, ¿los parámetros tales como volumen/área del filtro, velocidad de flujo, presión y/o presión transmembrana son idénticas al proceso productivo? Los estudios de eliminación ¿reflejan en forma adecuada las diferentes etapas del proceso de filtración durante la producción (filtración, ultrafiltración o lavado) y esos pasos se encuentran apropiadamente investigados? Las deficiencias deben estar identificadas. ¿Los experimentos de eliminación de virus resultan convincentes? ¿Se evalúa la posibilidad que la existencia de material citotóxico y otros materiales puedan interferir en los ensayos para virus?

¿Se encuentran provistos los datos crudos y tomados en cuenta en el cálculo de factores de reducción?
 ¿Se encuentran identificadas cualquier deficiencia?

Evaluación de factor de reducción de virus declarado (Rf): ¿se encuentra declarada el valor de Rf y el mismo resulta adecuado en función de datos aportados? ¿Se ha podido demostrar que los pasos para la eliminación de virus se encuentran validados y tienen capacidad para eliminar en forma substancial una mayor cantidad de virus que el potencialmente presente en una dosis simple equivalente al granel no purificado?

2.3. Evaluación de aspectos Pre-clínicos

2.3.a. INTRODUCCIÓN

Realizar una breve descripción del IFA y del medicamento

2.3.b- Evaluación de los estudios pre clínicos del IFA con indicación clínica propuesta

- ▶ Farmacología
- ▶ Farmacocinética
- ▶ Toxicidad

Tomar como referencia Guía ICH S6 (R1)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002828.pdf

2.4. EVALUACIÓN DE ASPECTOS CLÍNICOS

2.4.a- INDICACIONES

Evaluar si las indicaciones se ajustan a los estudios o referencias presentados.

2.4.b. DESCRIPCIÓN

Nombre del IFA indicar la entidad molecular

Nombre comercial: indicar el nombre comercial y se ajusta a los presentado en rótulos y prospectos y a autorizaciones emitidas por otras autoridades sanitarias.

Forma/s farmacéuticas: verificar la forma farmacéutica presentada y si la misma se ajusta a lo presentado en rótulos y prospecto y a los estudios presentados

Vías de administración : igual que ítem anterior

Clasificación farmacológica: Verificar que la declarada sea la que corresponde

Código ATC: indicar el mismo

Dosis /Concentración: incluir dosis o concentración

2.4.c. ADMINISTRACIÓN

Describir forma de administración del medicamento

2.4.d. INFORMACIÓN DISPONIBLE

Verificar que se haya presentado el Plan de Gestión de Riesgos para evaluar los beneficios y los riesgos del tratamiento luego de la comercialización (indicar expediente)

Verificar que en prospectos se encuentre descripto la acción terapéutica, mecanismo de acción, indicaciones, efectos adversos más frecuentes, las precauciones para el uso, la forma de administración del y las contraindicaciones

2.5-ESTUDIOS QUE AVALAN EL BENEFICIO CLÍNICO VS. EL RIESGO

Verificar la presentación de datos clínico que permitan evaluar balance beneficio clínico/riesgo

2.5.a. PARÁMETROS DE EFICACIA (BENEFICIO CLÍNICO): ESTUDIOS CLÍNICOS

Verificar presentación de datos clínicos que permitan concluir la eficacia del producto y por consiguiente su beneficio clínico

2.5.b- PARÁMETROS DE SEGURIDAD: RIESGOS

2.5.b.1- Efectos adversos

Verificar la presentación de estudios de efectos adversos más frecuentes notificados con el producto y su frecuencia

2.5.b.2- Advertencias y precauciones

Verificar información sobre este ítem

2.5.b.3- Embarazo y lactancia

Verificar información sobre este ítem

2.5.b.4- Contraindicaciones

Verificar información sobre este ítem

3- Otras condiciones y requisitos de la autorización de comercialización

3.1- MONITOREO DE LA SEGURIDAD

Indicar consideraciones que permitan garantizar la seguridad del producto tales como:

- Material formativo para los médicos (con el objeto de minimizar los riesgos para que puedan reconocer los efectos adversos graves y sepan cuándo deben solicitar atención urgente a su médico.
- Realización de estudios estudio para establecer la pauta de administración óptima después del primer año de tratamiento