

DIRECCION DE EVALUACION Y CONTROL DE BIOLÓGICOS Y  
RADIOFARMACOS

INFORME TECNICO- EQUIPO EVALUADOR

1. INFORMACIÓN GENERAL RELACIONADA CON LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN

1.1. DE LA AUTORIZACIÓN

<Describir brevemente tipo de medicamento cuya autorización de registro de especialidades medicinales se solicita, identificación del solicitante y cita del expediente mediante el cual tramita>

Ej.: Solicitud de autorización de registro de especialidades medicinales de origen biológico de una nueva especialidad medicinal de origen biotecnológico /de origen biológico presentada por PRAVER ETC Biologics SA mediante expediente 1-47-1111/11-1 el 23 de octubre de 2012

**Marco Regulatorio bajo el cual se presenta:**

<Indicar cuál es el marco mediante el cual el solicitante encaminó la presentación.>

Ej.: Inicialmente se presenta bajo los requerimientos del artículo 4° con documentación relacionada al principio activo, al producto terminado, proyectos de rotulo y prospecto. Luego, por cambio de origen de elaboración modifica la presentación como Artículo 3° del Decreto 150 presentando nuevo formulario. Posteriormente, a requerimiento de INAME modifica a la nueva normativa aplicable a productos biológicos.

**Documentación presentada:** < Indicar cuál es la documentación aportada por el solicitante a su inicio y luego durante la evaluación (de haber incorporado documentación) >

Ej.: El expediente 1-47-1111/11-1 se inicia el el 23 de octubre de 2012 declarando haber presentado documentación requerida en el decreto 150/92. Posteriormente, una vez modificado el encuadre a los requerimientos de las normas aplicables a productos biológicos vigente se presenta Formulario 1.2.1. y documentación relacionada.

**Marco Regulatorio aplicable:** < Indicar cuál es el marco regulatorio que efectivamente aplica (el considerado por ANMAT puede ser diferente al encuadre que pudo haber declarado el solicitante)>

Ej. Disposición (ANMAT) 7075/11, 7729/11 y 3397/12

**1.1.a. NOMBRE DEL PRODUCTO:** < INDICAR NOMBRE DEL PRODUCTO> Ej. ENOXAPARINA PRAVE

**1.1.b. NOMBRE DEL I.F.A. :** < INDICAR NOMBRE DEL IFA> Ej. ENOXAPARINA

**1.1.c. INDICACIONES PARA LAS CUALES SE SOLICITA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:**

<Indicar las indicaciones para las cuales solicita la autorización. Recordar que de tratarse de expediente que cursa por Disposición 7729/11, debe mencionarse mencionar por el tipo de encuadre que tiene si le dieron una indicación igual o diferentes al tomado como referente. Si fuera diferente no podría ser evaluado por 7729. Recordar que ese es uno de los requisitos básicos. Luego la DEM determinara desde el punto de vista clínico si puede avalar la indicación. >

Ej.: las mismas que las indicadas por el producto tomado como referente.

**1.1.d. CONSIDERACIÓN DEL IFA COMO NUEVA ENTIDAD MOLECULAR:** < Indicar si existen antecedentes del IFA involucrado o si se trata de una nueva entidad molécula y citar alguna, la autoridad sanitaria que autorizó el medicamento y fecha de autorización, lo mismo si hay antecedentes de registro ante ANMAT, en este caso verificar cual fue el encuadre mediante el cual se autorizó el productor>, < De tratarse de un producto que tramita por Disposición 7729/11 verificar cual es el tomado como referente y citarlo>

Ej.: Existen antecedentes del IFA Enoxaparina contenido en especialidades medicinales autorizadas por EMA, por otras autoridades sanitarias y por ANMAT. (2006 ENOXAN de BIOTECNOLOGICO Ltd- Italia: autorizado por EMA Y FDA, 2007 ENOXINA autorizada por FDA, ambas autorizadas por ANMAT por tramite Art. 3° del Decreto 150)- ENOXAN/enoxaparina (producto innovador tomado como referente)

#### **1.1.e. CONSIDERACIONES DEL IFA EN RELACIÓN AL PRODUCTO DE REFERENCIA**

<Agregar este ítem en caso que la solicitud tramite por Disposición 7729/11. Describir como fue desarrollado el IFA, plantas intervinientes, elección del referente. Como fue encarado el Enfoque de la comparabilidad, cantidad de lotes evaluados, entre otros>

Ej.: ENOXAPARINA PRAVER (Enoxaparina) fue desarrollado por Praver ETC Biologics como una versión de similar comportamiento frente al producto de referencia Enoxan/Enoxaparina elaborado por Biotecnologico Ltd. (Italia) y comercializado por Biotecnológico Ltd en Europa y USA y Argentina. El objetivo de la caracterización física, química y biológica fue demostrar atributos de calidad muy similares a los del producto de referencia tanto a nivel estructural como funcional. Como parte del ejercicio de comparabilidad se evaluaron siete lotes del producto de la referencia para establecer los parámetros críticos de calidad del producto (KPQA)

Con este enfoque la comparabilidad se ha dirigido en términos de:

- Estructura primaria: Masa de la molécula intacta, Secuencia de aminoácidos y Mapeo peptídico/Estructura primaria, Secuencia N-terminal,
- Conformación molecular: Estructura secundaria y terciaria y Estabilidad termodinámica
- Modificaciones post transduccionales: Análisis de N-glicanos e Identificación de N-glicanos; Identificación del sitio de glicosilación, Conocimiento de las variables de carga;
- Sustancias relacionadas o impurezas: Cromatografía de exclusión por tamaño, Electroforesis en gel de poliacrilamida con Dodecil Sulfato de Sodio.
- Caracterización biológica e inmunoquímica: xxxxx

Según lo declarado por el solicitante el producto desarrollado y Enoxan/Enoxaparina (PMR) han sido caracterizados exhaustivamente y comparativamente entre ellos. El ejercicio de comparabilidad presentado permite llegar a la conclusión de que el producto en investigación muestra similar comportamiento al referente según:

- .- La Estructura primaria, donde ambos, presentaron una masa molecular similar, misma secuencia de aminoácidos.
- .- Conformación proteica, donde ambos, presentaron una estructura helicoidal similar
- .- Modificaciones Post-transduccionales donde ambos productos presentaron el mismo sitio de glicosilación, una distribución similar de isoformas de glicanos y un perfil de variantes de carga similar.
- .- Pureza (SDS-PAGE, SE-HPLC): los resultados son muy similares, lo que demuestra que todos los

lotes de los productos estudiados ( tanto de del referente como el desarrollado) tienen un número similar de agregados  
. Potencia...Se demuestra que ...similares. Por lo tanto, no se esperan diferencias en la actividad de los productos”

#### 1.1.f. ANTECEDENTES DEL PRODUCTO

- < Describir en cada ítem según corresponda>
- **Información sobre reuniones mantenidas entre la firma solicitante y ANMAT y reuniones mantenidas con otras Autoridades Sanitarias.**

##### ***ANMAT***

Ej: En relación con los ítems a evaluar por este Equipo evaluador:

14/11/2011: Jornada de ..... (ANMAT, PRAVE, NNN)

25/03/2013: Reunión en la Dirección de ANMAT (ANMAT, PRAVE, NNN)

04 y 05/04/2013: Inspección a....

09/04/2013: Inspección a....

09/04/2013: Reunión en la Dirección de ANMAT (ANMAT, PRAVE, NNN)

18/04/2013-Reunión en la Dirección de INAME con representantes de .....

##### ***Dentro de la Unión Europea***

Ej. 2007-Mayo-Junio – MPA sobre aspectos clínicos para la planificación diseño del estudio Fase 3

y programa de desarrollo pre-clínico

Julio y Agosto 2007: CHMP reunión sobre los mismos aspectos discutidos con MPA;

Mayo – Julio 2010: Reunión de autoridades Sanitarias de Dinamarca, Alemania, España y Suecia para evaluar aspectos clínicos de la solicitud

Noviembre 2010: EMA reunión previa sobre aspectos regulatorios de la MAA

Enero 2011: Reunión de evaluador y co-evaluador sobre aspectos específicos sobre datos clínicos

##### ***Estados Unidos (FDA)***

Ej: Mayo 2007: Asistencia Especial para el diseño de Fase 3 March 2007: Special Protocol Assistance (SPA) for Phase-3 study design <indicar nombre protocolo>.

Julio 2007: Segunda SPA para Estudio Fase-3 <Indicar protocolo>. Acuerdos sobre enmiendas para el diseño del Estudio Fase-3, incluyendo cambios en los regímenes dosis en el <indicar nombre>.

September 2010: Pre-Biologic License Application (BLA) meeting on specific clinical questions.

- **Información sobre autorizaciones de comercialización emitidas por otras Autoridades Sanitarias:**

<Describir información presentada y la obtenida por el equipo evaluador>

Ej.: Enoxaparina PRAVER no se haya registrado en otro país. Se encuentra en proceso de registro ante FDA y EMA. No existen antecedentes de denegatoria por otra Autoridad Sanitaria

#### 1.2. DEL SOLICITANTE

---

< Describir datos del solicitante>

Ej.: Praver ETC Biologics se encuentra habilitado por disposición ANMAT N° 555/06 y 798 en el rubro Elaborador de especialidades medicinales de origen biológico y biotecnológico. en las formas farmacéuticas de comprimidos, inyectables y sin principios activos betalactámicos, ni citostáticos ni hormonales. Elaborador de productos ingredientes farmacéuticos activos de origen biotecnológico Representante de HHHH Ltd. USA

### **1.3. DE LAS PLANTAS ELABORADORAS Y OTROS ACTORES INTERVINIENTES EN LA PRODUCCIÓN, CONTROL Y EN LA IMPORTACIÓN DEL MEDICAMENTO<sup>#</sup>**

---

<sup>#</sup> *esto último en caso de productos elaborados en plantas localizadas en el exterior*

*<Indicar establecimientos involucrados, incluyendo los terceristas de existir. En caso de plantas localizada en el exterior mencionar la presentación de Certificados de GMP de las plantas y las Autoridades sanitarias emisoras. Asimismo, indicar si la planta fue inspeccionada por ANMAT o si fue evaluada acta remitida por autoridad sanitaria miembro de PIC/S, Mercosur o ARN de Referencia para la OPS.>*

Ej.:

- Praver ETC Biologics – Planta 1- Santa Fe - Fabricantes del Ingrediente Farmacéutico Activo Biológico y control de calidad. Desarrollo de IFA. Elaboración de un lote de ingeniería y tres lotes GMP de IFA usado en Ensayos Clínicos. Estabilidad de IFA. Establecimiento de material de referencia a partir del lote de ingeniería. Parte de los ensayos de Estudio de Comparabilidad con el innovador.
- Praver ETC Biologics – Planta 2 –Buenos Aires Llenado y Acondicionamiento de producto terminado para ensayos clínicos y para estudio de estabilidad. Elaborador de la especialidad, de su control de calidad y de la liberación de lotes.

*<Solo en caso de plantas localizadas en el exterior>:* Se presentan Certificados de GMP de las plantas de CMC de USA y Dinamarca de Autoridades Sanitarias miembros de PIC/S.

### **1.4. EVALUACIÓN**

---

**1.4.a. Evaluadores intervinientes:** *<Indicar la conformación del equipo evaluador, quien fue designado líder y en caso que algunos evaluadores hayan intervenido en una inspección durante la etapa de registro, dejar esto asentado)>*

Ej.: Evaluación técnica de Calidad: Bioq. Marina Marina (Lider), Farm. y Bioq. Marcela Paradelo, Dra. Cecilia Zaneq Cecilia, Bioq. Alicia Nuñez (también responsable de procedimientos de inspección), Bioq. María Esnaola (también interviniente en procedimiento de inspección),

#### **1.4.b. PROCESO DE EVALUACIÓN**

*< Describir en forma resumida como fue conducido el proceso de evaluación, mencionando hitos más importantes, fechas, numero de actas de corresponder, y todas otra información que permita construir la historia de la evaluación.>*

Ej: La solicitud de autorización de comercialización del producto EXONOXAPARINA PRAVE fue presentada ante ANMAT el 23 de octubre de 2012 mediante expediente 1-47-1111/11-1.

Inicio de la evaluación por el equipo evaluador del Departamento de Productos Biológicos: 18 a 21 de enero de 2013.

El 25/02/2013 Se realiza reunión con el solicitante participando de ella representantes de Praver ETC Biologics. En la mismas se hace entrega al solicitante del primer informe de evaluación mediante el cual se solicita se efectúen aclaraciones, se amplíe la información y documentación presentada y se exponen los requerimientos a ser cumplimentados por el solicitante para poder continuar con la evaluación del expediente

El 03/04/2013 se aporta información la cual se adjunta al expediente para su evaluación.

El 09 de abril se mantiene una nueva reunión en la que se presentan los resultados de evaluación de

la información presentada.

Los días 04/05 y 09 de abril se realizan procedimientos de peritaje técnico a las plantas Praver ETC Biologics Evaluada la información colectada durante las inspecciones, conjuntamente con lo adjuntado al expediente se confecciona el informe de evaluación.

---

## 2. Resumen de la evaluación técnica

---

### 2.1. INTRODUCCIÓN Y DATOS GENERALES DEL PRODUCTO

---

*<Elaborar una introducción que permita resumir el conocimiento existente sobre la terapéutica existente para las indicaciones presentadas. En particular si fuese un producto / IEA sin antecedentes habría que hacer una introducción que demostrara cierto conocimiento sobre la indicación propuesta, la terapéutica conocida existente y el producto que presenta alternativa. Si es un IEA con antecedentes puede resultar suficiente referir que existe como tal para la indicación propuesta y que dice tener similar comportamiento>.*

Ej.: Nueva Entidad Molecular: La degeneración macular neovascular (exudativa) asociada a la edad (DMAE) constituye la principal causa de pérdida de visión central, en la población mayor de 55 años, en países desarrollados occidentales.

Como su nombre lo dice, esta enfermedad compromete a la mácula y su entorno, sin afectar al resto de la superficie de la retina. Básicamente se expresa en dos formas: un tipo atrófico o “seco” que constituye aproximadamente el 85% de los casos, y una forma exudativa o “húmeda”, responsable del 15% restante. El compromiso ocular es generalmente bilateral, aunque su manifestación puede no ser simultánea y de la misma severidad.

Condiciones epidemiológicas relacionadas con la presencia y progresión de la DMAE:

La edad es el principal factor de riesgo. Esta patología progresa con el avance de los años.....

El aspecto clínico que adoptan las formas neovasculares de DMAE ....

Por último, dentro de las manifestaciones clínicas de la DMAE, no puede dejar de mencionarse una anomalía fácil ....

El examen para ahondar en el diagnóstico de esta patología es la ....

Tratamiento: Forma atrófica: .....

Se cuenta con una nueva modalidad de tratamiento para la .....

En los últimos años ha habido un fuerte avance en el tratamiento con las drogas denominadas antiangiogénicas, que son capaces de inhibir la neovascularización, en vez de destruir los vasos ya formados, como hace el láser y terapia fotodinámica.

Entre los muchos factores implicados en la angiogénesis, se ha identificado al VEGF como el más potente y predominante. El VEGF representa el factor de crecimiento del endotelio vascular. Esta proteína desempeña un papel importante en la angiogénesis. Como sugiere su nombre, el VEGF estimula el crecimiento, la supervivencia y la proliferación de células del endotelio vascular. Como se observa en modelos preclínicos, s.....

El VEGF es un miembro de una familia de seis proteínas relacionadas estructuralmente que regulan el crecimiento y la diferenciación de múltiples componentes del sistema vascular, especialmente los vasos sanguíneos y linfáticos. Se cree que los efectos angiogénicos de la familia del VEGF .....

En el tratamiento de la DMEA se ha estudiado el rol del Factor-A de crecimiento vascular endotelial (VEGF-A) involucrado en diferentes formas de angiogénesis, tanto fisiológica como patológica El rol del VEGF-A en la promoción de la neovascularización patológica y/o en la permeabilidad anormal o patológica en diferentes patologías que afectan al ojo ha sido bien establecida.

Los antiangiogénicos, anti-VEGF (anti-vascular endotelial growth factor), tienen un recorrido histórico relativamente corto. Desde el descubrimiento del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular, y su posterior vinculación a patologías donde la proliferación vascular estaba implicada, se procedió a desarrollar fármacos cuyo objetivo era bloquear la actividad de dicho factor.

El tratamiento intra-vitreo (IVT) anti-VEGF para la forma “húmeda” de la degeneración vascular macular aprobado por FDA ha sido el Pegaptanib, aprobándose posteriormente el Ranibizumab. El VEGF trap (aflibercept) es una molécula sintetizada a partir de la reproducción artificial de los principales receptores de la superficie celular para el VEGF, combinados posteriormente con componentes de un anticuerpo humano para capturar la molécula en el tejido ocular.

Ej.2: IFA con antecedentes.: Enoxaparina Prave fue desarrollado como una versión de similar comportamiento frente al producto de referencia Enoxan/Enoxaparina elaborado por Enoxan de Biotecnologico Ltd- Italia Europa, USA y Argentina por dicha empresa y Biogen Idec en USA.

## **2.2. Evaluación de Calidad**

---

### **2.2.a. ASPECTOS RELACIONADOS CON EL IFA**

#### **2.2.a.1. INTRODUCCIÓN**

< Describir IFA >

Ej. La enoxaparina .....

Ej 2. El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (murino/humano) IgG<sub>1</sub> kappa que se une específicamente al antígeno transmembrana CD20, una fosfoproteína no glicosilada localizada en los linfocitos pre-B y linfocitos B. Se compone de dos cadenas ligeras idénticas compuestas por 231 aminoácidos.....

Ej 3 Aflibercept es una proteína de fusión recombinante formada por dos cadenas polipeptídicas idénticas. Cada una consta de porciones de los dominios extracelulares de los receptores 1 y 2 del VEGF humano fusionados con la porción Fc de la IgG1 humana.

Se trata de una nueva entidad molecular de origen biotecnológico diseñada para actuar como receptor señuelo soluble que se une al VEGF-A y al PlGF con mayor afinidad que sus receptores naturales, por lo que es capaz de inhibir la unión y activación de estos receptores habituales para el VEGF. Por su parte, la fusión con la región Fc de la IgG1, permite un aumento de la vida media in vivo de la molécula.

Es producido vía tecnología DNA recombinante en células K1 de ovario de hámster chino (CHO), como una proteína dimérica soluble, secretada constitutivamente al medio de cultivo del cual es posteriormente aislada y purificada por métodos cromatográficos y de filtración. ....

#### **2.2.a.2. INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO**

##### **NOMENCLATURA:**

**Denominación química:** < describir la información provista por el solicitante y verificada >

Ej RITUXIMAB es un anticuerpo monoclonal quimérico (murino/humano) IgG<sub>1</sub> kappa Anti CD20

Ej.2 Aflibercept es una proteína recombinante de fusión totalmente humana conformada entre el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular tipo VEGFR-1(fragmento del dominio 2 de inmunoglobulina humana sintética) y la proteína de fusión del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular tipo VEGFR2 (fragmento del dominio 3 de la inmunoglobulina humana sintética) con la inmunoglobulina G1 (fragmento Fc sintético), proteína de fusión del dímero de péptido ( 103-204)- 432-lisina[receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 1 humano( que contiene un dominio similar a Ig C2-Tipo 2 con la proteína de fusión entre el péptido 206-308 receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 2 humano(que contiene un fragmento del dominio 3 similar a Ig C2 tipo3) con el péptido de la inmunoglobulina G1 humana (residuo C terminal 227) (fragmento Fc)], dímero (211-211':214-214')-bisdisulfuro.

**Número de CAS:** <Indicar>

Ej.: 174722-31-7 (fs 58)

**ESTRUCTURA** (FS-NN): < describir >

Ej.: Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (murino/humano) IgG<sub>1</sub> kappa que se une específicamente al antígeno transmembrana CD20, una fosfoproteína no glicosilada localizada en los linfocitos pre-B y linfocitos B. ....

Formula molecular sin glicosilacion: < describir > Ej.: C<sub>4318</sub>H<sub>6788</sub>N<sub>1164</sub>O<sub>1304</sub>S<sub>32</sub>

### 2.2.a.3. PRODUCCIÓN

#### Plantas involucradas en la producción, análisis y liberación del IFA

- < indicar nombre de la planta/s, localización descripción de la actividad >  
Ej.:
- Praver ETC Biologics – Planta 1- Santa Fe - Fabricantes del Ingrediente Farmacéutico Activo Biológico y control de calidad. Desarrollo de IFA. Elaboración de un lote de ingeniería y tres lotes GMP de IFA usado en Ensayos Clínicos. Estabilidad de IFA. Establecimiento de material de referencia a partir del lote de ingeniería. Parte de los ensayos de Estudio de Comparabilidad con el innovador.
- <Repetir por cada planta o establecimiento involucrado, también los terceristas >

#### Descripción del proceso productivo y de los controles en proceso (fs nn)

< Describir el proceso en forma general indicando las etapas y controles más relevantes.>

Ej.: El proceso de fabricación involucra el crecimiento de un cultivo de células de ovario de hámster chino CHO en suspensión que han sido diseñadas para expresión del .....

El producto recombinante se secreta constitutivamente en el medio de cultivo del cual es aislada y purificada mediante técnicas cromatográficas y de filtración por membrana. Durante la purificación puede incluirse una etapa de almacenamiento del IFA intermedio (paso 14: después de la concentración /diafiltración de la combinación) el cual puede ser conservado congelado a una temperatura ≤ -20 °C hasta su procesamiento posterior.

El proceso de upstream consiste en la expansión de un único vial del Banco de Células de Trabajo (Working Cell Bank -WCB) y la fase productiva en un bioreactor hasta la última operación de cosecha.

El proceso de downstream ( fs346-351) desde la cosecha celular cruda hasta el paso de congelamiento final del IFA, consiste en varios pasos cromatográficos (cromatografía de afinidad de proteína A, cromatografía de intercambio cationico, cromatografía de intercambio anionico, cromatografías de interacción hidrofóbica y de exclusión molecular), pasos de inactivación viral (inactivación a pH bajo, filtración para eliminación de virus) y una ultrafiltración y diafiltración, dispensación y congelamiento.

El IFA contiene fosfato sódico - pH6.2 y es provisto en botellas de 1 L de policarbonato.

Durante la purificación, el IFA intermedio puede ser almacenado congelado ≤-20°C por 9 meses en dos envases diferentes (EVA bags botellas de policarbonato).

Según lo declarado, el proceso productivo no utiliza materiales de origen biológico excepto el suero fetal bovino utilizado en el medio de congelamiento para el Banco de células maestro (Master Cell Bank -MCB). El desarrollo de la línea celular productora y la construcción y el control del MCB and WCB se consideraron adecuados. En general, los controles en proceso son apropiados y adecuados, incluyendo los diseñados para prevenir o reducir la biocarga, micoplasmas y virus adventicios.

Desarrollo de la línea celular productora y construcción y control del MCB: EL MCB se desarrolló y controló en ....(USA).

**Reprocesamiento:** < Indicar si se encuentra establecidas posibilidades de reprocesamiento.>

Ej. No se informan reprocesamientos para el proceso productivo estándar del producto. (fs 357)

**Validación del Proceso:** <Describir brevemente> Ej.: El proceso de validación sigue un enfoque tradicional y fue desarrollado en dos etapas sobre cuatro lotes consecutivos del IFA y sobre cuatro lotes consecutivos del IFA producido de tres procesos productivos a escala comercial.

El proceso que incluye la clarificación (eliminación de potenciales impurezas relacionadas con el proceso), se considera validado adecuadamente.

El proceso involucrado durante el curso del desarrollo sufrió tres cambios designados P1, P2 y P3. El material obtenido durante el P1 fue utilizado en la fase temprana de evaluación de toxicología y en la Fase 1 clínica. Este proceso fue subsecuentemente escalado y se diseñó el proceso P2. Modificaciones en este último permitieron la validación del proceso P3 comercial.

Los extensos ensayos bioanalíticos permitieron demostrar que el IFA producido en cada uno de estos procesos fue comparable, y que los cambios en los procesos no impactaron sobre los lotes utilizados en la evaluación pre clínica y clínica realizadas con lotes provenientes en diferentes procesos.

#### 2.2.a.4. ESPECIFICACIONES

##### Caracterización (fs 445)

<Describir>

Ej.: El IFA XXX ha sido bien caracterizado en términos de masa, coeficiente de extinción, secuencia primaria, formación de puentes disulfuro, glicosilación, variantes de tamaño (formas truncadas y agregados, variantes de carga, impurezas relacionadas con el proceso, productos de degradación (formas fragmentadas, especies oxidadas y productos de deamidación) y estructura secundaria y terciaria.

Entre las técnicas utilizadas para la caracterización se destacan

SDS-PAGE: evaluación de pureza (también utilizada para liberación de lote), Detección de dispersión de luz laser de ángulo múltiple (multi angle laser light scattering-MALLS) para Peso Molecular, Espectrometría de masas mediante ionización por electrospray-tiempo de vuelo (EAI TOF) del XXX reducido con ditiotreitol y desglucosilado mediante el uso de péptido N glucosidasa F (PNGase F) para evaluar coincidencia entre la masa medida y la masa predicha del ADNc, Degradación de Edman para identificar secuencia de aa N terminal, también para liberar IFA, Mapeo peptídico desnaturalizado, reducido y alquilado para identificación del IFA, Mapeo peptídico desnaturalizado y reducido para estudiar el patrón de conectividad entre puentes disulfuro., Composición de monosacáridos, Electroforesis en gel 2D: heterogeneidad del PI para comparar procesos y consistencia entre lotes, Análisis de ácido siálico para cuantificación de su contenido Perfil de oligosacáridos por electroforesis capilar para determinación cuali- cuantitativa de estructura de oligosacáridos ligados a N, Perfil de oligosacáridos por HPLC de fase inversa, HPLC de glicopeptidos, MALDI TOF para determinar perfil de oligosacáridos, HPLC de glicopeptidos individuales aislados.

El IFA es una proteína homodimérica glicosilada. La estructura primaria contiene 432 aminoácidos por cada cadena polipeptídica. Se encuentran presentes 6 metioninas, dos de las cuales son propensas a oxidación, y 6 asparaginas propensas a deamidación.

La estructura secundaria se encuentra estabilizada por 4 puentes disulfuro intracadena en cada polipeptido. La cadena proteica es glicosilada. Los monosacáridos que contribuyen a la estructura de carbohidratos son: N-acetil glucosamina, fucosa, galactosa, manosa y ácido siálico.

Los oligosacáridos- N unidos consisten principalmente en estructuras bi-antennarias con ninguno, uno o dos ácidos siálicos terminales.

##### IMPUREZAS

<Describir> Ej.: Las impurezas potencialmente relacionadas con el producto incluyen agregados y productos de degradación que son determinados por SDS-PAGE y SEC-HPLC.



Las impurezas relacionadas con el proceso incluyen contaminantes bacterianos, proteínas residuales de la célula huésped, ADN residual de la célula huésped, proteína A e Insulina residuales. Los contaminantes bacterianos son determinados mediante el ensayo de Endotoxinas bacterianas, las proteínas residuales de la célula huésped se analizan mediante un ELISA específico, el ADN residual se analiza mediante una técnica de Hibridación Slot-Blot, la proteína A e Insulina humana residual mediante equipos comerciales.

## CONTROL DEL IFA

< Describir dejando claro cuáles son los procedimientos utilizados para la caracterización y para la liberación de lotes> Ej.: De la evaluación presentada se observa que los procedimientos analíticos para caracterizar y controlar el IFA XXX fueron validados en forma adecuada.

Las especificaciones propuestas se encuentran en concordancia con lo establecido en la ICH Q6B sobre especificaciones de productos de origen biotecnológicos.

Para la liberación de lotes se declara hacer los ensayos para HCP, DNA, Proteína A, biocarga y endotoxinas. La pureza se analiza mediante SDS-PAGE y HPLC de exclusión molecular, la heterogeneidad de la carga por isoelectroenfoque, y monitoreo de la deamidación mediante detección de isoaspartato. La potencia se analiza mediante un ensayo in vitro en células.

### Materiales de Referencia y estándares (fs562-563)

< Describir> Ej. De la documentación presentada resulta posible realizar la trazabilidad de los estándares de referencia utilizados durante el proceso de desarrollo y producción. Los mismos se encuentran adecuadamente documentados.

### 2.2.a.5. Estabilidad

< Describir> Ej. Se han aportado datos de estabilidad a tiempo real hasta 36 meses para lotes provenientes de 3 procesos productivos.

El periodo de vida útil fue reevaluado siguiendo un requerimiento de re-evaluación de las especificaciones para liberación de lotes y análisis de tendencia para la potencia

Los datos presentados sostienen un periodo de vida útil de 36 meses bajo las condiciones propuestas de -80°C and protegido de la luz.

## 2.2.b. ASPECTOS RELACIONADOS CON EL PRODUCTO TERMINADO

### 2.2. b.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

< Describir y presentar en formato tabulado la composición. Dejar claro si alguna presentación fue denegada o desistida>

Ej.: El producto terminado se presenta como una solución para inyección intravítrea conteniendo 40 mg/ml de XXX, fosfato de sodio, cloruro de sodio, sucrosa y Polisorbato 20 a pH 6.2.

1 ml de la solución contiene:

Principio activo/ Nombre común	Contenido/ ml de solución	Unidad de medida
XXXX	40	mg

Excipientes	Contenido/ ml de solución	Unidad de medida
Fosfato de sodio monobásico monohidrato	0.800	mg
Fosfato de sodio dibásico heptahidratado	1.126	mg
Cloruro de sodio	2.338	mg
Sacarosa	50	mg
Polisorbato 20	0300	mg
Agua para inyección	Cs	cs

Originalmente fueron propuestas dos presentaciones diferentes en términos de tipo de envase primario: viales de vidrio tipo 1 por 2 ml y jeringas prellenadas por 1 ml.

El 20/12/2012 PPPP S.A. desiste de jeringa prellenada

El sistema contenedor –cierre primario se compone de un vial de vidrio incoloro de 2 ml tipo I con tapón butílico recubierto de fluoropolímero gris para inyección. Los componentes cumplen con requisitos de PhE y USP.

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 (fs478)**

*< describir brevemente pero dejando clara la existencia de diferentes plantas para la producción del producto en desarrollo, para EClín y comercial, y de estudio efectuado para demostrar que no hubo impacto con los cambios >*

Ej.: La formulación comercial fue codificada como DDD-2. La misma fue desarrollada para proveer mayor estabilidad térmica y resistencia a la formación de agregados inducidos por la agitación, permitiendo mantener la isotonicidad.

Fueron realizados estudios de comparabilidad entre los viales producidos en el sitio de producción de viales comerciales con los viales de desarrollo producidos en su planta respectiva.

Los datos aportados avalan la comparabilidad de los productos analizados.

#### **2.2. b.3. PRODUCCIÓN**

*< Describir >* Ej. El proceso de fabricación del producto terminado incluye la producción del granel (descongelamiento del IFA a 2-8°C, pooling en bolsa de un solo uso y filtración esterilizante), llenado y taponado de viales y crimpado, inspección óptica y visual, etiquetado, estuchado y colocación de etiqueta de trazabilidad.

El proceso productivo se encuentra bien descrito y validado adecuadamente según la documentación presentada.

#### **2.2. b.4. ESPECIFICACIÓN DEL PRODUCTO (fs 938- 969)**

##### **Control del producto terminado**

*< Describir especificación y métodos de control >*

Ej 1: Los procedimientos utilizados para caracterizar y controlar el producto terminado se encuentran adecuadamente validados.

Las especificaciones propuestas se encuentran en línea con la normativa vigente y las guías internacionales para el establecimiento de especificaciones.

Los ensayos de esterilidad y endotoxinas son utilizados en forma rutinaria para la liberación de lotes

En concordancia con lo descrito para el IFA, la pureza se analiza mediante SDS-PAGE y HPLC de exclusión molecular, mientras que la heterogeneidad de carga y la deaminación son monitoreadas mediante isoeléctricoenfoco y detección de isoaspartato.

La potencia es ensayada mediante ensayo in vitro en células.

Ej.2: Especificaciones de producto terminado: Apariencia visual, Partículas > a 10 micrones. Partículas > 25 micrones, Volumen extraíble, pH, Osmolalidad, Concentración de proteínas a UV., Potencia por Bioensayo, SDS-PAGE reducido y no reducido, SEC-HPLC, IEX-HPLC, Endotoxinas y esterilidad.

##### **Estándares de referencia**

*< Describir brevemente cual es el estándar de referencia y como fue establecido >*

Ej: RSSSS-3 es el estándar de referencia utilizado para pruebas de liberación y de estabilidad del IFA, graneles formulados y del producto terminado. Deriva de un lote del IFA, encontrándose bien

documentado el programa y la calificación del estándar, los datos de estabilidad y su caracterización.

#### **2.2. b.5. ESTABILIDAD DEL PRODUCTO (fs 1006-1073)**

< *Describir* > Ej. Los datos presentados avalan un periodo de vida útil de 24 meses bajo condiciones de almacenamientos entre 2-8 °C protegidos de la luz.

#### **2.2.c. EVALUACIÓN DE SEGURIDAD DE AGENTES ADVENTICIOS**

< *Describir estrategias y evaluaciones realizadas* > Ej.. De acuerdo a la documentación presentada a fs. 299 a 323, se implementaron varios enfoques complementarios para controlar la potencial contaminación vira y por encefalopatía espongiforme transmisible (TSE). Los enfoques incluyeron un programa integral de evaluación del riesgo para agentes adventicios, pruebas extensivas de líneas celulares y materias primas, limpieza de equipos y control de plagas, pruebas del proceso para determinar la ausencia de agentes adventicios y una evaluación de la capacidad del proceso de fabricación para eliminar o inactivar virus.

La seguridad viral del producto GGG se considera satisfactoria en función de:

- a) No se utilizan productos de origen biológico (materias primas, ingredientes del proceso, medios y amortiguadores) durante los procesos productivos del IFA.
- b) Los bancos de células son controlados de forma exhaustiva y no se observa, en la documentación presentada la existencia de partículas virales diferentes a las partículas endógenas similares a retrovirus (endogenous retrovirus. Like particles, ERVLP9 generadas cuando se utilizan células CHO para producir IFAs
- c) El material de partida de origen animal es utilizado en forma indirecta o previamente al establecimiento de los bancos de células.
- d) El proceso de producción incluye diferentes pasos que permiten demostrar su capacidad para eliminar o inactivar virus: captura de afinidad por cromatografía con columna de proteína A recombinante, conservación en pH bajo, cromatografía con columna de intercambio anionico y nanofiltración Los resultados de los enfoques para controlar la potencial contaminación viral y por agente de TSE permitirían garantizar que el riesgo de contaminación por agentes adventicios o por TSE es poco probable.

#### **2.2. d. DISCUSIÓN SOBRE LOS ASPECTOS QUÍMICOS, FARMACÉUTICOS Y BIOLÓGICOS**

< *Incluir una breve discusión sobre la presentación evaluada* > Ej.: Luego de las presentaciones realizadas por GGG S.A a los diferentes requerimientos realizados por el INAME, no fueron encontradas mayores objeciones durante la evaluación del expediente.

El solicitante respondió en forma satisfactoria a la totalidad de los requerimientos efectuados en los informes de suspensiones de plazo.

No obstante, ello el solicitante no respondió aquellos requerimientos relacionados con la forma farmacéutica jeringa prellenada, comunicando en fecha 20/12/2012 su decisión de desistir de su autorización

Concluyendo: la información relacionada con el desarrollo, producción y control del IFA y del producto terminado se considera que finalmente ha sido presentada en forma satisfactoria. Los resultados de los ensayos realizados demuestran consistencia y uniformidad de la características de calidad más importantes del producto.

< *Si quedan puntos a ser evaluados durante la verificación de 1° Lote incluir y describir.* >. Ej.: Los ítems descriptos en el artículo 1° de la Disposición 5743/09 se verificarán en el marco de la autorización de comercialización del primer lote tal como lo establece dicha disposición.

### **2.2.e. CONCLUSIONES SOBRE LOS ASPECTOS QUÍMICOS, FARMACÉUTICOS Y BIOLÓGICOS**

*<Incluir una breve conclusión de la evaluación que permita la toma de decisiones por el Jefe de Departamento y posteriormente por la Dirección. >*

Ej: En base a la evaluación realizada sobre los datos de calidad, procesos de fabricación y control del IFA Enoxaparina y del producto Enoxaparina Praver, los mismos se consideran aceptables.

La calidad de producto se considera aceptable cuando el mismo sea utilizado de acuerdo a las condiciones definidas en el Resumen de características del producto. Los datos fueron presentados de forma tal de garantizar la seguridad de agentes adventicios.

Otro Ejemplo: En base a la evaluación realizada sobre los datos de calidad, procesos de fabricación y control del IFA YYY y del producto OOO, los mismos se consideran aceptables.

La calidad de producto se considera aceptable cuando el mismo sea utilizado de acuerdo a las condiciones definidas en el Resumen de características del producto. Los aspectos biológicos y fisicoquímicos relevantes para un desempeño clínico uniforme han sido investigados y son controlados de forma satisfactoria. Los datos fueron presentados de forma tal de garantizar la seguridad viral y la TSE.

< Firmas y aclaración de todos los evaluadores >

<Fecha de emisión >

DIRECCION DE EVALUACION Y CONTROL DE BIOLOGICOS Y RADIOFARMACOS