



## SUPUESTO PRÁCTICO

### ÁREA: medicamentos biológicos

Por favor, conteste **breve y razonadamente** a las siguientes preguntas.

Cada pregunta tiene un valor de 2 puntos.

La compañía Nagarlabs fabrica varios medicamentos Biológicos, Antimicrobianos y Antivirales en Europa.

Nagarlabs es titular del medicamento Nagar-ALB, registrado en Europa y consistente en una solución inyectable cuyo principio activo es Albúmina humana obtenida a partir de plasma humano.

Además, Nagarlabs ha desarrollado los siguientes medicamentos para los cuales está en proceso de solicitar las autorizaciones de comercialización en Europa (nuevos registros):

- Nagar-FVIII: solución inyectable cuyo principio activo es Factor VIII de coagulación obtenido a partir de plasma humano.
- Nagar-antiHIV: antiviral para el tratamiento del HIV. Han desarrollado dos formulaciones, formulación inyectable y una formulación oral (suspensión oral multidosis).
- Nagar-MAB: solución inyectable cuyo principio activo es un anticuerpo monoclonal humano recombinante obtenido a partir de cultivos de células de mamíferos.
- Nagar-ANTIBIOT: antibiótico oral obtenido por semisíntesis.

Nagarlabs ha solicitado una asesoría a AEMPS en la que plantea una serie de cuestiones/consultas.

Responda a las siguientes preguntas planteadas por Nagarlabs respecto a sus medicamentos:

#### Pregunta 1

Respecto a la solicitud de nuevo registro en Europa para Nagar-FVIII, Factor VIII de coagulación obtenido a partir de plasma humano, Nagarlabs plantea la siguiente cuestión relativa a la seguridad frente a agentes adventicios:

Nagarlabs explica que la estrategia empleada para garantizar la seguridad viral de Nagar-FVIII, se basará únicamente en introducir una serie de pruebas de control de la contaminación viral en distintos puntos durante la producción para demostrar la ausencia de virus infecciosos contaminantes a lo largo de todo el proceso.

¿Considera que esta estrategia propuesta por si sola es suficiente y está en línea con el capítulo 5.1.7 Viral Safety de Farmacopea Europea y la Note for Guidance on virus validation studies EMA/CPMP/BWP/268/95?

En caso afirmativo justifique la respuesta.

En caso negativo, indique a Nagarlabs qué otras medidas, complementarias entre sí, considera que habrán de emplearse para garantizar la seguridad viral de este medicamento biológico.



### Pregunta 2

El material de partida de los medicamentos Nagar-ALB y Nagar-FVIII es plasma humano. Nagarlabs explica que dispone de un certificado de “Archivo Principal de Plasma” o PMF emitido por Nueva Zelanda en cuyo dossier se recoge toda la información relativa al plasma como material de partida de forma independiente y separada del expediente de autorización de los medicamentos.

Nagarlabs pregunta a AEMPS si podría sustituir la sección de los materiales de partida (plasma) del Módulo 3 en los dossiers de los registros en Europa de sus medicamentos hemoderivados Nagar-ALB y Nagar-FVIII por la referencia al certificado PMF emitido por Nueva Zelanda.

En caso afirmativo justifique la respuesta.

En caso negativo, indique a Nagarlabs qué organismo(s) puede(n) emitir una certificación PMF válida para un medicamento hemoderivado registrado en Europa.

### Pregunta 3

Nagarlabs propone fabricar sus medicamentos en una entidad ubicada en la India, y emplear los resultados analíticos generados por este fabricante para liberar los lotes de dichos medicamentos en la UE. ¿Es aceptable? Explique brevemente su respuesta.

### Pregunta 4

Respecto al medicamento Nagar-ALB registrado en Europa (solución inyectable de Albúmina humana), el liberador y responsable del control del producto en la UE, Nagarlabs, quiere cambiar en las especificaciones para la liberación del producto terminado el método autorizado en el dossier de registro para la cuantificación del contenido total de proteína. Proponen cambiarlo por otro alternativo “in-house”, que consiste en la cuantificación (“assay”) a partir de cromatogramas obtenidos mediante HPLC-UV, para lo que se emplearía un patrón de referencia BRP del EDQM de concentración conocida.

Nagarlabs propone presentar en la documentación de su solicitud los resultados de un estudio de validación del método propuesto en los que se han analizado los parámetros “especificidad” y “exactitud”. Nagarlabs pregunta a AEMPS si considera que los resultados de estos dos parámetros son suficientes para la validación del método propuesto para la determinación del contenido de proteína según la guía ICH Q2(R2) “Validation of Analytical procedures”.

En caso afirmativo justifique la respuesta.

En caso negativo indique qué otros parámetros críticos deberán analizarse en los estudios de validación del método propuesto.

### Pregunta 5

Nagarlabs quiere presentar una solicitud de autorización de comercialización para un nuevo registro de un medicamento, Nagar-antiHIV, consistente en un nuevo antiviral para el tratamiento del HIV.

a) Nagarlabs propone presentar una solicitud de autorización de comercialización por vía nacional en AEMPS. ¿Es adecuado? Justifique su respuesta.

b) El solicitante explica que la molécula no se ha registrado previamente en Europa y que por tanto se debe considerar la sustancia activa como “New Active substance” (NAS). ¿Es suficiente argumentación para que se considere NAS? Justifique brevemente su respuesta.



### Pregunta 6

Con el antiviral Nagar-antiHIV mencionado en la pregunta 5, Nagarlabs ha desarrollado dos formulaciones principales: una formulación inyectable y una formulación oral.

Respecto a las especificaciones de la sustancia activa:

- a) Señale dos parámetros que deberían formar parte de las especificaciones del API empleado en la formulación del inyectable y que podrían omitirse para el API empleado en la formulación oral.
- b) Para la especificación “control de sustancias relacionadas”, el titular propone recoger un control general para “cualquier sustancia (no especificada)” ¿Es suficiente? Justifique la respuesta.

### Pregunta 7

Respecto al antiviral Nagar-antiHIV formulado como una suspensión oral (multidosis), el solicitante incluye en la formulación un conservante antimicrobiano y un antioxidante.

- a) Nagarlabs propone recoger en 32P51 la identificación de ambos compuestos. ¿Es suficiente? Justifique la respuesta.
- b) Al respecto del conservante antimicrobiano, el solicitante justifica su uso como medida de precaución. ¿Es razonable? ¿Necesita algún tipo de estudios de soporte? Justifique brevemente la respuesta.

### Pregunta 8

Nagarlabs quiere presentar un nuevo registro para el medicamento Nagar-MAB, solución inyectable que tiene como principio activo un anticuerpo monoclonal humano recombinante obtenido a partir de cultivos de células de mamíferos.

En el dossier de la solicitud de comercialización, se quiere solicitar como periodo de validez del medicamento 2 años y como condiciones de conservación  $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ .

Nagarlabs cuenta con datos correspondientes a 6 meses de los estudios de estabilidad realizados con tres lotes a la temperatura de conservación ( $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ ) y 6 meses en condiciones aceleradas. Los resultados de estos 6 meses de estudio de estabilidad muestran que todos los parámetros analizados en todos los lotes analizados se mantienen estables y dentro de las especificaciones. Los estudios se han realizado conforme a la guideline ICH Q5C.

¿Es aceptable la propuesta de 2 años de validez a  $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$  basándose en estos resultados de estudios realizados por un periodo de 6 meses?

Si considera que es aceptable justifique la respuesta.

Si considera que no es aceptable indique cuál es el máximo periodo de validez que se podría solicitar basado en esos datos y razone la respuesta.



### Pregunta 9

Respecto al nuevo registro descrito en la pregunta 8, Nagar-MAB, solución inyectable que tiene como principio activo un anticuerpo monoclonal humano recombinante, Nagarlabs indica que la planta de fabricación cuenta con un sistema de filtración esterilizante, llenado aséptico y liofilización, por lo que propone esta metodología de producción para Nagar-MAB.

Según la "Guideline on the sterilization of the medicinal product, active substance, excipient and primary container" EMA/CHMP/CVMP/QWP/857304/2015.

a) ¿Se puede considerar que disponer de este sistema en funcionamiento cómo justificación suficiente para avalar la selección de este método de esterilización? ¿Debería Nagarlabs justificar la imposibilidad de usar otro método?

b) Indique brevemente cómo elegiría el método más adecuado de esterilización de una formulación inyectable.

### Pregunta 10

Nagarlabs quiere presentar un nuevo registro para el medicamento Nagar-ANTIBIOT, cuyo principio activo es un antibiótico semisintético que cuenta con monografía Ph Eur.

Para las sustancias relacionadas, la monografía incluye la siguiente información:

*Identification of impurities:* use the chromatogram obtained with reference solution (d) to identify the 3 principal peaks eluted after the main peak corresponding to impurity C, API- dimer (impurity J;  $n = 1$ ) and API- trimer (impurity J;  $n = 2$ ).

*Relative retention* with reference to amoxicillin: impurity C = about 3.4; impurity J ( $n = 1$ ) = about 4.1; impurity J ( $n = 2$ ) = about 4.5.

La monografía en vigor incluye los siguientes requisitos

*Limits:*

–*impurity J* ( $n = 1$ ): not more than 3 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (c) (3 per cent);

–*any other impurity:* for each impurity, not more than twice the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (c) (2 per cent);

–*total:* not more than 9 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (c) (9 per cent);

–*disregard limit:* 0.1 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (c) (0.1 per cent).

Además, en la lista de transparencia recoge las impurezas A, B, C, D, E, F, G, I, J y K

a) ¿Considera que la monografía está plenamente alineada con las provisiones de la Directriz EMA/CHMP/CVMP/QWP/199250/2009 corr (Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics)? Justifique brevemente su respuesta.

b) En la fuente de materia prima se comprueba la presencia de una nueva impureza. A pesar de que no corresponde a ninguna de las de la lista de transparencia, Nagarlabs propone un límite de 2% ¿Es adecuado? Justifique brevemente la respuesta.