

ESCALA TÉCNICA DE GESTIÓN DE OO.AA. ESP. SANIDAD Y CONSUMO, ACCESO LIBRE

ÁREA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

CUARTO EJERCICIO

28 de febrero de 2018

Un laboratorio farmacéutico está desarrollando un medicamento, que denominaremos VAC, que es una vacuna profiláctica frente a una enfermedad bacteriana basada en tres componentes: una proteína de la bacteria, que denominaremos REC-1 obtenida en células de mamífero crecidas en cultivos de tejidos mediante la tecnología del DNA recombinante; un segundo componente que actúa como estabilizante, que es una proteína que denominaremos HEMO-2, y que es un hemoderivado, pues se va a purificar a partir de una mezcla de plasma humano obtenido por donación; y un tercer componente, de estructura similar a un antibiótico, que denominaremos ANT-3 producido por fermentación a partir de un cultivo bacteriano. Este tercer componente tiene propiedades de adyuvante (potenciador de la respuesta inmune).

Contestar a las siguientes preguntas en relación con el desarrollo propuesto. En total son 14 preguntas.

En relación con el componente REC-1:

1. El producto REC-1 se va a obtener a partir de un sistema de bancos celulares (maestro y de trabajo). De acuerdo con la guía ICH Q5A R(1) "Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin", el banco de células maestro se debe analizar para detectar la presencia de retrovirus y otros virus endógenos. Listar (no hace falta describirlos) los cuatro ensayos que indica la guía que se deben realizar para detectar estos virus.

2. En varias de las etapas de producción del producto REC-1 se utilizan materiales de origen animal con riesgo de transmisión de los agentes de la encefalopatía espongiforme transmisible (EET). El laboratorio Farmacéutico está evaluando el riesgo de estos materiales. Para ello ha consultado la "Nota explicativa sobre minimización del riesgo de transmisión de los agentes de la encefalopatía espongiforme animal a través de medicamentos para uso humano y veterinarios (EMA/410/01 rev.3) (Comisión Europea 2011/C 73/01)" donde consta que los tejidos animales de partida se agrupan en tres categorías principales de infecciosidad, (categorías IA, IB y IC). Describir brevemente las características de cada una de estas tres categorías.

3. La Compañía Farmacéutica está considerando también desarrollar esta vacuna bacteriana usando como sustancia activa, en vez de la proteína REC-1 purificada, un virus adeno-asociado (AAV) portando el gen recombinante bacteriano de la proteína REC-1. La compañía quiere acudir al Comité de Terapias Avanzadas para determinar la posible clasificación de este virus recombinante como medicamento de terapia avanzada. En base a lo indicado en el Directiva 2009/120/CE en lo que se refiere a los medicamentos de terapia avanzada, indique si sería esperable que esta vacuna se clasifique como medicamento de terapia avanzada y por qué (descripción breve).

4. El gen de la proteína REC-1 se ha clonado en un plásmido generándose lo que se denomina “construcción de expresión” y esta construcción se ha introducido en el núcleo de una célula de mamífero para expresar la proteína REC-1. De acuerdo con la guía ICH Q5b “Quality of biotechnological products : analysis of the expression construct in cells used for production of r-DNA derived protein products” en el banco de células maestro, debe determinarse: i) que el gen recombinante no contenga ni inserciones ni deleciones no deseadas, ii) cual es el número de copias de la construcción de expresión en cada célula, y iii) y si la construcción de expresión está integrada en el genoma de la célula de mamífero o no (en este segundo caso estaría en forma de episoma). Describir que técnicas de análisis de DNA y RNA se pueden utilizar para comprobar estos tres aspectos.

En relación con el producto HEMO-2

5. De acuerdo con la Directiva 2001/83, y la guía EMA/CHMP/BWP/706271/2010 (Guideline on plasma-derived medicinal products), ¿qué dos posibilidades tiene de presentar para su evaluación a las autoridades regulatorias la información sobre el material de partida, que es plasma humano?. Una vez autorizado el medicamento, ¿se debe actualizar la información sobre el plasma?, en caso afirmativo ¿con qué periodicidad? Responda de forma breve.

6. De acuerdo con la guía EMA/CHMP/BWP/706271/2010 “Guideline on plasma-derived medicinal products”, asumiendo que la proteína HEM-2 es un factor de coagulación, indique qué dos virus modelo no envueltos debería emplear en los estudios de validación de la inactivación/eliminación viral. Indique, asimismo, qué virus se inactivarían/eliminarían con tratamiento con tri-n-butyl-phosphate (TNBP) y tween 80. Responda de forma breve.

7. En relación con el sistema de liberación oficial de lotes de hemoderivados, si el componente HEM-2 se comercializará individualmente como medicamento (separado de los otros dos componentes) ¿es necesario que se realice para este producto liberación oficial de cada lote si se quiere comercializar en España? ¿Y en Italia? ¿Y en México? Justifique brevemente su respuesta en base a la normativa vigente.

8. La compañía farmacéutica está considerando la posibilidad de obtener la proteína HEM-2 como una proteína recombinante en lugar de purificarla a partir de plasma humano. Indique, de forma comparativa, las ventajas o desventajas, semejanzas/diferencias, de ambos tipos de productos.

En relación al componente ANT-3:

9. El componente ANT-3, es un principio activo nuevo. Listar, de acuerdo con la guía ICH Q6 A (Specifications: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances) cuatro parámetros (ensayos/criterios de aceptación) universales que deberán formar parte de las especificaciones de la materia prima de todos los principios activos nuevos. Listar los cuatro parámetros sin que sea necesario describirlos en detalle.

10. Se van a cuantificar las impurezas del producto ANT-3 utilizando un método de HPLC (test limite). De acuerdo con la guía ICH Q2(R1) (Validation of analytical procedures: text and methodology), la validación de dicho método debe incluir dos características de validación. Indicar cuáles son estas dos características, sin que sea necesario describirlas en detalle.

11. Según la guía EMA/CHMP/CVMP/QWP/199250/2009 corr (Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics), y teniendo en cuenta que ANT-3 es antibiótico de fermentación, indicar qué 4 tipos de límites deben establecerse para caracterizar adecuadamente el perfil de impurezas de la materia prima.

12. En consonancia con la directriz EMA/454576/2016 (Guideline on the chemistry of active substances), describa brevemente qué alternativas se pueden considerar para incorporar, en el dossier de registro, la información relacionada con la nueva sustancia activa del producto ANT-3. Explique, si existen diferencias con la situación en el caso de que ANT-3 fuera una sustancia ya existente con monografía en Farmacopea Europea.

En relación con el producto completo VAC:

13. En ensayos iniciales se ha visto que la vacuna VAC con los tres componentes estimula las denominadas células presentadoras de antígeno (a las que a veces se les añade también el calificativo de “profesionales”). Indicar que tres tipos de células del sistema inmune se consideran “células presentadoras de antígeno profesionales”. No es necesario explicar sus funciones, basta con listar los tres tipos de células.

14. La compañía va a incluir un ensayo para detectar la presencia de endotoxinas bacterianas en el medicamento. Listar (no es necesario describirlas en detalle), de acuerdo con la monografía 2.6.14 de la Farmacopea Europa, que tres técnicas pueden utilizarse para determinar el contenido de estas endotoxinas.