



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-1110-132-16-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-1110-132-16-6 del Registro de esta ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA y

CONSIDERANDO:

Que por dichas actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de una nueva especialidad medicinal denominada ARANESP /DARBEPOETINA ALFA producida por la empresa AMGEN.

Que en ese sentido la firma solicitante ha presentado la solicitud de inscripción en el REM bajo los alcances de las Disposiciones 7075/ 11.

Que según surge de la evaluación realizada de esta presentación, la información y documentación presentada no satisface los requisitos esenciales requeridos en la Disposición 7075/11.

Que entre los aspectos considerados precedentemente se cita que, habiéndose evaluado la documentación presentada a fs. 1459-2689 en respuesta a los requerimientos realizados por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos a fs. 1447-1453, se consideró que la misma resultaba insuficiente para dar cumplimiento a dichos requerimientos.

Que del informe de evaluación, entre los puntos salientes para sustentar la denegatoria de la solicitud se describen a) Aspectos relacionados con Plantas elaboradoras y otros actores intervinientes en la producción y control: en relación a la planta Amgen Manufacturing Limited (AML), sita en Road 31, km 24,6 - Provincia de Juncos, Localidad de Puerto Rico, Estados Unidos, propuesta como fabricante del Ingrediente farmacéutico activo y Producto terminado, según se declara en el formulario 1.2.Biol, si bien se presenta constancia de inicio de expediente de solicitud de inspección para certificación de Buenas prácticas de fabricación de plantas elaboradoras localizadas en el exterior y que el mismo cuenta con dictamen favorable según Disposición N° 44428/ 18, se observa que la forma farmacéutica no coincide con la declarada en la presente solicitud de registro (solución para inyección en jeringa prellenada versus alcance de la autorización emitida:

Aranesp/Darbepoetina alfa- solución para inyección en viales); en el nuevo Formulario 1.2.BIOL presentado a fs. 2675-2689 se incorpora como elaborador alternativo a AMGEN TECHNOLOGY LIMITED (IRELAND) UC (ADL), planta sita en Pottery Road, Provincia de Dun Laoghaire, Localidad de Co. Dublin, Irlanda, para las etapas acondicionamiento secundario, etiquetado, control de calidad y liberación de lotes de producto terminado, no se ha presentado constancia de inicio de expediente de solicitud de inspección a dicha planta elaboradora en el exterior para certificación de Buenas prácticas de fabricación; en Certificado de Producto Farmacéutico presentado a fs. 1215-1268 surge Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Países Bajos como responsable de la liberación de lotes en la Unión Europea y envasado secundario no coincidiendo dicho elaborador con el declarado en Formulario 1.2.BIOL para la etapa de acondicionamiento secundario y etiquetado. b) En relación al Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA): en la descripción del proceso productivo, no se amplió, tal como le fuera solicitado la definición de lote de producción indicando como se define el lote de cultivo de células y número de viales del WCB utilizados para su obtención; en relación a la Caracterización biológica, se le requirió aportar estudios realizados para verificar la correlación entre los métodos de determinación de actividad biológica en ensayo de proliferación celular in vitro utilizado históricamente para la liberación del ingrediente farmacéutico activo, bioensayo de expresión génica in vitro utilizado actualmente según se declara, y bioensayo in vivo en ratones codificado en Farmacopea Europea vigente. Si bien a fs. 1728 se presentó tabla con resultados de potencia obtenidos en el análisis de 3 lotes de ingrediente farmacéutico activo mediante el bioensayo de proliferación celular y de expresión génica, no presentándose una evaluación sobre la comparabilidad/correlación entre ambos métodos in vitro, ni una evaluación de las diferencias que se observan en los resultados obtenidos para determinar si las mismas son o no significativas; en relación al ensayo in vivo, no se presentó estudio de comparación/correlación con los métodos in vitro utilizados por el Laboratorio, solamente se presentó tabla en donde se evalúa la respuesta obtenida (%Fe⁵⁹ incorporado) en el análisis de diferentes lotes de ingrediente farmacéutico activo. Por lo expuesto, se consideró que la documentación aportada no era suficiente para cumplimentar con los requerimientos solicitados. En relación con Control del IFA-Validaciones de métodos analíticos, no se aportó estudio de transferencia analítica (protocolo e informe) para los métodos de IEF/coomassie, SE-HPLC y potencia, ya que, según surge de las validaciones presentadas, los mismos fueron realizados en una planta diferente a la que se declara en el formulario BIOL como responsable de la liberación de lotes de ingrediente farmacéutico activo. A partir de los documentos de validación no surge claramente cuáles fueron los Patrones de referencia utilizados en la validación de los métodos de IEF/coomassie, SE-HPLC y potencia. En relación a materiales de referencia, la documentación presentada que le fuera solicitada respecto al establecimiento y calificación del Patrón de referencia de Darbepoetina alfa actualmente utilizado, la misma se considera incompleta. c) Con respecto a información del Producto Terminado, en el nuevo formulario 1.2.BIOL presentado, se incorporó un nuevo elaborador alternativo para las etapas de acondicionamiento secundario (ADL, Dublin - Irlanda) no aportándose descripción de las instalaciones y equipos de dicha planta. Fue declarado que el sitio AML14 sirve de apoyo para las operaciones de formulación, filtración estéril y llenado mientras que la inspección, acondicionamiento y etiquetado se realizan exclusivamente en las instalaciones de AML1 (fs. 831). A fs. 1514 se declaró que todos los lotes del producto terminado liberados al mercado argentino serían fabricados exclusivamente en AML14, por lo cual el solicitante propone eliminar a AML1 si bien hay ciertas etapas de elaboración que se realizan solamente en AML1. Se solicitó diagrama de flujo completo del proceso de elaboración en el cual constaran todos los controles en proceso, los métodos de control empleados y criterios de aceptación identificando los pasos críticos del proceso. En respuesta a dicho requerimiento se presentó documentación que ya había sido presentada anteriormente considerándose incompleta ya que no se respondía a lo solicitado. En relación con la Validación de procesos no se aportó protocolo de validación de proceso solicitado para, solamente se presentó informe. En relación con el Almacenamiento y transporte la validación de transporte que se presentó, no contempla a la planta incorporada en el formulario BIOL como elaborador alternativo propuesto (validación de transporte desde planta AML puerto rico, EEUU, hasta planta ADL, Irlanda. En relación con el control de producto terminado - Validaciones de métodos analíticos, no presenta validación (ni protocolo ni informe) para IEF/WB. El reporte de validación presentado RPT-001304 corresponde a la validación de IEF/coomassie blue (utilizado para el ingrediente farmacéutico activo). No presenta el protocolo de validación para el ensayo de EIA solicitado, como respuesta al requerimiento solo fue presentado informe de resultados no especificándose los criterios de aceptación para los distintos parámetros evaluados; no hay conclusión respecto a si el método cumple; no se utiliza Estándar para evaluar exactitud; la exactitud se evaluó en un rango menor (0,25-2,0 mg/ml) que el rango de la curva Estándar determinado por

la validación (0,08-2,5 mg/ml; en la evaluación de algunos parámetros no surge claramente cuál es la muestra que se analiza (granel formulado, formulación final con HSA o con tween); los resultados que se informan difieren respecto al resumen de resultados que se presenta a fs. 941-942. Respecto del Ensayo SE-HPLC no se presentó el protocolo de validación solicitado, solamente fue presentado informe de resultados donde no se especifican los criterios de aceptación; en tabla resumen de resultados presentada a fs. 943-944, para algunos de los parámetros evaluados se indica que no hubo criterios de aceptación predefinidos pese a ello se concluye que dichos parámetros “cumplen”; en la descripción de los parámetros evaluados no surge claramente el producto terminado que fue analizado (si corresponde a producto RB o HT); no se aportan datos de adecuación del sistema que especifica el POE del ensayo. A fs. 1518 se informa que *“lamentablemente /os protocolo/os de validación no pudieron ser obtenidos para todos los métodos”* (“no disponibles” para SE-HPLC y EIA) siendo que la presentación de protocolos de validación es un requisito establecido en la reglamentación vigente. Estabilidad. El diseño experimental utilizado para la elección de las concentraciones del Producto terminado sometidas al estudio de estabilidad no se sustenta claramente y no cumpliría con el criterio establecido para bracketing de la guía ICHQ1 D. Se evaluó solamente la menor y mayor concentración del producto sin considerar el volumen de llenado de las distintas presentaciones; no se realizaron los ensayos de partículas subvisibles y endotoxinas bacterianas las cuales forman parte de las especificaciones actuales declaradas para el producto terminado; no se declara el Estándar utilizado en el estudio de estabilidad. Asimismo, los resultados aportados corresponden a otros lotes de producto terminado no concordando con los declarados a fs.964; fueron también aportados datos de otras concentraciones del producto y evaluación de otros ensayos que no formaban parte del estudio de estabilidad según lo descrito en el expediente. Materiales de referencia: Igual consideración que lo descrito para el ingrediente farmacéutico activo.

Que habiéndose considerado lo informado por el evaluador actuante, la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos entendió que no se encontraban cumplimentados todos requisitos esenciales establecidos en la reglamentación vigente para sugerir su autorización y que habiéndosele ya requerido al solicitante subsanar la presentación sin cumplimentar lo solicitado, no correspondía reiterar la solicitud en virtud de tratarse de requisitos esencia es. En ese contexto la Dirección emite informe con conclusión denegatoria a la solicitud de inscripción en el REM para el producto ARANESP tramitado por las presentes actuaciones, conforme al artículo 7º, inciso d, de la norma antes citada, “la solicitud de inscripción en el REM de una especialidad medicinal de origen biológico podrá ser denegada en los siguientes supuestos, no taxativos: d) cuando los datos e informaciones contenidos en la documentación provista por el solicitante en el expediente de solicitud de inscripción y/u obtenidos durante las verificaciones realizadas por esta Administración, durante el proceso de evaluación, resulten erróneos, incumplan las normativas vigentes, resulten inconsistentes y/o no sustenten lo proclamado”.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico elaborado por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos, y teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcrita, no corresponde inscribir al producto ARANESP /DARBEPOETINA ALFA en el registro de especialidades medicinales.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde denegar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Deniéguese en los términos del Artículo 7°, inciso d) de la Disposición 7075/11 la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la especialidad medicinal denominada ARANESP /DARBEPOETINA ALFA elaborada por la empresa AMGEN por no haber cumplimentado los requisitos y exigencias establecidas en el Anexo I de la Disposición 7075/11 y complementarias.

ARTICULO 2°.- Hágase saber al interesado que podrá interponer recurso de reconsideración y/o alzada debidamente fundadas dentro de los términos de diez (10) días y/o quince (15) días de notificado, en los términos de lo establecido por los artículos 84, 94 y siguientes del Decreto N° 1759/72 reglamentario de la Ley de Procedimientos Administrativos N° 19.549 (T.O. 1991).

ARTÍCULO 3°.- Regístrese. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado haciéndole entrega de la presente disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expedientes N° 1-0047-1110-132-16-6

mm