

## CUARTO EJERCICIO: SUPUESTO PRÁCTICO

### ÁREA: Medicamentos biológicos

La compañía PANAMED está desarrollando un medicamento frente a un nuevo virus emergente XM-37, que está circulando en varias partes de mundo y puede causar una nueva pandemia. Se sabe que este virus tiene tropismo hepático y que puede causar carcinoma hepatocelular.

El medicamento estaría compuesto por tres componentes: i) un adenovirus Tipo 5 (Ad5) recombinante (no replicativo) que expresa antígenos del virus XM-37; ii) una inmunoglobulina (o anticuerpo) que neutralizará al virus; y iii) un antiviral de síntesis química.

Deben contestarse las siguientes 15 preguntas en relación con el desarrollo propuesto, siempre de forma breve. **Cada pregunta tiene el valor de 1,333 puntos.**

#### **A) En relación al Adenovirus Ad5 recombinante:**

La Compañía está desarrollando dos virus Ad5 recombinantes (no replicativos) que expresan antígenos diferentes del virus XM-37. Estos dos virus serían: 1) Ad5-VAC que sería una vacuna para prevención de la enfermedad causada por el virus XM-37; y 2) Ad5-TRAT, que tendría la indicación de tratamiento de personas con carcinoma hepatocelular causado por XM-37

1. Si finalmente los virus Ad5-VAC y Ad5-TRAT se autorizaran como medicamentos por separado, y sin incluir ningún otro principio activo, indique si se clasificarían o no como medicamentos de terapia génica y describa brevemente por qué.
2. Respecto al virus Ad5-VAC, ¿qué método analítico se utilizaría para medir la actividad biológica en el producto terminado? Razone brevemente la respuesta.
3. Estos adenovirus se crecen en cultivo de tejidos en células de mamífero y por ello una de las impurezas típicas son las proteínas derivadas de las células huésped. Describa brevemente un método de ensayo apropiado para cuantificar la cantidad de esas impurezas en cada lote de fabricación.
4. En relación con el desarrollo como vacuna del componente Ad5-VAC se está valorando incluir un adyuvante. Justificar brevemente si parece o no adecuada esta propuesta.
5. Estos adenovirus se crecen en cultivo en células mamífero, y por ello la Compañía ha establecido un banco maestro de células de trabajo, que va a caracterizar. Indicar de forma breve cuál es el objetivo de la caracterización del banco.

6. Durante el crecimiento de estos adenovirus recombinantes en cultivo de células de mamífero se utiliza suero bovino fetal como reactivo. Indicar y justificar brevemente las consideraciones a tener en cuenta en la evaluación de este reactivo para minimizar el riesgo de transmisión de agentes causantes de encefalopatía espongiforme bovina.

**B) En relación con la inmunoglobulina (o anticuerpo):**

7. Respecto a la inmunoglobulina (o anticuerpo) que neutralizará el virus XM-37 indique qué opciones terapéuticas o tipos de producto piensa que se podrían emplear. Describa brevemente cada una de las opciones.
8. Si finalmente el componente de inmunoglobulina derivase de plasma humano, ¿piensa que debería ser objeto de liberación de lotes según el artículo 114 de la Directiva 2001/83/CE? Justificar brevemente.
9. Se sabe que el XM-37 es un virus envuelto y que se encuentra en la sangre de las personas infectadas. Cuando se utilizan mezclas de muchos plasmas humanos para la fabricación de hemoderivados es posible que algunos de los plasmas contengan dicho virus. Indique qué método se utilizaría para inactivar el virus XM-37 de las mezclas de plasma.

**C) En relación con el antiviral de síntesis química:**

10. En cuanto al antiviral, la sustancia activa no cuenta con monografía en la Farmacopea Europea. Indique de forma breve qué opciones tiene el solicitante para presentar la documentación de la materia prima en el expediente de registro.
11. En consonancia con las actuales directrices europeas de aplicación en los expedientes de registro de medicamentos, indique de forma breve qué etapas debe seguir el solicitante para identificar y si fuera necesario, mitigar o contener el riesgo de presencia de impurezas de nitrosamina.
12. El antiviral vendrá acondicionado en viales de vidrio separado de los otros dos componentes (adenovirus e inmunoglobulinas). Teniendo en cuenta que el antiviral se va a someter a un proceso de liofilización dentro del propio vial, ¿cuál sería la categoría de vidrio (I, II, III) no adecuada para dicho vial?

13. Al respecto de la calidad microbiológica de la materia prima del antiviral el solicitante propone los siguientes requisitos de la tabla para los ensayos de TAMC (Total aerobic microbial count- Recuento de bacterias totales) y de TYMC (Total yeast and mould microbial count- Recuento de hongos y levaduras totales). ¿Cree que estos requisitos son apropiados? Justificar brevemente.

Requisito	límite
TAMC (CFU/g )	≤1000
TYMC (CFU/g)	≤100

14. Listar qué elementos de consideración hay que tener en cuenta cuando se valida cualquier método analítico de acuerdo con la guía ICH Q2(R1) (Validation of analytical procedures: text and methodology).
15. En la documentación de calidad del antiviral presentado para el primer ensayo clínico en humanos, al respecto de las especificaciones de la Sustancia activa, el promotor no incluye el parámetro “impurezas” en la especificación del principio activo. ¿Es aceptable? Justifique brevemente la respuesta.