



MINISTERIO  
DE SANIDAD, CONSUMO  
Y BIENESTAR SOCIAL



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

Tribunal del proceso selectivo para ingreso, por el sistema general de acceso libre, en la Escala Técnica de Gestión de OOAA, especialidad Sanidad y Consumo, Resolución de 28 de marzo de 2019, de la Subsecretaría.

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

**ÁREA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

**CUARTO EJERCICIO**

**16 diciembre 2019**

CORREO ELECTRÓNICO

sgaem@aemps.es

Página 1 de 5

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID  
TEL: 91 822 50 36  
FAX: 91 822 50 23



Una compañía farmacéutica quiere desarrollar una vacuna que se administrará de forma concomitante con un antibiótico. Su idea es solicitar autorización de comercialización para ambos productos. El antibiótico se trata de amoxicilina (1000 mg) en vial y se presentará para su autorización por la vía de genérico. La vacuna, denominada Coaguvac se presentará a registro por el procedimiento de biosimilar. Se trata de una vacuna adyuvada cuyo adyuvante es un factor de coagulación derivado de plasma humano.

Responda a las siguientes preguntas:

### **PREGUNTAS RELATIVAS A LA VACUNA COAGUVAC**

1. Al tratarse de una solicitud de medicamento biosimilar, ¿qué documentación se debe presentar en el dossier de la vacuna Coaguvac? (mencione brevemente la documentación necesaria).

2. Respecto al adyuvante de Coaguvac:

a) Defina lo que es un adyuvante,

b) Indique muy brevemente los mecanismos principales por los que los adyuvantes ejercen su función,

c) Enumere tipos de adyuvantes, mencionando algún ejemplo si conoce.

3. Dado que el adyuvante es un factor de coagulación derivado de plasma humano el solicitante ha incorporado pasos validados de eliminación / inactivación viral en el producto, incorporando esta información en el dossier del medicamento.

a) Indique si en este caso se le requiere al titular que aporte además una evaluación del riesgo de transmisión viral y por qué.

b) Indique, en su caso, para qué virus.

c) Enumere algunos de los factores que habrá que considerar en el caso de hacer la evaluación del riesgo de transmisión viral, según se indica en la "Guideline on plasma-derived medicinal products", EMA/CHMP/BWP/706271/2010.

4. Al tener Coaguvac un componente derivado de plasma humano,

a) ¿Es obligatorio aportar en el dossier de solicitud de autorización de Coaguvac información relacionada con el riesgo de enfermedades de prion (TSE o enfermedades transmisibles espongiiformes)? En caso afirmativo, ¿qué tipo de información?

b) ¿Podría sustituirse toda o parte de esta información por un certificado emitido por EDQM, CEP, de conformidad con la monografía general de Farmacopea Europea 5.2.8 "Minimización



del riesgo de transmisión de los agentes causantes de encefalopatías espongiformes animales a través de los medicamentos para uso humano y veterinario”?

**5.** Con el transcurso de los años, una vez autorizado el producto Coaguovac:

a) Se ha conocido que un donante del que se utilizó plasma para este producto ha desarrollado la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. ¿Qué recomendaciones hace la EMA respecto a la necesidad o no de retirar lotes en este caso?

b) Se sospecha que un lote de Coaguovac, que caducó hace 2 años, pudiera haber sido fabricado con un plasma contaminado con un virus emergente. Las autoridades solicitan a la compañía que analice las muestras de pool de plasma en su poder. La compañía indica que no dispone de las muestras porque el producto que fabricaron con ese pool ya caducó. ¿Tiene razón la compañía?, ¿por qué?

## **PREGUNTAS RELATIVAS AL ANTIBIÓTICO**

**6.** En relación con la forma farmacéutica del antibiótico: polvo para solución para inyección (dosis unitaria) en vial, indique qué estudios no deben faltar en el apartado de Desarrollo farmacéutico del dossier. Justifique brevemente su respuesta.

**7.** En relación con el proceso de fabricación, conforme a “Guideline on sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container” (EMA/CHMP/CVMP/QWP/850374/2015), describa brevemente la sistemática para elegir el proceso de esterilización más adecuado para este medicamento.

**8.** Especificaciones del vial de amoxicilina. Control de endotoxinas (BET).

a) Proponga un límite adecuado para BET teniendo en cuenta que se administra un vial entero (1000 mg) por vía i.v., en una hora.

b) De las técnicas BET descritas en Ph. Eur. 2.6.14., indique cuál es la metodología de referencia.

c) Para el procedimiento de ensayo de BET, el solicitante propone indicar en el dossier únicamente <Cumple con Ph. Eur. 2.6.14>. Indique si esta referencia es suficiente o si se requiere algún tipo de información adicional del ensayo en el dossier. Explique brevemente su respuesta.

**9.** Una vez autorizado el dossier (que incluye un CEP para amoxicilina sódica, CEP-1), se precisa incluir una nueva fuente de amoxicilina sódica, con CEP (CEP-2).

El CEP actualmente registrado (CEP-1) incluye el subtítulo “estéril”. El CEP propuesto (CEP-2) no incluye nada al respecto.

El CEP que se solicita registrar (CEP-2) incluye la siguiente información técnica de interés:

MINISTERIO  
DE SANIDAD, CONSUMO  
Y BIENESTAR SOCIAL  
Agencia Española de  
Medicamentos y  
Productos Sanitarios



Any unspecified impurity detected by the test for related substances of the monograph is limited to not more than 0.10%.

Por otra parte, la monografía actual de amoxicilina sódica incluye los siguientes límites para sustancias relacionadas:

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).

- a) ¿Procedería solicitar el cambio (adición de CEP-2) como una única variación tipo IA? Explique la respuesta.
- b) Interprete la información señalada de la monografía en relación con la “Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics”(EMA/CHMP/CVMP/QWP/199250/2009 corr)
- c) Indique qué significa el límite adicional para <any unspecified impurity> recogido en el CEP-2.

## **PREGUNTAS RELATIVAS A LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DEL ANTIBIÓTICO Y DE LA VACUNA**

**10.** Con respecto a los estudios de estabilidad y condiciones de conservación de estos medicamentos:

**Vacuna:** Respecto a los datos necesarios para demostrar la estabilidad de este medicamento biosimilar, si se siguen los principios de la “Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1) EMA/CHMP/BWP/247713/2012”, conteste

- a) ¿Debe realizar el solicitante estudios completos de estabilidad con su producto biosimilar?
- b) ¿Debe realizar el solicitante estudios de estabilidad comparativos en condiciones reales, a tiempo real, entre el medicamento de referencia y el medicamento biosimilar?



**Antibiótico**: Los estudios de estabilidad de producto terminado presentados como soporte cubren 18 meses a  $25^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}/60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$  y 6 meses a  $40^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}/75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ .

c) Señale, de las siguientes opciones, la opción correspondiente al máximo periodo de validez aprobable y justifique su respuesta:

- 36 meses
- El que tenga aprobado el innovador
- 24 meses
- 30 meses

d) Señale, de las siguientes opciones, la opción correspondiente a las condiciones de conservación correspondientes más adecuadas:

- No requiere condiciones especiales de conservación
- Las que tenga aprobadas el innovador
- Mantener en nevera
- Mantener por debajo de  $25^{\circ} \text{C}$