

CAS/1/UR/4325/2016

Ciudad de México a 25 de mayo de 2016

JUAN CARLOS GALLAGA SOLÓRZANO, Comisionado de Autorización Sanitaria de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y con fundamento en el ACUERDO que determina el tipo de prueba para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos genéricos, publicado en el Diario Oficial de la Federación por el Consejo de Salubridad General de fecha 09 de febrero de 2016 y

CONSIDERANDO

Que se establece que el producto Acetato de Glatiramer, forma farmacéutica; solución inyectable con tipo de prueba C*, correspondiente a Prueba especial (metodología en la página electrónica de Cofepris), se determina lo siguiente:

GUÍA PARA ESTABLECER LA INTERCAMBILIDAD DE MEDICAMENTOS QUE CONTENGAN COMO FÁRMACO ACETATO DE GLATIRAMER

1. OBJETIVO

Esta guía tiene como objetivo establecer los criterios para demostrar la Intercambiabilidad de productos que contengan Acetato de Glatiramer (AG), y que deseen obtener el registro sanitario ante la COFEPRIS como medicamento genérico de fabricación nacional o extranjera.

2. ALCANCE

La presente guía es aplicable a los solicitantes del registro sanitario de medicamentos genéricos, Unidades Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas para demostrar la intercambiabilidad del medicamento genérico respecto al medicamento de referencia que contienen AG como fármaco. Las pruebas realizadas podrán ser realizadas en territorio nacional o en el extranjero.

3. ABREVIATURAS

- 3.1 AA. Aminoácidos
- 3.2 AFM. Microscopía de Fuerza Atómica
- 3.3 AG. Acetato de Glatiramer
- 3.4 APC. Células Presentadoras de Antígeno; por sus siglas en inglés
- 3.5 CD. Dicroísmo Circular; por sus siglas en inglés
- 3.6 DLS. Dispersión Dinámica de la Luz; por sus siglas en inglés
- 3.7 EAE. Encefalomiелitis Alérgica Experimental
- 3.8 EMCD. Esclerosis Múltiple Clínicamente Determinada
- 3.9 EMRR. Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente
- 3.10 FL. Fluorescencia
- 3.11 FT-IR. Espectroscopía de Infrarrojo con Transformada de Fourier; por sus siglas en inglés



- 3.12 IMMS. Espectrometría de masas de Movilidad de Iones (IMMS)
- 3.13 IRM. Imágenes de Resonancia Magnética
- 3.14 IEF. Isoelectroenfoque capilar
- 3.15 MHC. Mayor de Histocompatibilidad
- 3.16 MOG. Oligodendrocito de la Mielina
- 3.17 NCA. N-carboxi anhídrido
- 3.18 PLP. Péptido Proteolípido
- 3.19 RMN. Resonancia Magnética Nuclear
- 3.20 SAXS. Difracción de rayos X; por sus siglas en inglés
- 3.21 STEM. Subcomité Técnico de Evaluación de Medicamentos
- 3.22 SNC. Sistema Nervioso Central
- 3.23 TFA. Ácido Trifluoroacético; por sus siglas en inglés

4. INTRODUCCIÓN

El Acetato de Glatiramer modula la respuesta inmune innata y adaptativa, favoreciendo una actividad antiinflamatoria y neuroprotectora en modelos "in vivo" de inflamación crónica y de enfermedades neurodegenerativas. El acetato de glatiramer está indicado en el tratamiento de pacientes ambulatorios con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR), con la finalidad de disminuir la frecuencia de las exacerbaciones clínicas, el número y volumen de lesiones cerebrales activas identificadas en las imágenes por resonancia magnética (IRM). Se emplea también en el tratamiento de los pacientes que han experimentado un primer episodio desmielinizante, acompañado por anomalías en la IRM, para retrasar la aparición de EMCD. Los mecanismos de acción precisos en el humano no han sido totalmente dilucidados; sin embargo, con base en lo descrito en la información científica generada hasta el momento con respecto a esta mezcla de péptidos, se le atribuyen las siguientes actividades inmunomoduladoras: Unión con alta afinidad a moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase II en células presentadoras de antígeno (APC), inducción APC con perfil anti-inflamatorio, interacción entre APC activadas con AG y linfocitos T, inducción de linfocitos T reactivos hacia Acetato de Glatiramer, favorece la migración de linfocitos T reactivos a AG hacia sitios dañados en el Sistema Nervioso Central (SNC), modulación de la función de linfocitos B, modulación de la función de células NK, induce la promoción de factores neurotróficos generando un efecto neuroprotector y modulación de la respuesta de inmunoglobulinas.

El Acetato de Glatiramer está indicado en el tratamiento de pacientes ambulatorios con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR), con la finalidad de disminuir la frecuencia de las exacerbaciones clínicas, el número y volumen de lesiones cerebrales activas identificadas en las imágenes por resonancia magnética (IRM). Se emplea también en el tratamiento de los pacientes que han experimentado un primer episodio desmielinizante, acompañado por anomalías en la IRM, para retrasar la aparición de esclerosis múltiple clínicamente determinada (EMCD).

El Acetato de Glatiramer es una mezcla sintética de copolímeros compuesto por 4 aminoácidos (AA), L-alanina, ácido L-glutámico, L-lisina, y L-tirosina en una relación molar constante 0.427: 0.141: 0.338: 0.095

respectivamente (Varkony et al 2009); cada polipéptido está compuesto de hasta 200 AA. El peso molecular de la mezcla de polímeros de AG presenta un intervalo entre 5000-9000 Da.

El Acetato de Glatiramer, es sintetizado mediante la polimerización de aminoácidos, seguida de una despolimerización parcial, la secuencia de aminoácidos en las cadenas de copolímeros depende de las propiedades fisicoquímicas de la materia prima y la reacción química llevada a cabo en la fabricación del Acetato de Glatiramer, así como de los puntos de control en las reacciones de polimerización y despolimerización. El fármaco resultante es entonces una mezcla de péptidos que varían en secuencia, longitud y peso molecular que en su totalidad le confieren a la composición propiedades fisicoquímicas específicas y que lo clasifican como un medicamento complejo no biológico (Schellekens et al 2014). La reacción fundamental para la síntesis del Acetato de Glatiramer se divide en tres etapas:

a) Reacción de polimerización

La polimerización de N-carboxi anhidrido de L-alanina, ácido L-glutámico bencil protegido, L-lisina ácido trifluoroacético (TFA) protegido y L-tirosina (referidos como NCAs) para resultar en un copolímero protegido (producto intermedio-1).

Es importante considerar que la fracción molar de cada uno de los AA en el producto intermedio varía en las cadenas sintetizadas; sin embargo, la polimerización no es aleatoria y la posibilidad de generar secuencias "locales" conservadas se incrementa, las cuales deben ser consistentes entre los diferentes lotes.

b) Despolimerización parcial y desprotección de grupos (producto intermedio 1)

Despolimerización parcial del producto intermedio1 y desprotección del grupo bencilo del ácido L-glutámico, usando ácido bromhídrico en ácido acético.

c) Desprotección completa (producto intermedio-2 y producto intermedio 3)

Desprotección de L-lisina ácido trifluoroacético (TFA) protegido (producto intermedio 2) dando como resultado el producto intermedio 3 para posteriormente generar el AG.

Derivado de lo anterior, el proceso de polimeración y despolimerización, la calidad y proporción de la materia prima, los agentes polimerizantes y despolimerizantes, los atributos de calidad de fármaco y del medicamento tales como; secuencias locales, composición general, propiedades fisicoquímicas, así como variaciones en la longitud de los péptidos que forman la mezcla, etc, deben ser analizados exhaustivamente, con la finalidad de que se conserven características entre productos e incluso entre lotes del mismo producto.





5. CRITERIOS PARA DEMOSTRAR LA INTERCAMBIABILIDAD DE PRODUCTOS QUE CONTENGAN ACETATO DE GLATIRAMER

5.1 INFORMACIÓN DEL FÁRMACO

5.1.1 Proceso de fabricación

5.1.1.1 Relación de las materias primas utilizadas en la fabricación del fármaco. El fabricante del fármaco debe realizar el control de los insumos empleados durante la síntesis química del AG y durante el proceso de fabricación, asegurándose de que cumplen con especificaciones establecidas conforme a FEUM u otras farmacopeas internacionales.

Para la materia prima, reactivos y disolventes debe estar confirmada su identidad, pureza y quiralidad, empleando métodos analíticos convencionales como pueden ser análisis por espectroscopía, cromatografía, pureza quiral, contenido de impurezas, etc. El fabricante debe evaluar el impacto de las impurezas contenidas en la materia prima en los atributos del producto.

5.1.1.2 Descripción del proceso de síntesis del fármaco indicando las condiciones de reacción y diagrama de flujo que incluya los insumos empleados, las etapas de fabricación y sus respectivos controles.

El fabricante debe contar con la validación del proceso de fabricación del AG, estableciendo los intervalos aceptables para todas las etapas críticas como pueden ser concentración de reactivos, temperaturas y tiempos de reacción. Durante la síntesis química se debe identificar por métodos cuantitativos las sustancias relacionadas y disolventes residuales.

5.1.2 Nomenclatura, propiedades fisicoquímicas, estructura química y fórmula molecular.

5.1.3 Caracterización.

Para evaluar la consistencia de huellas estructurales, se debe emplear mínimo 3 lotes del producto genérico de acuerdo a lo que se describe a continuación:

5.1.3.1 Evidenciar la huella estructural del fármaco de prueba durante la polimerización, despolimerización y purificación.

5.1.3.2 La huella estructural para la reacción de iniciación debe identificar la distribución de los 4 aductos de aminoácidos, la cual puede ser determinada por la proporción de aminoácidos, el contenido total del iniciador, la proporción de aminoácidos con iniciador.

5.1.3.3 La huella estructural en la reacción de despolimerización debe caracterizar cualquier sitio de corte preferente y el número cortes al copolímero considerado como producto intermedio, la cual se puede determinar evaluando la proporción de AA C-terminales, N-terminales, contenido de pirrolutamato y distribución de masa molar.

5.1.3.4 La huella estructural en la etapa de desprotección y purificación, se puede determinar mediante un análisis de la distribución de masa molar y el perfil de AA. Aunque la distribución de masa molar

esté definida en la etapa de despolimerización, la distribución final se define en la etapa de purificación ya que los péptidos pequeños se descartan por diafiltración.

5.2 Características fisicoquímicas.

5.2.1 Controles de calidad del fármaco.

5.2.1.1 Especificaciones

5.2.1.2 Métodos analíticos y validación de los mismos

5.2.1.3 Certificado analítico emitido por el fabricante del fármaco y del medicamento o establecimiento responsable del análisis.

5.2.2 Sistema contenedor-cierre.

5.2.3 Estabilidad.

6. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO

6.1 Descripción y diagrama de flujo del proceso de fabricación que incluya los insumos empleados y las etapas con sus respectivos controles.

6.2 Equivalencia del AG en las propiedades fisicoquímicas contra el medicamento de referencia.

6.2.1 La equivalencia en las propiedades fisicoquímicas se deben sustentar en métodos analíticos.

6.2.2 Todos los métodos analíticos empleados para la caracterización del AG deben estar validados o fundamentados en los avances tecnológicos.

6.2.3 Para evaluar las propiedades fisicoquímicas, se debe emplear mínimo 3 lotes del producto genérico de manera comparativa con el medicamento de prueba.

6.2.4 Las propiedades fisicoquímicas necesarias para demostrar equivalencia con respecto al medicamento innovador, incluyen aunque no se encuentran limitadas a las siguientes:

6.2.4.1 Distribución de peso molecular. Las técnicas empleadas pueden ser cromatografía de exclusión molecular, espectrometría de masas o cualquier otro método adecuado para ello.

6.2.4.2 Composición y pureza óptica de los AA.

6.2.4.3 Huella espectroscópica. Los métodos espectroscópicos como Resonancia Magnética Nuclear (RMN), Espectroscopía de Infrarrojo con Transformada de Fourier (FT-IR).

6.2.4.4 Estructura Secundaria. Se puede emplear dicroísmo circular (CD).

6.2.4.5 Distribución de carga en el AG. Se puede emplear isoelectroenfoco capilar (IEF).

6.2.4.6 Distribución de tamaños de partículas en suspensión. Se puede emplear dispersión dinámica de la luz (DLS).

6.2.4.7 Tamaño de partícula. Se puede utilizar Microscopía de Fuerza Atómica (AFM), Fluorescencia (FL) o Difracción de rayos X (SAXS).

6.2.4.8 Consistencia y reproducibilidad en la composición de mezclas complejas como es el caso del AG, se puede utilizar la Espectrometría de masas de movilidad de iones (IMMS) o mapeos peptídicos.

6.3 Equivalencia en la actividad biológica respecto el medicamento de referencia

- 6.3.1 Se debe emplear el modelo animal que consiste en la inducción Encefalitis Autoinmune o Encefalomiелitis Alérgica Experimental (EAE) empleando un agente promotor de la EAE (neuroantígenos de mielina) en ratones, ratas o cobayos hasta manifestar parálisis en extremidades posteriores, este modelo primario para evaluar tratamientos contra la esclerosis múltiple y adicional a los múltiples posibles mecanismos de acción del AG, se considera un modelo relevante para evaluar la actividad biológica del AG. El modelo debe ser comparativo con al menos un lote del medicamento genérico contra el medicamento de referencia.
- 6.3.2 Para dicha evaluación se podría emplear cualquiera de los 3 modelos reportados para el modelo de EAE. Los modelos se describen a continuación:
- 6.3.2.1 Inducción del EAE en ratones SJL/J por la inmunización del péptido proteolípido (PLP₁₃₉₋₁₅₁), modelo para evaluar Esclerosis Múltiple remitente-recurrente.
 - 6.3.2.2 Inmunización activa del antígeno de la glicoproteína oligodendrocito de la mielina (MOG35-55) en ratones C57Bl/6.
 - 6.3.2.3 Transferencia adoptiva de la EAE a partir de un ratón SJL/J donador inmunizado con PLP, al cual se remueven el bazo y los esplenocitos se aíslan para cultivar en presencia de PLP para posteriormente ser administrados de manera intravenosa en un ratón SJL/J receptor.
- 6.3.3 En caso de observar diferencias en la equivalencia fisicoquímica y equivalencia biológica con el modelo AG, el fabricante debe extender sus análisis fisicoquímicos o realizar ensayos complementarios que demuestren la actividad biológica del AG, en al menos en 2 sistemas biológicos, por ejemplo:
- 6.3.3.1 Ensayos de Unión a Moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad de Clase II (MHC).
 - 6.3.3.2 Ensayos de Actividad biológica para evaluar la activación de Células Presentadoras de Antígeno.
 - 6.3.3.3 Ensayos de Actividad biológica para evaluar la activación de la respuesta celular mediada por linfocitos T y su polarización Th1/Th2.

Con los criterios de intercambiabilidad del fármaco y el medicamento se podrá sustentar el registro sanitario para las diferentes concentraciones que tenga el medicamento de referencia.

6.4 Ensayos adicionales

- 6.4.1 El fabricante del producto de prueba podrá presentar información adicional sobre seguridad, eficacia o toxicidad del acetato de glatiramer.
- 6.4.2 Se sugiere presentar información adicional sobre la inmunogenicidad del AG empleando modelos *in vivo* o *in vitro*.

7. PRESENTACIÓN ANTE EL SUBCOMITE.

7.1.1 La información y los resultados de los requisitos para sustentar intercambiabilidad tanto del fármaco como el medicamento, deberán ser presentadas al STEM quien podrá solicitar información adicional, previo a la solicitud del Registro Sanitario nuevo o prórroga.

8. FARMACOVIGILANCIA

8.1 Deberá cumplir con lo establecido en la NOM-220-SSA1-2015 sobre Instalación y Operación de la Farmacovigilancia, asimismo deberá presentar un Plan de Manejo de Riesgos (PMR). Dicho PMR deberá contener la descripción del producto, especificaciones de seguridad, el Plan de Farmacovigilancia y el Plan de Minimización de Riesgos, los cuales contemplan tanto actividades de rutina como adicionales.

9. REFERENCIAS

- 9.1 ACUERDO que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos. Consejo de Salubridad General, 09 de febrero de 2016.
- 9.2 Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-vigente, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.
- 9.3 Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1- vigente, Estabilidad de fármacos y medicamentos.
- 9.4 Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1- vigente, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.
- 9.5 Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-vigente, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de Biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.
- 9.6 Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-vigente, Instalación y operación de la Farmacovigilancia.
- 9.7 Allie R., et al. (2005). Bystander modulation of chemokine receptor expression on peripheral blood T lymphocytes mediated by glatiramer therapy. Arch Neurol. Jun; 62(6):889-94.
- 9.8 Anderson, J., et al. (2015). "Demonstration of equivalence of a generic glatiramer acetate (Glatopa)." J Neurol Sci.; 359(1-2): 24-34.
- 9.9 Hong J., et al. (2005). Induction of CD4+CD25+ regulatory T cells by copolymer-I through activation of transcription factor Foxp3. Proc Natl Acad Sci. U S A. May 3; 102(18):6449-54.
- 9.10 Ramot, Y., et al. (2012). "Comparative long-term preclinical safety evaluation of two glatiramoid compounds (glatiramer Acetate, Copaxone(R), and TV-5010, protiramer) in rats and monkeys." Toxicol Pathol.; 40(1): 40-54.
- 9.11 Schellekens, H., et al. (2014). "How to regulate nonbiological complex drugs (NBCD) and their follow-on versions: points to consider." AAPS J.; 16(1): 15-21.
- 9.12 Sellebjerg F., et al. (2012). Glatiramer acetate antibodies, gene expression and disease activity in multiple sclerosis. Mult Scler. Mar; 18(3):305-13.



- 9.13 Sellebjerg F., et al. (2013). Dendritic cell, monocyte and T cell activation and response to glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Mult Scler.* Feb; 19(2):179-87.
- 9.14 Tumani H., et al. (2011). Patterns of TH1/TH2 cytokines predict clinical response in multiple sclerosis patients treated with glatiramer acetate. *Eur Neurol.*; 65(3):164-9.
- 9.15 Varkony et al (2009). The glatiramoid class of immunomodulator drugs. Expert opinion on pharmacotherapy. 10(4):657-68
- 9.16 Weinstein, V., et al. (2015). Glatiramoids. Non-Biological Complex Drugs: The Science and the Regulatory Landscape. J. A. D. Crommelin and B. J. S. de Vlieger. Cham, Springer International Publishing: 107-148.
- 9.17 Woodcock, J. Citizen Petition Denial Letter from CDER to Teva Pharmaceuticals. 2015.
- 9.18 J. Michael Nicholas, Complex Drugs and Biologics: Scientific and Regulatory Challenges for Follow-on Products, *Drug Information Journal*, 2012, 46(2) 197-206.
- 9.19 Jill B. Conner, Raj Bawa, M.S, J. Michael Nicholas, and Vera Weinstein, Copaxone® in the era of biosimilars and nanosimilars, *Handbook of Clinical Nanomedicine - From Bench to Bedside*, 2015 by Pan Stanford Publishing Pte Ltd.

Ciudad de México a 25 de mayo de 2016.- **El Comisionado de Autorización Sanitaria de la Comisión Federal para la protección contra Riesgos Sanitarios, Dr. Juan Carlos Gallaga Solórzano.**