

CURSO REGULATÓRIO

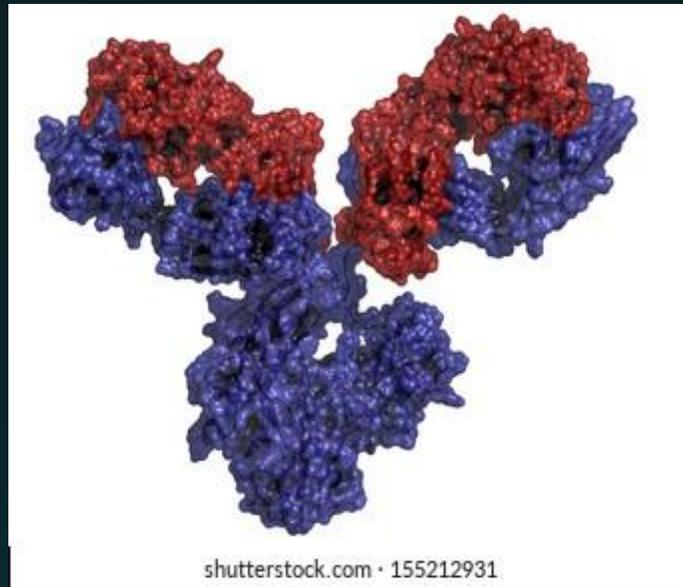
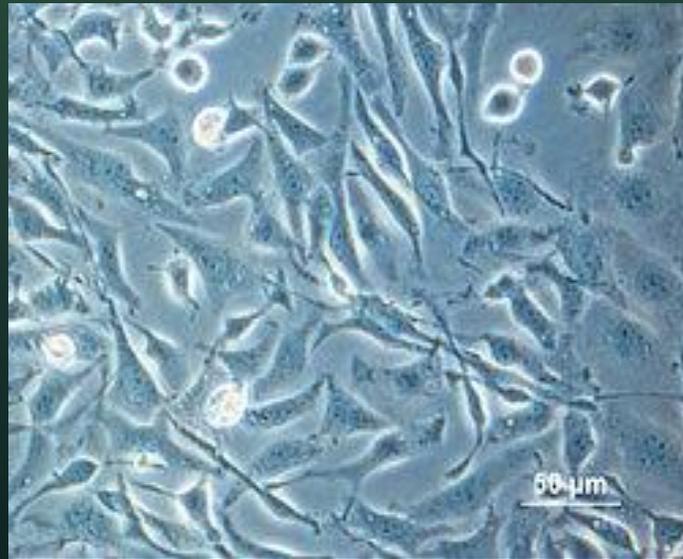
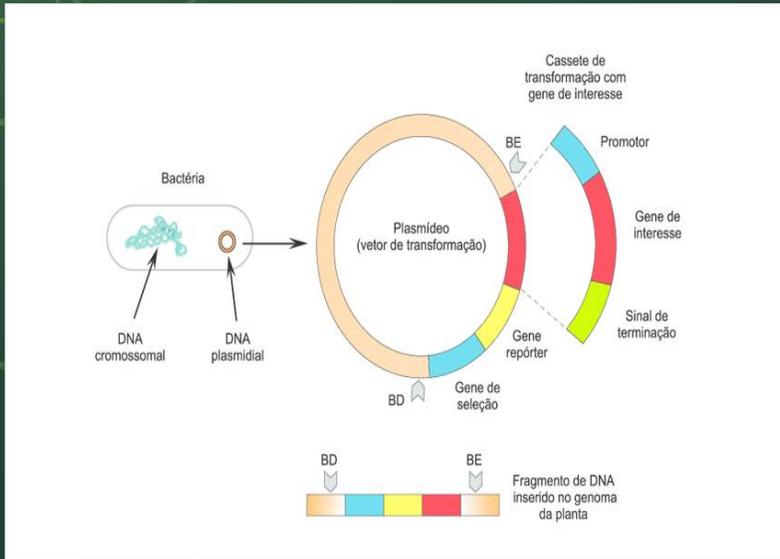
Biossimilares: da bancada ao mercado

REALIZAÇÃO:

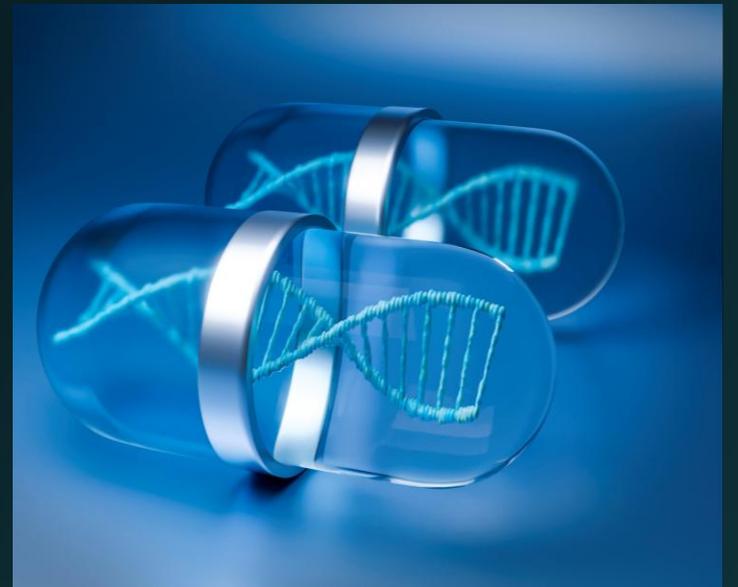
i n o v a t i e
SERVIÇOS EM SAÚDE

 **abiquifi**

Aspectos importantes a serem abordados
na parte de CMC no dossiê de registro



shutterstock.com · 155212931



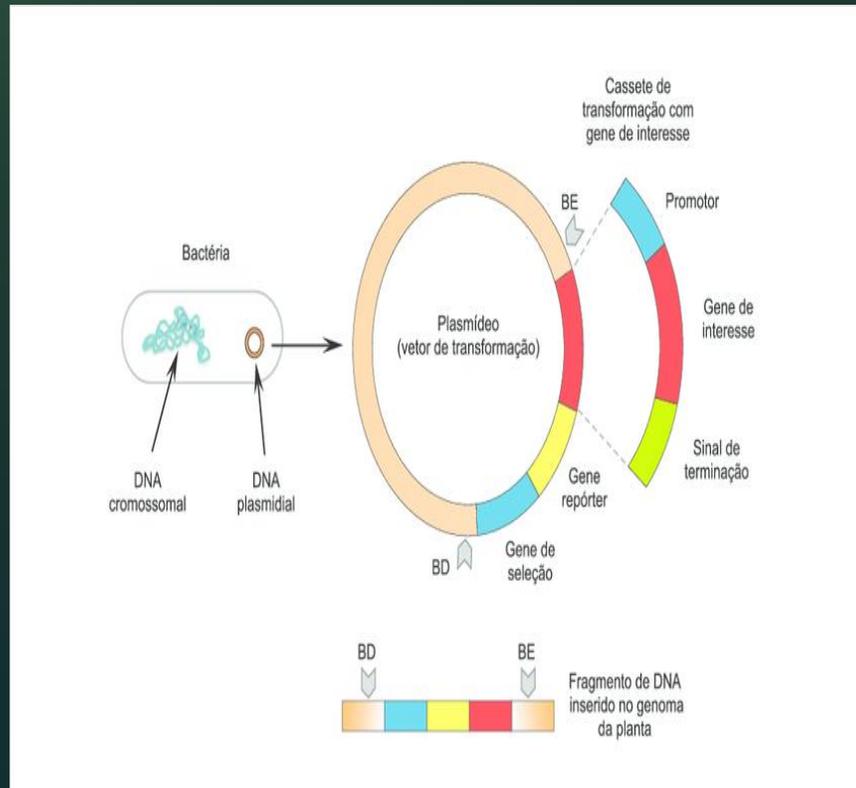
Seções mais importantes nos dossier de biológicos/biossimilares

- **3.2.S.2 Fabricação**
 - **3.2.S.2.2 Descrição do processo de fabricação e controles em processo**
 - **3.2.S.2.3 Controle de Matérias-primas**
 - **3.2.S.2.5 Validação e/ou Avaliação do Processo**
 - **3.2.S.2.6 Desenvolvimento do Processo de Fabricação**
- **3.2.S.3 Caracterização**
 - **3.2.S.3.1 Elucidação da Estrutura e Outras**
 - **3.2.S.3.2 Impurezas**
- **3.2.S.5 Substâncias Químicas de Referência**
- **3.2.A.2 Avaliação da Segurança dos Agentes Adventícios**
- **3.2.R.3.1 Comparabilidade Analítica Biossimilares**

Guidelines relevantes

- Q5A(R2): VIRAL SAFETY EVALUATION OF BIOTECHNOLOGY PRODUCTS DERIVED FROM CELL LINES OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN
- Q5B: QUALITY OF BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTS: ANALYSIS OF THE EXPRESSION CONSTRUCT IN CELLS USED FOR PRODUCTION OF R-DNA DERIVED PROTEIN PRODUCTS
- Q5C: QUALITY OF BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTS: STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS
- Q5D: DERIVATION AND CHARACTERISATION OF CELL SUBSTRATES USED FOR PRODUCTION OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS
- Q5E: COMPARABILITY OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS
- Q6B SPECIFICATIONS: TEST PROCEDURES AND ACCEPTANCE CRITERIA FOR BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS
- FDA: GUIDANCE FOR INDUSTRY: DEVELOPMENT OF THERAPEUTIC PROTEIN BIOSIMILARS: COMPARATIVE ANALYTICAL ASSESSMENT AND OTHER QUALITY-RELATED CONSIDERATIONS
- EMA: REFLECTION PAPER ON A TAILORED CLINICAL APPROACH IN BIOSIMILAR DEVELOPMENT

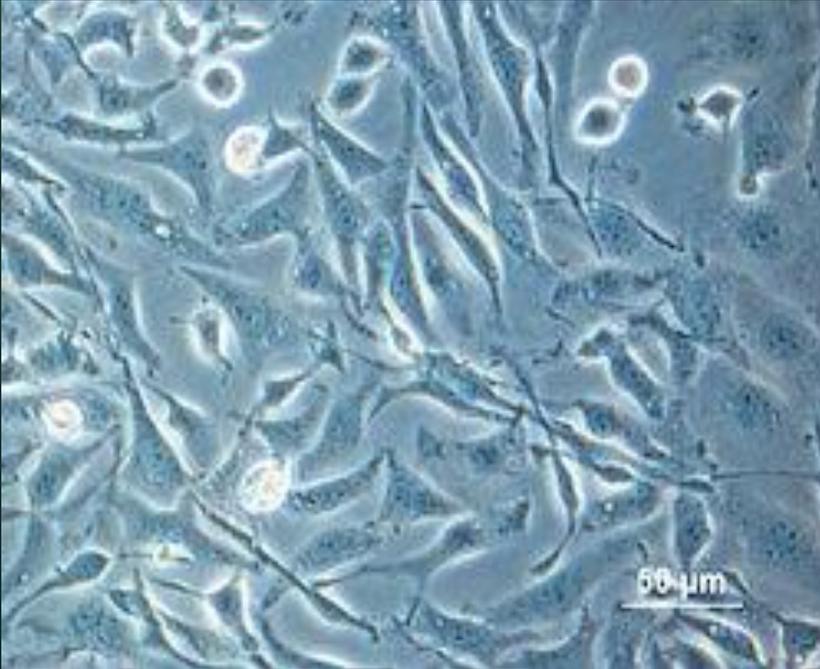
Montagem do Plasmídeo – 3.2.S.2.3 Controle de Matérias-primas



Descrever as etapas da montagem da construção de expressão do plasmídeo:

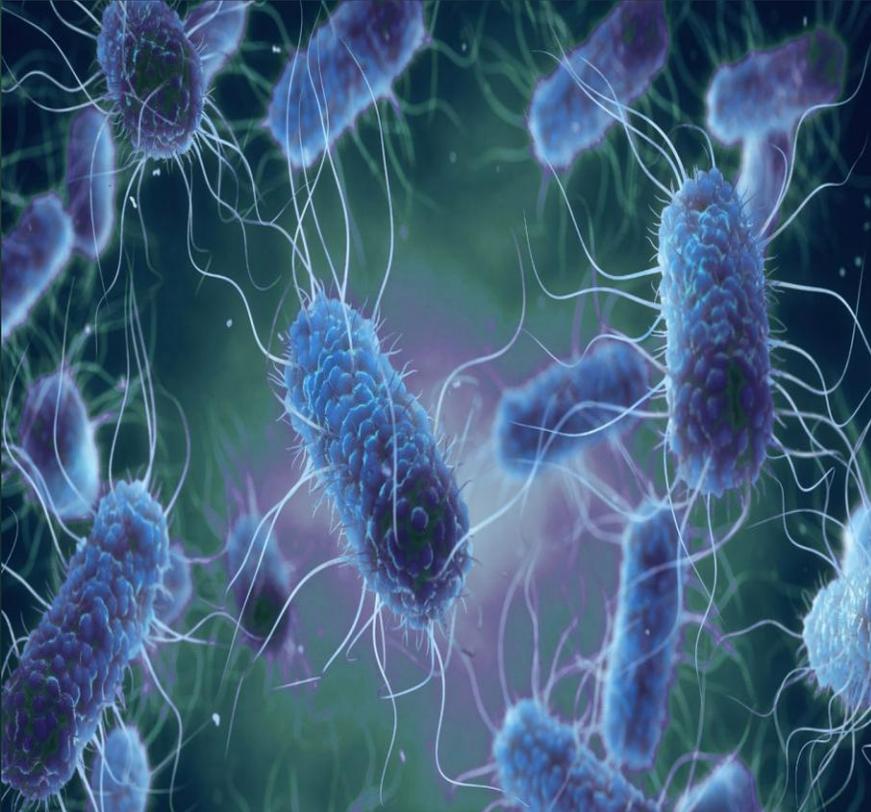
- Incluir a fonte e a função dos componentes da construção de expressão.
- Incluir o mapa e a sequência completa e anotada do plasmídeo.
- Outras proteínas expressas codificadas pelo plasmídeo devem ser indicadas.
- O sequenciamento do DNA da construção deve determinar a sequência nucleotídica da região codificadora do gene de interesse e as regiões flanqueadoras associadas que são inseridas no vetor, inclusive as junções de inserção.

Sistema de Expressão - 3.2.S.2.3 Controle de Matérias-primas



- Indicar a fonte das células (laboratório ou coleção de cultura) da qual o substrato celular foi derivado, e citar referências relevantes da literatura científica.
- Descrever a espécie, a cepa e as características genóticas e fenotípicas conhecidas do organismo do qual o substrato celular foi derivado.
- O histórico de cultivo das células deve ser documentado: O método originalmente utilizado para o isolamento das células, os procedimentos utilizados no cultivo e quaisquer procedimentos para estabelecer linhagens celulares (procedimentos físico, químico ou biológico, ou adição de sequências de nucleotídeos).
- **Descrição de qualquer manipulação ou seleção genética.**

Sistema de Expressão - 3.2.S.2.3 Controle de Matérias-primas



- Meio de cultura onde a célula foi cultivada: constituintes do meio de cultura, em particular, informações sobre a exposição a materiais de origem humana ou animal.
- Incluir a fonte, o método de preparação e controle, os resultados dos testes e a garantia de qualidade.
- **Descrever a patogenicidade, a produção de toxinas e outras informações sobre riscos biológicos, se houver.**
- Fornecer todas as informações disponíveis sobre a identificação, **as características e os resultados dos testes das células para agentes endógenos e adventícios.**
- **Resultados dos testes realizados com a Célula Hospedeira**

Banco de células - 3.2.S.2.3 Controle de Matérias-primas



Construção do Banco de Células:

- Descrição do método de transferência da construção de expressão para a célula hospedeira.
- Métodos utilizados para amplificar a construção de expressão e os critérios utilizados para selecionar o clone celular para produção devem ser descritos em detalhes.
- Etapas para o estabelecimento do banco de células
- Tipo de sistema de armazenamento utilizado, o tamanho do(s) banco(s) de células, o recipiente e sistema de fechamento,
- Métodos utilizados para a preparação do(s) banco(s) de células, incluindo os crioprotetores e meios utilizados, e as condições empregadas para a criopreservação e o armazenamento.
- Procedimentos para evitar a contaminação microbiana e cruzada.
- Descrever seus procedimentos de armazenamento de células.

Banco de células - 3.2.S.2.3 Controle de Matérias-primas



Caracterização do Banco de Células:

1. Testes de Identidade: Confirmação da espécie de origem quanto a presença de marcadores de linhagem celular:

- Marcadores fenotípicos e genotípicos relevantes,
- Análise da construção de expressão quanto ao número de cópias, inserções ou deleções e ao número de sítios de integração (mutações)
- Análise da sequência de nucleotídeos do vetor de expressão do plasmídeo recombinante.

Banco de células - 3.2.S.2.3 Controle de Matérias-primas

Caracterização do Banco de Células:

2. Testes de Pureza:

- Bactérias e fungos,
- Micoplasma,
- Vírus e outros Agentes adventícios

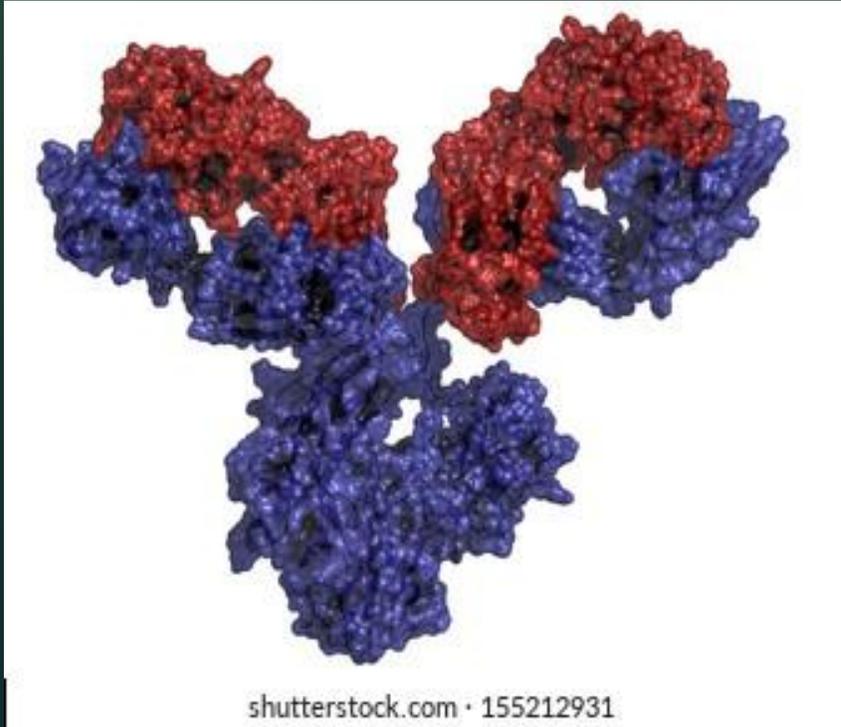
3. Estabilidade do substrato celular, duas maiores preocupações:

- A consistência da sequência codificadora da construção de expressão deve ser verificada em células cultivadas até o limite de idade celular in vitro para uso em produção.
- Manutenção da capacidade de produção durante o armazenamento nas condições definidas, incluindo dados da determinação da viabilidade celular após o descongelamento e reconstituição a fim de demonstrar que as células reativadas sobreviveram ao processo de preservação.

3.2.S.2 Fabricação

- Descrever todas as etapas (operações unitárias) e intermediários, incluindo informações relevantes para cada estágio: Níveis de duplicação de população, Concentração de células, Tempos de cultivo, Tempos de espera, Temperatura, Oxigênio dissolvido, Processo de hidrólise, enzimas utilizadas, tempos, etc
- Identificar e justificar as etapas e intermediários críticos
- Principais equipamentos e materiais
- Para materiais como membranas e resinas cromatográficas, informações sobre condições de uso e reutilização também devem ser fornecidas.
- Informações sobre os procedimentos utilizados para transferir material entre etapas, equipamentos, áreas e instalações, conforme apropriado, e condições de transporte e armazenamento
- Controles de processo (incluindo testes em processo e parâmetros operacionais) e **critérios de aceitação.**
- **Os procedimentos de remoção e/ou eliminação viral devem ser detalhados!**
- **Os estudos de avaliação e caracterização da eliminação viral são críticos para garantir a segurança do produto.**
- **Validação do processo deve demonstrar de maneira inequívoca a eliminação dos contaminantes e agentes adventícios**

3.2.S.3.1 Elucidação da Estrutura



- Fornecer detalhes da estrutura primária, secundária e de ordem superior.
- Demonstrar o perfil de modificações pós-traducionais.
- Atividade biológica
- Pureza
- Propriedades imunoquímicas, quando relevante.

Referência Diretrizes ICH: Q6B

3.2.S.3.2 Impurezas

Deve ser avaliado as impurezas ligada ao processo ao produto:

- HCP: Host Cell Protein
- DNA hospedeiro
- Variantes de carga
- Variantes de tamanho (Agregados)
- Matérias primas
- Extraíveis e lixiviáveis
- **Todas as possíveis impurezas devem ser abordadas e, caso não sejam controladas no produto final, isso deve ser justificado!**

Referência Diretrizes ICH: Q3A, Q3C, Q5C e Q6B

3.2.A.1 Instalações e Equipamentos

- Diagrama ilustrando o fluxo de fabricação, incluindo a movimentação de matérias-primas, pessoal, resíduos e intermediários, dentro e fora das áreas de fabricação.
- Descrição resumida dos equipamentos que entram em contato direto com o produto e seu uso (dedicado ou multiuso).
- Informação sobre procedimentos:
 - Limpeza
 - Programação de produção
 - Características de projeto da instalação como classificações de área para evitar contaminação ou contaminação cruzada de áreas e equipamentos.

3.2.S.5 Substâncias Químicas de Referência

- Devem ser fornecidas informações sobre os padrões de referência ou materiais de referência utilizados para testar o IFA.
- Para medicamento biológicos geralmente não existem padrões de referência disponíveis e o próprio fabricante caracteriza o padrão. Para isso devem ser utilizadas o estado da arte de métodos analíticos. O mesmo padrão analítico do IFA é utilizado do DP
- Qualificação dos padrões de referência propostos: fonte, caracterização, certificado de análise, dados de comparabilidade.

3.2.A.2 Avaliação da Segurança dos Agentes Adventícios

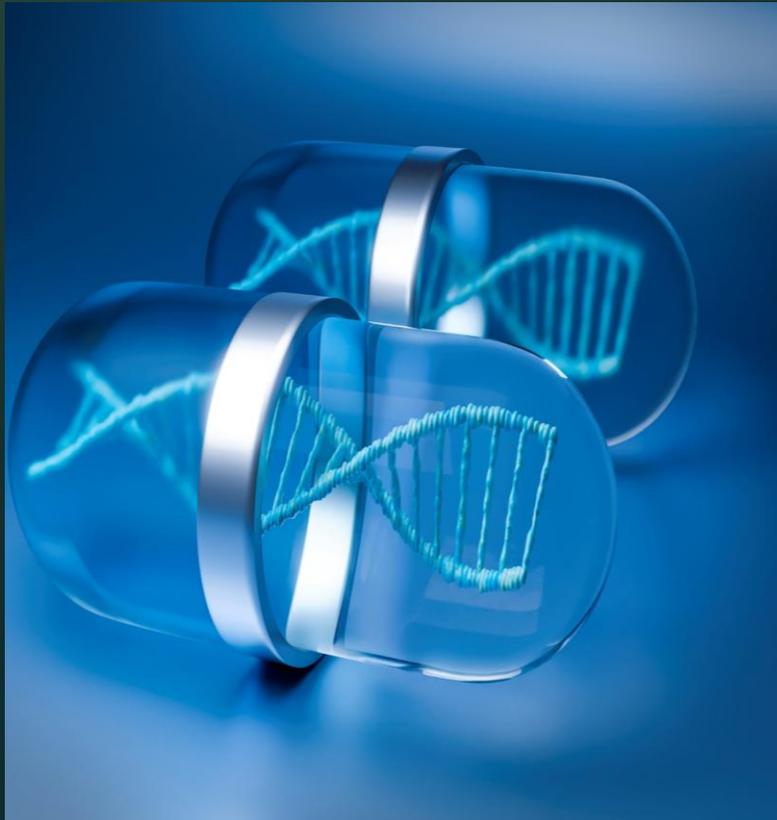
Fornecer informação de avaliação de risco em relação à potencial contaminação com agentes adventícios. Deve ser apresentado um resumo de todos os cuidados com a segurança dos agentes adventícios apresentados nas outras seções, referenciando-os sempre que necessário.

- Para agentes adventícios não-virais: fornecer informações sobre a prevenção e controle de agentes adventícios não-virais (por exemplo, agentes de encefalopatia espongiforme transmissível, bactérias, micoplasma, fungos). Esta informação pode incluir, certificação e/ou teste de matérias-primas e excipientes e controle do processo de produção apropriados ao material, processo e agente.
- Para agentes adventícios virais: Informações dos estudos de avaliação de segurança viral para demonstrar que os materiais da produção são seguros e que as abordagens utilizadas para testar, avaliar e eliminar os riscos potenciais durante a fabricação são adequados.
- Para linhagens e bancos de células fornecer informações sobre seleção, teste e avaliação de segurança para potencial contaminação viral das células e qualificação de bancos de células.

3.2.A.2 Avaliação da Segurança dos Agentes Adventícios

- Testes em estágios apropriados de produção: A seleção de testes virológicos que são conduzidos durante a fabricação (substrato celular, bulk não processado ou testes posteriores de eliminação viral) deve ser justificada.
- Teste viral de bulk não processado: incluir resultados para o teste viral de bulk não processado de acordo com Q5A e Q6B, .
- Estudos de eliminação viral: fornecer racional e o plano de ação para avaliação da eliminação viral, os resultados e avaliação dos estudos de eliminação viral. Os dados podem incluir aqueles que demonstram a validade do modelo reduzido em comparação com o processo de escala comercial; a adequação dos procedimentos de inativação ou remoção viral de equipamentos e materiais; e etapas de fabricação que são capazes de remover ou inativar vírus.

3.2.R.3 Comparabilidade Analítica



Conjunto de estudos comparativos entre o biossimilar e o produto biológico comparador contendo informações suficientes para predizer se as diferenças detectadas nos atributos de qualidade entre os produtos resultam em impactos adversos na eficácia e segurança do biossimilar.

3.2.R.3.1 Comparabilidade Analítica Biossimilares

Table 5 Orthogonal Methods Used in the Assessment of Quality Attributes

Attributes	Analytical Method	Objective
Primary Structure	Reduced peptide mapping with UV and MS detection, Amino acid sequence by LC-MS/MS, Amino acid composition by hydrolysis	Primary structure is one of the foremost unequivocal identity to the molecule. Four orthogonal methods are employed for product identity during development: <ol style="list-style-type: none"> 1. Peptide mapping indicates a specific peptide sequence employed for product identity during development 2. Intact mass and polydispersity analysis 3. Amino acid sequence identification 4. Amino acid composition analysis by hydrolysis of various amino acids
		linkage analysis by LC-MS/MS, 3D conformation by Nuclear Magnetic Resonance
Secondary Structure	Far UV Circular Dichroism, Fourier transform infrared spectroscopy	Secondary structure prediction tools evaluate disordered regions present in the polypeptide. Light and Infrared waves have been employed for this purpose.
Tertiary Structure	Near UV Circular Dichroism, Intrinsic fluorescence spectroscopy, Second Derivative UV spectroscopy	Tertiary structure tools evaluate the surface interactions. Three orthogonal techniques are employed for this purpose: derivation of absorption spectra (200 to 400 nm), fluorescence spectroscopy, and CD.
Higher Order Structure	Melting transition by Differential Scanning Calorimetry, Disulphide	Structural features that result in complex residue specific manner qualitatively by LC-MS/MS, indirect pointer to structural similarity at higher order structure.
Product Related Impurities	Size variants by SE-HPLC, Analytical Centrifugation (AUC), SEC-MALS	Size variants such as aggregates can arise due to non-specific interactions and some of the impurities as an orthogonal method. The orthogonal detection technique can detect size and nature of impurities.
		Charge variants by CEX-HPLC
Product Attributes	Protein content by absorbance at 280 nm, Extinction coefficient determination	The protein content is directly proportional to efficacy and is determined by UV absorbance at 280 nm
		Determination of accurate molar extinction coefficient of the protein in its specific buffered environment is critical, as this constant is used in protein content estimation.
Potency	Cell proliferative assay using M-NFS-60 cell line	Particulate matter/Sub-visible particles
		M-NFS-60 is cell line of murine origin derived from a myelogenous leukemia. Binding of G-CSF to its receptor leads to cellular proliferation, which is measured as luminescence readout. Hence, this assay is direct indicative of mechanism of action of PEG-G-CSF, as pegfilgrastim binds to G-CSF receptor, stimulating the proliferation, differentiation and activation of neutrophils and provides appropriate reflection of results anticipated in the clinical settings.
Receptor Binding	In-vitro binding assay by SPR	The integrity of the protein sequence, enzymatic activity evaluated by ester
		Pegfilgrastim has M122, M127, M128, M129, M130, M131, M132, M133, M134, M135, M136, M137, M138, M139, M140, M141, M142, M143, M144, M145, M146, M147, M148, M149, M150, M151, M152, M153, M154, M155, M156, M157, M158, M159, M160, M161, M162, M163, M164, M165, M166, M167, M168, M169, M170, M171, M172, M173, M174, M175, M176, M177, M178, M179, M180, M181, M182, M183, M184, M185, M186, M187, M188, M189, M190, M191, M192, M193, M194, M195, M196, M197, M198, M199, M200, M201, M202, M203, M204, M205, M206, M207, M208, M209, M210, M211, M212, M213, M214, M215, M216, M217, M218, M219, M220, M221, M222, M223, M224, M225, M226, M227, M228, M229, M230, M231, M232, M233, M234, M235, M236, M237, M238, M239, M240, M241, M242, M243, M244, M245, M246, M247, M248, M249, M250, M251, M252, M253, M254, M255, M256, M257, M258, M259, M260, M261, M262, M263, M264, M265, M266, M267, M268, M269, M270, M271, M272, M273, M274, M275, M276, M277, M278, M279, M280, M281, M282, M283, M284, M285, M286, M287, M288, M289, M290, M291, M292, M293, M294, M295, M296, M297, M298, M299, M300, M301, M302, M303, M304, M305, M306, M307, M308, M309, M310, M311, M312, M313, M314, M315, M316, M317, M318, M319, M320, M321, M322, M323, M324, M325, M326, M327, M328, M329, M330, M331, M332, M333, M334, M335, M336, M337, M338, M339, M340, M341, M342, M343, M344, M345, M346, M347, M348, M349, M350, M351, M352, M353, M354, M355, M356, M357, M358, M359, M360, M361, M362, M363, M364, M365, M366, M367, M368, M369, M370, M371, M372, M373, M374, M375, M376, M377, M378, M379, M380, M381, M382, M383, M384, M385, M386, M387, M388, M389, M390, M391, M392, M393, M394, M395, M396, M397, M398, M399, M400, M401, M402, M403, M404, M405, M406, M407, M408, M409, M410, M411, M412, M413, M414, M415, M416, M417, M418, M419, M420, M421, M422, M423, M424, M425, M426, M427, M428, M429, M430, M431, M432, M433, M434, M435, M436, M437, M438, M439, M440, M441, M442, M443, M444, M445, M446, M447, M448, M449, M450, M451, M452, M453, M454, M455, M456, M457, M458, M459, M460, M461, M462, M463, M464, M465, M466, M467, M468, M469, M470, M471, M472, M473, M474, M475, M476, M477, M478, M479, M480, M481, M482, M483, M484, M485, M486, M487, M488, M489, M490, M491, M492, M493, M494, M495, M496, M497, M498, M499, M500, M501, M502, M503, M504, M505, M506, M507, M508, M509, M510, M511, M512, M513, M514, M515, M516, M517, M518, M519, M520, M521, M522, M523, M524, M525, M526, M527, M528, M529, M530, M531, M532, M533, M534, M535, M536, M537, M538, M539, M540, M541, M542, M543, M544, M545, M546, M547, M548, M549, M550, M551, M552, M553, M554, M555, M556, M557, M558, M559, M560, M561, M562, M563, M564, M565, M566, M567, M568, M569, M570, M571, M572, M573, M574, M575, M576, M577, M578, M579, M580, M581, M582, M583, M584, M585, M586, M587, M588, M589, M590, M591, M592, M593, M594, M595, M596, M597, M598, M599, M600, M601, M602, M603, M604, M605, M606, M607, M608, M609, M610, M611, M612, M613, M614, M615, M616, M617, M618, M619, M620, M621, M622, M623, M624, M625, M626, M627, M628, M629, M630, M631, M632, M633, M634, M635, M636, M637, M638, M639, M640, M641, M642, M643, M644, M645, M646, M647, M648, M649, M650, M651, M652, M653, M654, M655, M656, M657, M658, M659, M660, M661, M662, M663, M664, M665, M666, M667, M668, M669, M670, M671, M672, M673, M674, M675, M676, M677, M678, M679, M680, M681, M682, M683, M684, M685, M686, M687, M688, M689, M690, M691, M692, M693, M694, M695, M696, M697, M698, M699, M700, M701, M702, M703, M704, M705, M706, M707, M708, M709, M710, M711, M712, M713, M714, M715, M716, M717, M718, M719, M720, M721, M722, M723, M724, M725, M726, M727, M728, M729, M730, M731, M732, M733, M734, M735, M736, M737, M738, M739, M740, M741, M742, M743, M744, M745, M746, M747, M748, M749, M750, M751, M752, M753, M754, M755, M756, M757, M758, M759, M760, M761, M762, M763, M764, M765, M766, M767, M768, M769, M770, M771, M772, M773, M774, M775, M776, M777, M778, M779, M780, M781, M782, M783, M784, M785, M786, M787, M788, M789, M790, M791, M792, M793, M794, M795, M796, M797, M798, M799, M800, M801, M802, M803, M804, M805, M806, M807, M808, M809, M810, M811, M812, M813, M814, M815, M816, M817, M818, M819, M820, M821, M822, M823, M824, M825, M826, M827, M828, M829, M830, M831, M832, M833, M834, M835, M836, M837, M838, M839, M840, M841, M842, M843, M844, M845, M846, M847, M848, M849, M850, M851, M852, M853, M854, M855, M856, M857, M858, M859, M860, M861, M862, M863, M864, M865, M866, M867, M868, M869, M870, M871, M872, M873, M874, M875, M876, M877, M878, M879, M880, M881, M882, M883, M884, M885, M886, M887, M888, M889, M890, M891, M892, M893, M894, M895, M896, M897, M898, M899, M900, M901, M902, M903, M904, M905, M906, M907, M908, M909, M910, M911, M912, M913, M914, M915, M916, M917, M918, M919, M920, M921, M922, M923, M924, M925, M926, M927, M928, M929, M930, M931, M932, M933, M934, M935, M936, M937, M938, M939, M940, M941, M942, M943, M944, M945, M946, M947, M948, M949, M950, M951, M952, M953, M954, M955, M956, M957, M958, M959, M960, M961, M962, M963, M964, M965, M966, M967, M968, M969, M970, M971, M972, M973, M974, M975, M976, M977, M978, M979, M980, M981, M982, M983, M984, M985, M986, M987, M988, M989, M990, M991, M992, M993, M994, M995, M996, M997, M998, M999, M1000.

3.2.R.3 Comparabilidade Analítica

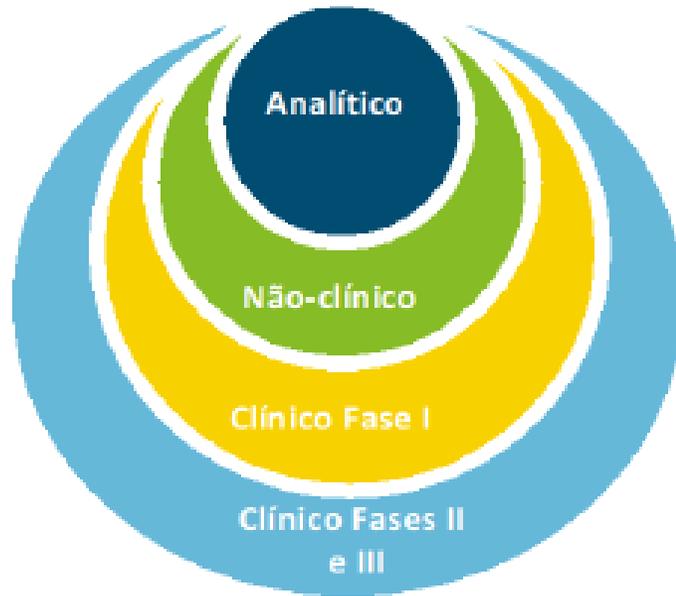
- O Relatório deve ser estruturado para demonstrar que o candidato a biossimilar possui atributos de qualidade altamente semelhantes ao medicamento comparador.
- Descrever a estratégia adota para demonstrar a comparabilidade :
 - Identificar e justificar quais são os atributos críticos da qualidade
 - **Justificar as variações aceitáveis em cada parâmetro analisado (Tier Classification) baseado nos grupos funcionais, relação estrutura-função e análise de risco.**
 - Os critérios de aceitação devem ser baseados nos resultados da análise do próprio patrocinador do produto comparador para um atributo de qualidade específico.
 - Listar os lotes usados para avaliação de similaridade analítica comparativa
 - Justificar o número de lotes analisados do comparador
 - Plano de Teste Estudos Analíticos Comparativos
- Aconselhável incluir tabelas com o Resumo da Avaliação Analítica Comparativa (estrutura, pureza e propriedades gerais)

3.2.R.3 Comparabilidade Analítica

- Resultados:
 - Aconselhável incluir tabelas com o Resumo da Avaliação Analítica Comparativa (estrutura, pureza e propriedades gerais)
 - Análises apropriadas dos dados analíticos comparativos são necessárias para fundamentar a demonstração de que o produto proposto é altamente similar ao produto de referência, apesar de pequenas diferenças nos componentes clinicamente inativos.
 - Apresentar e analisar os resultados **justificando cientificamente o baixo impacto de diferenças encontradas.**
- Conclusão

Observação: Os dados brutos e validações/qualificação dos métodos analíticos geralmente são apresentados como anexo

Desenvolvimento Biológicos Inovadores



Estudos de comparabilidade para demonstrar a alta similaridade em termos de estrutura, atividade biológica, perfil de eficácia, segurança e imunogenicidade.

Desenvolvimento Biossimilares



- Caracterização físico-química, estrutural e biológica da molécula inovadora. Definição das especificações
- Estudos não-clínicos *in vitro* e *in vivo* incluindo estudos toxicidade, segurança farmacológica e imunogenicidade
- Estudo clínico de Fase I para avaliação de segurança e dose.
- Estudos clínicos de Fase II (verificação de eficácia e eventos adversos) e de Fase III (verificação de eficácia e monitoramento de eventos adversos)

- Extensiva caracterização e comparabilidade físico-química, estrutural e biológica
- Estudos não clínicos incluindo estudos em animais e avaliação de toxicidade
- Estudo(s) clínico(s) incluindo ao menos 1 estudo de imunogenicidade e farmacocinética (PK) e farmacodinâmica, se relevante
- Estudo(s) clínicos para averiguação da existência de qualquer diferença clínica significamente relevante na segurança e eficácia ente biossimilar e inovador

Qual é a maior preocupação da ANVISA na parte de CMC?



SEGURANÇA!

**BIOSSIMILARES: DA
BANCADA AO MERCADO**

Obrigado!

REALIZAÇÃO:

i n o v a t i e
SERVIÇOS EM SAÚDE

 **abiquifi**