



## República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

### Disposición

**Número:**

**Referencia:** 1-47-1110-744-18-4

---

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-744-18-4 del Registro de esta ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA y

CONSIDERANDO;

Que por dichas actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de una nueva especialidad medicinal a ser elaborada en la República Argentina, denominada TRUXIMA / RITUXIMAB, forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION.

Que en ese sentido la firma solicitante ha presentado la solicitud de inscripción en el REM bajo los alcances de las Disposiciones Nros. 7075/11 y 7729/11.

Que según surge de la evaluación realizada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos (DECBR), la información y documentación presentada no satisfizo los requisitos esenciales establecidos en las Disposiciones Nros. 7075/11 y 7729/11.

Que respecto a la información sobre Aspectos de Calidad, Físico-química y Biológica del Capítulo II, la Dirección citada hace saber que “si bien la disposición 7729/11 indica iniciar con una introducción, la información del ingrediente activo farmacéutico y luego del producto terminado, el Capítulo II presentado inicia con el desarrollo de la formulación del producto farmacéutico CTP-10 500 MG para luego continuar con el desarrollo del proceso de fabricación del producto farmacéutico CTP-10 500 mg. La información sobre desarrollo de la formulación y desarrollo del proceso productivo se ha presentado en forma genérica y no descriptiva, básicamente en formato tabular o flujogramas sin explicación. En algunos casos resulta confusa y mal traducida”.

Que a modo de ejemplo, la DECBR cita lo siguiente: “Fs. 229 Desarrollo de la formulación: se menciona por un

lado que fueron variados cinco parámetros de la formulación como parte del estudio y que la idoneidad de las 5 formulaciones se investigó en estudios de estabilidad mediante la prueba de estabilidad que indica los atributos de calidad...y que se evaluó la estabilidad comparativa entre CT-PQ0 en la misma formulación Luego menciona que el principio activo CTP-10 se intercambi6 con soluci6n amortiguadora encada una de las 11 formulaciones a ensayar (tabla 3).”

Que la DECBR continúa informando que “El Capítulo II no contiene la informaci6n correspondiente a aspectos pre-clínicos y clínicos, solo menciona algunos estudios e indica que los informes de los estudios se encuentran en el Capítulo IV.”

Que la DECBR agrega que “En lo referente a caracterizaci6n y ejercicio de comparabilidad se presenta un breve descriptivo denominado ‘Evaluaci6n de similitud de 3 vías’. No se presenta informaci6n de producto referente y de la caracterizaci6n. La breve descripci6n que acompaña a las metodologías analíticas que se dice haber utilizado es presentada con menci6n de datos (no siendo posible corroborar) y conclusi6n.”.

Que asimismo la DECBR añaade que “En diversas partes del capítulo II se advierte la presencia de notas referenciadas como ‘Comentario crítico del autor’ En las mismas se puede leer por ejemplo: ‘Dentro del capítulo 3 CELLTRION proporciono una justificaci6n detallada para todas y cada una de las pruebas...’ (fs 436); ‘los datos disponibles de la partida demuestran que CELLTRION puede producir...’ (fs 464); ‘Dentro del m6dulo 3 CELLTRION proporciono una justificaci6n detallada para todas y cada una de las pruebas. En algunos casos CELLTRION se ha desviado...’ (fs. 526). Sobre esas notas no se ha podido establecer el objetivo de las mismas como tampoco quien es el autor de las mismas dado que no formarían parte del CTD”.

Que la DECBR indica que “en el caso de los comentarios de fs. 436 y 526 se menciona el capítulo III cuando en realidad están haciendo referencia a informaci6n del Capítulo II donde se encuentran esas notas agregadas. Asimismo, se encuentran frases confusas e incorrectas que no permiten la evaluaci6n de los requerimientos”, y cita como ejemplo: “Es de destacar que las partidas fueron liberadas en línea con las especificaciones del desarrollo implementadas en el momento, estas especificaciones del desarrollo se presentan en la Secci6n del desarrollo del proceso de fabricaci6n. Dentro de la secci6n actual del documento, solamente aparecen los criterios de aceptaci6n propuestos para la liberaci6n comerciales’, y frases confusas con mala traducci6n: ‘Validaci6n del filtro específico del producto: Antes de la validaci6n del filtro estéril se establecieron las condiciones de filtro en el peor caso fueron mediante la evaluaci6n del riesgo...La validaci6n del filtro se llev6 a cabo para el filtro estéril utilizado para la filtraci6n estéril del producto final a granel’; ‘Diagrama de flujo de la fabricaci6n del banco de células madre’; ‘El resultado del ensayo de isoenzimas confirma las células chinas de hámster del EPCB’; ‘Para el proceso de fabricaci6n del producto farmacéutico C-P10, se evaluaron variables del proceso a través del mismo proceso de fabricaci6n proceso llevado a cabo en la fabricaci6n del principio activo para y clasificado con el el fin de formar la estrategia de control durante el proceso para el proceso de fabricaci6n del producto farmacéutico”.

Que la DECBR también indica que con respecto al Sistema de envase del IFA “solo se menciona el tipo de envase y se cita el haber realizado ‘un estudio lixible en el principio activo...con frascos de policarbonato usando recipientes de escala descendente (125 ml)”.

Que por otro lado, respecto a la informaci6n sobre Aspectos Preclínicos, la DECBR informa que “como parte del Capítulo IV, se presenta la informaci6n sobre aspectos pre-clínicos a fs 2720 a 2739. A fs 2721 se menciona un Programa de desarrollo pre clínico el cual no ha sido presentado. A fs 2722 a 2724 se presenta en forma tabular un resumen de estudios in vitro e in vivo, luego se describen aportando un dato de resultado, pero no se ha incluido o aportado mayor informaci6n que permita evaluar los resultados y corroborar las conclusiones”.

Que al respecto la DECBR “concluye por ello que no se satisfacen los requisitos acerca de información de datos no-clínicos que permitan sustentar opinión favorable de lo solicitado por el recurrente.

Que asimismo, sobre la Información de Aspectos Clínicos, la DECBR informa que “Como parte del Capítulo IV, se presenta información sobre aspectos clínicos a fs 2739 a 2805. La información y descripción de fs 2739 a 2745 no corresponde a estudios propios sino a antecedentes de MabThera. A fs 2745 comienza mencionarse un programa de desarrollo clínico de CT-10 pero el mismo no se encuentra presentado. A fs 2749 en Inmunogenicidad: se menciona el haber estudiado la inmunogenicidad de CT-10 con inmunoensayos validados con tecnología de punta y la presencia de anticuerpos anti fármacos (AAF) y/o anticuerpos neutralizantes conforme al ‘programa de desarrollo clínico’. No se han presentado /adjuntada información relacionada. En la misma fs. 2749 en Comparación y análisis de resultados a lo largo de los estudios inicia el párrafo diciendo ‘El solicitante ha demostrado la equivalencia de FC de 3 vías entre CT-P10 y MabThera, CT-P10 y Rituxan y Rituxan y MabThera y Rituxan, así como para establecer un puente...’. No resulta lógico que en un dossier de registro el solicitante incluya frases aludiendo ‘al solicitante’”.

Que la DECBR agrega que “En la tabla de fs 2752 y 2753 se detallan un total de 6 estudios, de los cuales dos se encuentran finalizados (Estudio CT-P10 1.1 Pivotal- Estudio de Similaridad FC-Estudio de fase 1 aleatorizado (2:1) -2 brazos , grupos paralelos , doble ciego en pacientes con AR Y Estudio abierto de un solo brazo multcentrico de mantenimiento en pacientes con RA que fueron tratados con CT-P10 o Mab Thera en el estudio CT P10 1.1.); tres estudios sin terminar y el Estudio CT-P10 Piloto (Estudio de fase I multicentrico abierto, de un solo brazo en pacientes con DLBCL como quimioterapia de segunda línea): indicándose estudio terminado debido a las dificultades de inscripción CSR Sinóptico CTR=10 1:2 disponible. De todos ellos solo se ha presentado un breve resumen y no información completa tal como es requerida en la reglamentación vigente de forma tal de poder evaluar, a partir de la misma, la robustez de la información clínica para sustentar la inscripción en REM de TRUXIMA”.

Que al respecto, la DECBR “concluye por ello que no se satisfacen los requisitos acerca de información de ensayos clínicos que permitan sustentar opinión favorable de lo solicitado por el recurrente”.

Que por lo antes expuesto la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos concluye que la solicitud de inscripción en el REM corresponde ser denegada conforme al artículo 7°, inciso d, de la Disposición ANMAT N° 7075/11.

Que la Disposición ANMAT N° 7075/11, en su artículo 7°, establece que “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 transcripta, no corresponde inscribir al producto TRUXIMA/ RITUXIMAB en el registro de especialidades medicinales.

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

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 1º.- Deniégase a la firma MONTE VERDE S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la especialidad medicinal denominada TRUXIMA / RITUXIMAB, forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION, por los motivos expuestos en el Considerando de la presente.

ARTICULO 2º. Hágase saber a la firma MONTE VERDE S.A. que contra el presente acto podrá interponer, a su opción, recurso de reconsideración o de alzada o acción judicial de conformidad a lo establecido por los artículos 84, 94 y cdtes. del Reglamento de Procedimientos Administrativos Decreto N° 1759/72 (T.O. 2017) y el artículo 25 de la Ley 19.549. En caso de interponer recurso de reconsideración, deberá ser interpuesto dentro de los DIEZ (10) días hábiles administrativos; en caso de interponer recurso de alzada deberá ser interpuesto dentro de los QUINCE (15) días hábiles administrativos, y en caso de interponer la acción judicial deberá interponerse dentro de los NOVENTA (90) días hábiles judiciales, computándose todos los plazos a partir del día siguiente al de la notificación del presente acto.

ARTÍCULO 3º: Regístrese. Notifíquese al interesado haciéndole entrega de la presente disposición. Comuníquese a la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese

Expedientes n° 1-47-1110-744-18-4

mm