

Informe del Estudio de comparabilidad entre lotes de FBS. Expediente 012/2023.

1. Objetivo

En ocasión de la adquisición de un nuevo lote de la materia prima crítica Suero Fetal Bovino (FBS, R-157) con reservas suficientes para al menos las fabricaciones de los próximos 24 meses, este estudio pretende verificar su aptitud comparando su capacidad en la promoción de la proliferación celular de un cultivo primario de células mesenquimales de médula ósea (MSCs-MO) con el lote actualmente en uso, de acuerdo a la especificación SP-R-157, en su edición 01 de 14/12/2021.

2. Resumen de resultados

Se han realizado un total de cuatro rondas de tripsinización y contajes para cada uno de los FBS analizados. Las rondas se han realizado siguiendo los mismos procedimientos normalizados, utilizando el mismo equipamiento, los mismos reactivos y el mismo material biológico celular (PI-012, MSCs-MO alogénicas). El personal implicado está formado y cualificado para la realización del estudio. No se han identificado desviaciones ni incidencias durante el transcurso del mismo.

La siguiente tabla resume los parámetros y resultados obtenidos.

Parámetro	Life Technologies/GIBCO	VWR/Avantor	Cultek/Corning	Life Technologies/GIBCO aprobado en uso
Documentación	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Morfología	Cumple	Cumple	Excesivas zonas muy refrigerantes	Cumple
Ratio proliferación celular	Estable	Errático	Errático	NA
Ratio duplicaciones celulares	Estable	Errático	Errático	NA
Inmunofenotipo	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

El cómputo de los ratios de proliferación celular no revela diferencias substanciales, pero el lote de Gibco muestra una tendencia más constante y lineal que la de los lotes comparados Avantor y Corning, cuyos perfiles son más erráticos, al menos durante el

período de tiempo analizado de 4 semanas en las que se ha realizado el estudio. Es determinante para garantizar tanta la homogeneidad en el desarrollo de los cultivos celulares (base de los medicamentos que fabrica esta Unidad) como en su actividad farmacológica contar con materias primas que así lo permitan. En particular las materias primas de origen animal (no sintéticas con una fuente importante de variabilidad y pueden a lo largo del tiempo influir en sus características intrínsecas de manera no deseada.

Al igual de lo que ocurre con la observación de la proliferación celular, el cómputo del ratio de las duplicaciones no revela diferencias substanciales en la comparación a lo largo de las 4 semanas en las que se ha realizado el estudio y de igual manera el lote de Gibco es más constante a lo largo del tiempo.

El análisis del inmunofenotipo de las células expandidas en medio completo con los 4 lotes de FBS incluidos en el estudio no revela ninguna diferencia entre ellas, al menos en cuanto a los marcadores mesenquimales típicos analizados.

3. Conclusiones

A la luz de los resultados obtenidos puede concluirse que:

1. Los cuatro lotes de FBS comparados, cumplen con los requisitos documentales regulatorios europeos.
2. Los cuatro lotes de FBS, comparados en la expansión de las células MSCs-MO, promueven la proliferación, de forma similar sin provocar diferencias morfológicas significativas y/o inmunofenotípicas, al menos con la sensibilidad y las limitaciones de la metodología empleada en el estudio.

En base a las diferencias observadas en los perfiles tanto de proliferación como de duplicación celulares se concluye que la medida más conservadora que garantiza comportamientos similares a los que se observan durante las fabricaciones habituales de esta Unidad es probar el lote propuesto por el proveedor Life Technologies y fabricado por Gibco. El lote propuesto cumple con todas las características cuali/cuantitativas definidas en la especificación SP-R-157 en su edición en vigor 01 de 14/12/2021.



Por tanto, con fecha 28/08/2023, se aprueba únicamente el lote de FBS γ -irradiado GIBCO **2654809RP** proveniente del lote madre de **2556826RP** para:

1. Su adquisición y su almacenamiento en continuación al lote de FBS γ -irradiado **2435812RP** proveniente del lote madre **2208592RP**, el cual se seguirá utilizando hasta su extinción.
2. Su utilización como materia prima en las fabricaciones de todos los ATMPs de esta Unidad que lo utilizan de acuerdo a las autorizaciones correspondientes concedidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), entre ellos: MSCs-MO, MSCs-CU, MSCs-TA y otros productos que también lo requieran.

En Madrid a 30 de Agosto de 2023
Fdo. Mariachiara Mancinelli