

medac GmbH | Postfach 1355 | 22872 Wedel

To whom it may concern

Sitz der Gesellschaft:  
medac GmbH  
Theaterstraße 6  
22880 Wedel  
Germany**Spectrila® exhibits great superiority from a quality point of view to Indian  
Asparaginase**Tel.: +49 4103 8006-0  
Fax: +49 4103 8006-100  
www.medac.deWedel, March 26<sup>th</sup>, 2021

The Research & Development department at medac has conducted a thorough head-to-head quality investigation on Spectrila® in comparison to Onconase, an Indian asparaginase.

Spectrila® is a state-of-the-art centrally registered medicinal product in Europe featuring r-L-Asparaginase as active pharmaceutical ingredient. medac manufactures this product in Germany.

Onconase is an Asparaginase product manufactured in India. It is approved and marketed in several Non-European countries.

The two products were compared based on the release testing methods of Spectrila® and additional highly sophisticated analytical methods including MS/MS Peptide Mapping.

In contrast to Spectrila®, the enzymatic activity of the Indian asparaginase was found to be only 70 % of the label claim. Presumably, an effective patient treatment cannot be guaranteed with this insufficient content of active asparaginase.

Strikingly, the Indian asparaginase failed to meet almost all purity specification parameters by far. Please, see the appendix for details.

Also, unacceptable high levels of aggregates, E.coli host cell proteins, DNA and Endotoxin were found for Onconase. These impurities are known to be able to cause severe side effects due to their immunogenic potential.

Moreover, the LC MS/MS Peptide Mapping revealed the presence of at least two different asparaginase enzymes present in the asparaginase Onconase. Such a product heterogeneity is regarded to be not acceptable by regulatory authorities.

In conclusion, the head-to head investigation of Spectrila® and the Indian product Onconase revealed striking quality defects of Onconase presumably leading to ineffective treatment of ALL patients due to insufficient content (70 % of label claim) and severe side effects due to the presence of high levels of impurities.

Geschäftsführer:  
Frank Generotzky  
Jörg Hans  
Dr. Lasse Lehnert  
Heiner WillRegistergericht:  
Pinneberg HRB 12042 PI

Health authorities considering Onconase as product candidate for ALL treatment are advised to refrain from using this product for patient treatment due to the apparent quality defects.

This quality investigation demonstrated that the activity and purity of Spectrila® was unsurpassed in almost every aspect of the head-to-head analysis.

Clinical efficacy and safety of Spectrila® has been proven in a multicenter clinical trial conducted in Europe.

The quality data accrued will be made available to health authorities on request.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Heiner Will", written over a horizontal line.

Heiner Will  
Chief Business Development  
Officer

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "A. Schnuchel", written over a horizontal line.

Dr. Arndt Schnuchel  
Section Head Biotechnology  
Pharmaceutical Development

## Appendix: List of quality parameters investigated

Analytical parameter	Specification	Spectrila®	Onconase
Colour	clear	clear	clear
Visible particles	none	none	visible particles present *
LC-MS/MS Peptide Mapping (SDS-PAGE)	corresponds to reference	corresponds	Multiple sequences
Molecular weight	34 - 38 kDa	36 kDa	36 kDa
Enzymatic Activity	80 – 120 %	97 %	70 %
Protein content (UV)	40 – 48 mg/vial	40 mg/vial	40 mg/vial
Purity (SDS-PAGE)	≥ 97 %	100 %	75 %
Purity (RP-HPLC)	≥ 99 %	99 %	86 %
Purity (SEC)			
Aggregates	≤ 1,2 %	0,3 %	13,5 %
Tetramer	≥ 98,5 %	99,4 %	82,7 %
Monomer	≤ 0,3 %	0,25 %	3,8 %
Charged isoforms (CZE)			
Main isoform	≥ 79 %	88 %	41 %
Acidic isoforms	≤ 10 %	6 %	26 %
Basic isoforms	≤ 11 %	6 %	34 %
DNA (relative amounts)	n.a.	868 pg/mg	10,162 pg/mg
HCP (ELISA)	≤ 100 ppm	1 ppm	> 500 ppm
Endotoxins (LAL)	≤ 10 I.U./Vial	< 2 I.U./Vial	26 I.U./Vial

\* fields marked in grey indicate failed specification parameters

## TRADUCCIÓN:

### **Spectrila<sup>®</sup> exhibe una gran superioridad desde el punto de vista de la calidad sobre la asparaginasa india**

El departamento de Investigación y Desarrollo de medac ha llevado a cabo una investigación head to head de la calidad de Spectrila<sup>®</sup> en comparación con Onconase, una asparaginasa india.

Spectrila<sup>®</sup> es un medicamento de última generación registrado centralmente en Europa que presenta r-L-asparaginasa como ingrediente farmacéutico activo. Medac fabrica este producto en Alemania.

Onconase es una asparaginasa fabricada en India. Está aprobado y comercializado en varios países No europeos.

Ambos productos fueron comparados según los métodos de prueba de liberación de Spectrila<sup>®</sup> y métodos analíticos adicionales altamente sofisticados, incluido el mapeo de péptidos MS / MS.

En contraste con Spectrila<sup>®</sup>, se encontró que la actividad enzimática de la asparaginasa india es sólo el 70% de lo indicado en la etiqueta. Presumiblemente, un tratamiento eficaz para el paciente no puede ser garantizado con este contenido insuficiente de asparaginasa activa.

Sorprendentemente, la asparaginasa india no cumplió por lejos, con casi todos los parámetros de especificación de pureza. Consulte el apéndice para obtener más detalles.

Además, se encontraron altos niveles inaceptables de agregados, proteínas de células hospedadoras de E. coli, ADN y endotoxina para Onconase. Se sabe que estas impurezas pueden causar efectos secundarios graves debido a su potencial inmunogénico.

Además, el mapeo de péptidos LC MS/MS reveló la presencia de al menos dos enzimas asparaginasa diferentes presentes en la asparaginasa de Onconase. Las autoridades reguladoras consideran que tal heterogeneidad de productos no es aceptable.

En conclusión, la Investigación directa de Spectrila<sup>®</sup> y el producto indio Onconase reveló sorprendentes defectos de calidad de Onconase que presumiblemente conducen a un tratamiento ineficaz de los pacientes con LLA debido a un contenido insuficiente (**70% de lo que indica la etiqueta**) y efectos secundarios graves debido a la presencia de altos niveles de impurezas.

***Autoridades que estén considerando el uso del producto Onconase como candidato para el tratamiento de la LLA, se les recomienda abstenerse de utilizar este producto para el tratamiento de pacientes debido a los aparentes defectos de calidad.***

Esta investigación de calidad demostró que la actividad y pureza de Spectrila<sup>®</sup> fue insuperada en al menos cada aspecto del análisis head to head.

La eficacia clínica de Spectrila<sup>®</sup> ha sido probada en un estudio clínico multicéntrico conducido en Europa.

**Los datos de calidad acumulados estarán a disposición a solicitud de las Autoridades Sanitarias.**