 GOBIERNO DE EL SALVADOR	DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código
		REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
		EVALUACIONES	Versión No. 02
		GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 1 de 69

GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN




 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 2 de 69

TABLA DE CONTENIDO


1.	INTRODUCCIÓN.....	6
2.	ANTECEDENTES	6
3.	OBJETIVOS	7
	GENERAL	7
	ESPECÍFICOS	7
4.	ALCANCE.....	8
5.	DEFINICIONES.....	8
6.	SIGLAS.....	13
7.	BASE LEGAL	13
8.	REFERENCIA	13
9.	DESARROLLO	14
9.1	PARTE A: FABRICACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD.....	14
9.1.1	DEFINICIONES.....	14
9.1.1.1	NOMBRE INTERNACIONAL Y NOMBRE PROPIO	14
9.1.1.2	DEFINICIÓN DESCRIPTIVA.....	14
9.1.1.3	ESTÁNDARES INTERNACIONALES Y MATERIALES DE REFERENCIA.....	14
9.1.1.4	LINEAMIENTOS GENERALES DE FABRICACIÓN:.....	14
9.1.1.5	CONTROL DE MATERIALES DE PARTIDA	15
9.1.1.5.1	VECTOR DE EXPRESIÓN Y CÉLULA HUÉSPED	15
9.1.1.5.2	SISTEMA DE BANCO CELULAR	16
9.1.1.5.3	CONTROL DE LOS BANCOS CELULARES	17
9.1.1.5.4	ESTABILIDAD GENÉTICA DEL SUSTRATO CELULAR	18
9.1.1.5.5	MEDIO DE CULTIVO Y OTROS MATERIALES	18
9.1.1.6	CONTROL DEL PROCESO DE FABRICACIÓN	18
9.1.1.6.1	CULTIVO CELULAR	19
9.1.1.6.2	PRODUCCIÓN EN REPLICACIONES FINITAS	19
9.1.1.6.3	PRODUCCIÓN POR CULTIVO CONTINUO	19
9.1.1.6.4	PURIFICACIÓN.....	20
9.1.1.6.5	ADN RESIDUAL DE LÍNEAS CELULARES CONTINUAS	20
9.1.1.6.6	ACLARAMIENTO VIRAL.....	21
9.1.1.6.7	CONTROL DE PRINCIPIO ACTIVO Y PRODUCTO FORMULADO	21
9.1.1.6.7.1	CARACTERIZACIÓN	21
9.1.1.6.7.2	CONTROLES DE RUTINA.....	22
9.1.1.6.7.3	LLENADO Y CONTENEDORES.....	22

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 3 de 69


9.1.1.6.7.4	REGISTROS, MUESTRAS RETENIDAS, ETIQUETADO, DISTRIBUCIÓN Y TRANSPORTE.....	23
9.2	ESTABILIDAD, ALMACENAMIENTO Y FECHA DE EXPIRACIÓN	23
9.2.1	ESTUDIOS DE ESTABILIDAD	23
9.2.2	REQUISITOS DEL PRODUCTO FORMULADO	24
9.2.3	CAMBIOS EN EL PROCESO DE FABRICACIÓN.....	24
9.2.4	PARTE B. EVALUACIÓN NO CLÍNICA.....	25
9.2.5	INTRODUCCIÓN	25
9.2.6	OBJETIVOS DE LA EVALUACIÓN NO-CLÍNICA:.....	25
9.2.7	DESARROLLO DEL PRODUCTO Y CARACTERIZACIÓN	26
9.2.8	BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO.....	27
9.2.9	FARMACODINAMIA	27
9.2.9.1	FARMACODINAMIA PRIMARIA Y SECUNDARIA/ACTIVIDAD BIOLÓGICA	27
9.2.10	FARMACOLOGÍA DE SEGURIDAD	28
9.2.11	FARMACOCINÉTICA/TOXICOCINÉTICA.....	28
9.2.11.1	PRINCIPIOS GENERALES	28
9.2.11.2	ENSAYOS	29
9.2.11.3	DISTRIBUCIÓN	29
9.2.11.4	METABOLISMO	29
9.2.12	ESTUDIOS DE TOXICIDAD	30
9.2.12.1	PRINCIPIOS GENERALES	30
9.2.12.1.1	NÚMERO/SEXO DE LOS ANIMALES	30
9.2.12.1.2	ADMINISTRACIÓN/ SELECCIÓN DE DOSIS Y APLICACIÓN DE PRINCIPIOS DE FC/FD.....	30
9.2.12.1.3	DURACIÓN DEL ESTUDIO	31
9.2.12.1.4	EVALUACIÓN DE INMUNOGENICIDAD.....	32
9.2.12.1.5	ESTUDIOS DE TOXICIDAD A DOSIS ÚNICAS	32
9.2.12.1.6	ESTUDIOS DE TOXICIDAD A DOSIS REPETIDAS	32
9.2.12.1.7	DURACIÓN DEL ESTUDIO	32
9.2.12.1.8	PERIODO DE RECUPERACIÓN.....	33
9.2.12.1.9	ESTUDIOS DE GENOTOXICIDAD	33
9.2.13	ESTUDIOS DE CARCINOGENICIDAD	33
9.2.13.1	PRINCIPIOS GENERALES	33
9.2.14	DESEMPEÑO REPRODUCTIVO Y ESTUDIOS DE TOXICIDAD DEL DESARROLLO	34
9.2.14.1	PRINCIPIOS GENERALES	34
9.2.14.2	PRODUCTOS CON EFECTOS ADVERSOS ESPERADOS / PROBABLES SOBRE LA FERTILIDAD / EL RESULTADO DEL EMBARAZO	35

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 4 de 69

9.2.14.3	PRODUCTOS CON POTENCIAL POCO CLARO DE EFECTOS ADVERSOS SOBRE LA FERTILIDAD / EL RESULTADO DEL EMBARAZO	35
9.2.14.4	PRODUCTOS PARA LOS QUE NO SE ESPERAN EFECTOS ADVERSOS SOBRE LA FERTILIDAD / EL RESULTADO DEL EMBARAZO	35
9.2.14.5	FERTILIDAD	35
9.2.14.6	CALENDARIZACIÓN DE ESTUDIOS.....	36
9.2.15	ESTUDIOS DE TOLERANCIA LOCAL	36
9.2.16	OTROS ESTUDIOS DE TOXICIDAD.....	36
9.2.16.1	FORMACIÓN DE ANTICUERPOS	36
9.2.16.2	PRUEBAS DE ANAFILAXIA	37
9.2.16.3	ESTUDIOS DE INMUNOTOXICIDAD.....	38
9.2.17	ESTUDIOS DE REACTIVIDAD CRUZADA DE TEJIDOS	38
9.2.17.1	IMPUREZAS	39
9.3	PARTE C. EVALUACIÓN CLÍNICA	40
9.3.1	BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS	40
9.3.2	FARMACOLOGÍA CLÍNICA (FASE I).....	40
9.3.2.1	ESTUDIOS INICIALES DE SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD	40
9.3.2.2	FARMACOGENÓMICA.....	42
9.3.2.3	FARMACOCINÉTICA	42
9.3.2.4	ABSORCIÓN.....	43
9.3.2.5	DISTRIBUCIÓN	44
9.3.2.6	ELIMINACIÓN.....	45
9.3.2.7	SUBPOBLACIONES	46
9.3.2.8	INSUFICIENCIA RENAL.....	47
9.3.2.9	DETERIORO HEPÁTICO	47
9.3.2.10	ESTUDIOS DE INTERACCIÓN	47
9.3.2.11	DEPENDENCIA DE LA DOSIS Y DEPENDENCIA DEL TIEMPO	48
9.3.2.12	FARMACODINAMIA	49
9.3.2.13	RELACIÓN FARMACOCINÉTICA / FARMACODINÁMICA	50
9.3.2.14	MODIFICACIONES DE LOS PERFILES FARMACOCINÉTICOS Y FARMACODINÁMICOS DE PROTEÍNAS TERAPÉUTICAS.	50
9.3.3	EFICACIA	51
9.3.3.1	FASE II.....	51
9.3.3.2	FASE CONFIRMATORIA III.....	53
9.3.3.3	BIOMARCADORES PARA LA SELECCIÓN DE PACIENTES	55

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 5 de 69

9.3.3.4	CAMBIOS DE FABRICACIÓN Y FORMULACIÓN	56
9.3.3.5	POBLACIONES ESPECIALES	56
9.3.3.6	POST-COMERCIALIZACIÓN: FASE IV	57
10.	CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS	58
10.1	CONSIDERACIONES GENERALES.....	58
10.2	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS PARA BIOTERAPÉUTICOS DERIVADOS DEL ADN.....	59
10.3	ENSAYOS EN POBLACIONES PEQUEÑAS Y ESTUDIOS DE UN SOLO BRAZO	60
10.4	CRITERIOS DE VALORACIÓN BASADOS EN TUMORES EN ENSAYOS ONCOLÓGICOS Y CRITERIOS DE VALORACIÓN COMPUESTOS	60
10.5	PÉRDIDA DE DATOS.....	60
10.6	SEGURIDAD.....	61
11.	POBLACIONES ESPECIALES.....	63
11.1	POBLACIÓN GERIÁTRICA	63
11.2	POBLACIÓN PEDIÁTRICA	63
12.	INMUNOGENICIDAD	64
13.	PLANIFICACIÓN DE FARMACOVIGILANCIA Y GESTIÓN DE RIESGOS	67
14.	CONTACTO.....	69

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 6 de 69

1. INTRODUCCIÓN


La fabricación de productos derivados de ARN recombinante es un proceso complejo, complicado y exigente, que requiere de una exhaustiva planificación, control y seguimiento; es por tanto que, las condiciones de los laboratorios y el nivel de madurez de sus sistemas y procesos, así como la preparación de su personal, debe ser de niveles excepcionales, sino vanguardistas, para lograr conseguir un producto seguro, efectivo y altamente consistente, lote a lote. En la siguiente guía, basada en su totalidad en el Anexo 4 de la Serie de Reportes Técnicos de la OMS, No. 987, se da la pauta de los requisitos generales para la producción y evaluación no clínica y clínica de productos bioterapéuticos obtenidos a partir de tecnología de ADN recombinante, siendo esta información de particular interés tanto para fabricantes, como para las Autoridades Reguladoras Nacionales y su personal técnico, encargado del análisis, verificación, registro y vigilancia de tales productos.

Tal como el documento antes mencionado, el contenido de esta guía se encuentra distribuido en tres partes: la parte A, establece lineamientos actualizados para la fabricación y control de calidad de productos bioterapéuticos derivados de ARN recombinante, incluyendo consideraciones relacionadas a los efectos de los cambios en la fabricación y de los dispositivos utilizados para la entrega del producto y su estabilidad; la parte B, provee lineamientos relacionados a la evaluación no-clínica; la parte C, lineamientos relacionados a la evaluación clínica.

La naturaleza y alcance de la caracterización y evaluación necesaria para un producto que está atravesando estudios no-clínicos y clínicos, varía de acuerdo a la naturaleza del producto y su etapa del desarrollo. La necesidad de la extensión de los estudios dependerá también del producto en consideración.

2. ANTECEDENTES

El desarrollo de las tecnologías de genética molecular y química de los ácidos nucleicos nos han permitido identificar aquellos genes responsables de codificar proteínas naturales biológicamente activas, esto a su vez ha brindado las herramientas para modificarles y transferirles de un organismo a otro, para lograr una síntesis altamente eficiente de dichos

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 7 de 69

productos. Esto ha llevado a la producción de nuevos medicamentos basados en tecnología de ADN recombinante, a través de un amplio rango de sistemas de expresión, tales como bacterias, levaduras, líneas celulares de mamífero modificadas, células de insectos y plantas, así como animales transgénicos y plantas. La tecnología de ADNr también se utiliza para producir proteínas biológicamente activas que no existen en la naturaleza, tales como anticuerpos monoclonales quiméricos, humanizados o totalmente humanizados, o proteínas relacionadas a anticuerpos u otros fármacos como proteínas de fusión.

Así como con toda nueva tecnología, una serie de nuevas preocupaciones relativas a su seguridad han salido a la luz, por parte de la industria y las autoridades reguladoras. Estas preocupaciones surgen a partir de los novedosos procesos utilizados en su manufactura, desde impurezas relacionadas al proceso, hasta las propiedades moleculares inherentes al fármaco en sí. Algunos factores han recibido especial atención, tales como: posible presencia de contaminación con ADN oncogénico, proveniente de las células de mamífero modificadas, utilizadas para la producción, presencia de agentes adventicios, entre otros. A pesar de que se espera una caracterización analítica integral del fármaco y el producto terminado, debe darse un especial énfasis al proceso de manufactura, el cual debe contar con medidas de control adecuadas, relativas a los materiales de partida, proceso de fabricación, entre otras.


3. OBJETIVOS

GENERAL

Facilitar al investigador y a todo aquel que quiera realizar un ensayo clínico en El Salvador con productos biotecnológicos como producto de investigación una guía sobre la información requerida.

ESPECÍFICOS

- Especificar la información a presentar sobre el producto de investigación en función de proceso de manufactura, estudios preclínicos y clínicos

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 8 de 69


- Proporcionar una guía para la fabricación y aspectos clínicos y no-clínicos de productos formados a partir de proteínas bioterapéuticas derivadas de ADNr.

4. ALCANCE


Estudios clínicos de Fases I, II y III de productos que contienen proteínas utilizadas como terapia para tratar enfermedades humanas, preparadas a partir de tecnología de AND recombinante, utilizando células procariotas o eucariotas. También aplican a productos de proteínas utilizados para diagnóstico in vivo (anticuerpos monoclonales utilizados en imágenes), productos para tratamiento ex vivo y aquellos modificados intencionalmente mediante procesos como PEGilación, conjugación con citotóxicos o modificación de secuencias de ADNr; estudios de productos ya registrados en la DNM que evalúen una nueva indicación, nueva concentración si es mayor a la ya registrada, nueva posología o nueva forma farmacéutica con propósito de registro; todos los estudios de farmacocinética, biodisponibilidad y bioequivalencia, debiendo solicitar autorización de la Dirección Nacional de Medicamentos antes de su realización, dando cumplimiento a los requisitos establecidos en las guías de BPC. La Dirección Nacional de Medicamentos podrá reconocer de manera oficial decisiones, informes o información relevantes de ensayos clínicos de agencias reguladoras de medicamentos que han sido certificadas de nivel IV por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), así como por autoridades sanitarias de los Estados Unidos de Norteamérica, Canadá, Australia, Suiza, Japón y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y de otros países que dispongan de reglamentación específica para la regulación de Ensayos Clínicos. Asimismo, debido a las constantes actualizaciones de normativa técnica y de calidad en investigación clínica, la Dirección podrá reconocer y utilizar requisitos y actualizaciones de organismos certificadores e internacionalmente reconocidos y otros cuerpos regionales o internacionales para la evaluación del protocolo de investigación.

5. DEFINICIONES

- **Anticuerpo anti-droga:** un anticuerpo que se une al principio activo de un producto bioterapéutico.


 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 9 de 69

- **Anticuerpo anti-producto:** un anticuerpo que se une al principio activo, impurezas o excipientes de un producto bioterapéutico.
- **Atributo de calidad crítico:** Propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que se selecciona por su capacidad para ayudar a indicar la calidad constante del producto dentro de un límite, rango o distribución apropiado, para asegurar la calidad deseada del producto.
- **Banco de células de trabajo (WCB):** en el banco de células de trabajo se prepara alícuotas de una suspensión homogénea de células obtenidas del cultivo del banco maestro de células en condiciones de cultivo definidas.
- **Banco de células maestro (MCB):** una alícuota de un solo grupo de células que generalmente se ha preparado a partir del clon celular seleccionado en condiciones definidas, dispensado en varios recipientes y almacenado en condiciones definidas.
- **Biomarcadores:** una medida de laboratorio que refleja la actividad de un proceso de la enfermedad, se correlaciona (directa o inversamente) con la progresión de la enfermedad y también puede ser un indicador de una respuesta terapéutica. Un biomarcador genómico es un marcador de ADN y / o ARN medible que mide la expresión, función o regulación de un gen.
- **Bioterapéutico:** un medicamento biológico con la indicación de tratamiento de enfermedades humanas.
- **Bioterapéuticos derivados del rDNA:** bioterapéuticos preparados por tecnología de ADN recombinante, es decir, todos los productos proteicos biológicamente activos que se utilizan en el tratamiento de enfermedades humanas y que se preparan mediante tecnología de ADNr.
- **Buenas prácticas de fabricación (BPM):** proceso de aseguramiento de la calidad del desarrollo del producto farmacéutico que asegura que los productos se produzcan de

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 10 de 69


manera consistente y cumplen con los estándares de calidad apropiados para su uso previsto según sea necesario por la autorización de comercialización.

- **Buenas prácticas de laboratorio (BPL):** un sistema de calidad relacionado con el proceso organizacional y condiciones bajo las cuales la salud no clínica y los estudios de seguridad ambiental se planifican, realizan, monitorean, registran, archivan y reportan.
- **Control en proceso:** controles realizados durante la producción con el fin de monitorear y, si es necesario, ajustar el proceso para asegurar que el producto intermedio o final se ajusta a sus especificaciones. El control del medio ambiente o equipo también puede considerarse parte del control del proceso.
- **Criterios de aceptación:** límites numéricos, rangos u otras medidas adecuadas para la aceptación de los resultados de los procedimientos analíticos que el fármaco o el producto farmacéutico o los materiales en otras etapas de su fabricación deben cumplir.
- **Ejercicio de comparabilidad:** las actividades, incluido el diseño del estudio, la realización de estudios y evaluación de datos, que están diseñados para investigar si el producto anterior al cambio y el producto posterior al cambio son muy similares.
- **Enzimas P450 (CYP):** indica la familia de enzimas metabolizantes que es el grupo más común.
- **Especificación:** una lista de pruebas, referencias a procedimientos analíticos y criterios de aceptación apropiados que son límites numéricos, rangos u otros criterios para las pruebas descritas. Las especificaciones son estándares de calidad críticos que son propuestos y justificados por el fabricante y aprobados por las autoridades.
- **Farmacocinética (PK):** el estudio y caracterización del curso temporal de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de fármacos. Farmacocinética es un análisis cuantitativo de cómo los sistemas vivos manejan compuestos extraños.
- **Farmacodinamia (PD):** el estudio de la bioquímica y fisiología de los efectos de los medicamentos en el cuerpo, mecanismos de acción, relación entre la concentración y el


 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 11 de 69

efecto del fármaco. Un ejemplo dominante es interacciones fármaco-receptor. La PD a menudo se resume como el estudio de lo que un fármaco hace al cuerpo, a diferencia de la farmacocinética, que es el estudio de lo que el cuerpo hace al fármaco.

- **Farmacogenómica:** el estudio de la correlación farmacológica entre la respuesta a los fármacos y las variaciones en los elementos genéticos se ha vuelto de creciente importancia para el desarrollo de fármacos. Tales variaciones pueden tener efectos sobre el riesgo de desarrollar reacciones adversas a medicamentos (RAM), así como sobre la respuesta al tratamiento. Variaciones en la farmacocinética de los fármacos y las vías metabólicas puede causar concentraciones más altas de fármaco en algunos pacientes, lo que resulta en un aumento de toxicidad del fármaco y / o concentraciones más bajas de fármaco en algunos pacientes, lo que resulta en disminución de los efectos de las drogas.
- **Farmacovigilancia:** las actividades que se llevan a cabo después de la comercialización de un medicamento con el fin de observar y gestionar de manera continua la seguridad y la eficacia de los productos.
- **Fecha de caducidad:** la fecha que figura en el envase individual (normalmente en la etiqueta) de un producto hasta el cual el principio activo y el fármaco se espera estén dentro de las especificaciones, si se almacena como se recomienda. La fecha de caducidad se establece para cada lote agregando el período de vida útil a la fecha de manufactura.
- **Impureza:** cualquier componente presente en la sustancia o producto farmacéutico que no es el producto deseado, una sustancia relacionada con el producto o un excipiente que incluye componentes tampón. Una impureza puede estar relacionada con el proceso o con el producto.
- **Inmunogenicidad:** la capacidad de una sustancia para desencadenar una respuesta inmune o reacción (por ejemplo, desarrollo de anticuerpos específicos, respuesta de células T o reacciones alérgicas o reacción anafiláctica).

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 12 de 69

- **Material de origen / material de partida:** cualquier sustancia de una calidad definida utilizado en la producción de un medicamento biológico, pero excluyendo materiales de embalaje.
- **Modelado in silico:** un modelo simulado por computadora.
- **Periodo de validez:** período de tiempo durante el cual una sustancia o fármaco, si se almacena correctamente, cumple con la especificación, viene determinado por estudios de estabilidad en varios lotes del producto. La vida útil se utiliza para establecer la fecha de caducidad de cada lote.
- **Plan de gestión de riesgos:** descripción detallada de las actividades que garantizan continuamente la seguridad de los pacientes y su beneficio de un ingrediente medicinal. Un plan de gestión de riesgos incluye farmacovigilancia y muchos otros elementos.
- **Primates no humanos (NHP):** primates utilizados como modelos para el estudio de los efectos de los medicamentos en humanos antes de los estudios clínicos.
- **Producto farmacéutico:** un tipo de producto farmacéutico en un recipiente definido con sistema de cierre que contiene una sustancia farmacológica, generalmente en asociación con excipientes.
- **QT / QTc:** el intervalo QT es una medida del tiempo entre el inicio de la onda Q y el final de la onda T en el ciclo eléctrico del corazón en el electrocardiograma. Mide la velocidad de conducción entre las aurículas y ventrículos. Una predisposición genética a la prolongación del intervalo QT puede ser desencadenado por varios factores, incluidos varios medicamentos por sí mismos o como resultado de su interacción metabólica. Es fundamental comprender si una droga particular o un biológico desencadena la prolongación, porque cualquier prolongación del intervalo QT fuera de los límites normales determinados para electrocardiogramas indica un potencial de arritmia (ritmo cardíaco alterado), que es un evento adverso grave durante la terapia con medicamentos. En casos extremos, esto puede provocar la muerte. Dado que el intervalo QT se ve afectado por la frecuencia cardíaca, QT "corregido" (QTc) también debe utilizarse.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 13 de 69

- **Sustancia farmacológica:** el ingrediente farmacéutico activo y moléculas asociadas que se pueden formular posteriormente, con excipientes, para producir el producto de medicamento.
- **Tecnología de ADN recombinante:** tecnología que se une (p. Ej.recombina) segmentos de ADN de dos o más moléculas de ADN diferentes que se insertan en un organismo huésped para producir nuevas combinaciones genéticas. También es conocido como manipulación de genes o ingeniería genética porque el gen original se altera y cambia artificialmente. Estos nuevos genes, cuando se insertan en el sistema de expresión, forman la base para la producción de proteína (s) derivada de rDNA.

6. SIGLAS


- BPC: Buenas Prácticas Clínicas
- ICH: Conferencia Internacional de Armonización
- OMS: Organización Mundial de la Salud

7. BASE LEGAL

- Art. 68, 69 Constitución de la República.
- Ley de Medicamentos Art. 2, 29, 66, 74 b). y 85
- Ley de Derechos y Deberes de los Pacientes Art. 5, 9, 16, 17 y 18.
- Código de Salud Art. 7 y 41
- Reglamento General de la Ley de Medicamentos Art. 34
- Reglamento Especial para el Reconocimiento de Registros Sanitarios Extranjeros

8. REFERENCIA

- Manual de procedimientos operativos estándar del comité nacional de ética de la investigación en salud.
- Manual de procedimientos de investigación en salud del instituto nacional de salud.
- Guía de Buenas Prácticas Clínicas (Documento de las Américas).
- Guía de Verificación de Buenas Prácticas Clínicas en Establecimientos de Salud.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 14 de 69

- Lineamientos para las Buenas Prácticas Clínicas en Establecimientos en los que se Realizan Investigaciones o Ensayos Clínicos (Adaptación de la Guía Tripartita Armonizada de la Conferencia Internacional de Armonización ICHE 6R1
- World Health Organization. Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology. Annex 4. WHO expert committee on biological standardization. Sixty-fourth report. 2014 (WHO Technical Report Series, No. 987) [homepage on the Internet]. 2014 Aug 8 [cited 2015 Oct 10].

9. DESARROLLO

9.1 PARTE A: FABRICACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD

9.1.1 DEFINICIONES

9.1.1.1 NOMBRE INTERNACIONAL Y NOMBRE PROPIO

Cuando exista un nombre INN para una molécula terapéutica derivada de ADNr, este será el nombre que deberá utilizarse. Los nombres propios deberían ser el equivalente al INN en el idioma del país de origen.

9.1.1.2 DEFINICIÓN DESCRIPTIVA


La descripción de un producto derivado de ADNr, debería indicar el sistema biológico a partir del cual es fabricado (por ejemplo: Bacterias, hongos o células de mamífero), así como en la presentación del producto formulado.

9.1.1.3 ESTÁNDARES INTERNACIONALES Y MATERIALES DE REFERENCIA

Se ha establecido un listado amplio de estándares internacionales y preparados de referencia; estos estándares y materiales deberán ser utilizados para calibrar ensayos directamente o para calibrar estándares secundarios o estándares de trabajo utilizados por los fabricantes. La lista de dichos materiales puede encontrarse en la web de la OMS.

9.1.1.4 LINEAMIENTOS GENERALES DE FABRICACIÓN:

Se cubren las siguientes áreas:

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 15 de 69

- Control de materiales de partida, incluyendo información de la línea celular y su fuente, naturaleza y secuencia de los genes utilizados para la producción;
- Control de los procesos de fabricación;
- Control de la sustancia activa y el producto formulado.

La calidad, seguridad y eficacia de un producto derivado de ADNr depende fuertemente de un adecuado control de calidad de los materiales de partida y del proceso de fabricación, adicional a los controles y pruebas realizadas a la sustancia obtenida y al producto formulado. Por tanto, se pone énfasis en la caracterización y análisis de las líneas celulares y otros materiales utilizados durante la fabricación y en la validación de la capacidad del proceso de purificación para remover otras sustancias no deseadas, especialmente contaminantes virales e impurezas relacionadas al proceso (ADN celular).


La descripción del proceso de fabricación debe proporcionarse en forma de diagrama de flujo y de prosa secuencial, estas deberán declarar controles en proceso para cada paso o etapa de producción. Adicionalmente, deberá proporcionarse una adecuada explicación sobre el sistema de lotificación y cómo están definidos los lotes de sustancia activa y de producto terminado.

El proceso de fabricación deberá estar debidamente validado, este proceso incluye una adecuada evaluación del proceso y los pasos del proceso, así como evidencia de que el proceso es capaz de generar un producto de calidad consistente, incluyendo sus intermediarios. Así mismo, la efectividad de los procesos de purificación deberá ser investigada a fondo.

9.1.1.5 CONTROL DE MATERIALES DE PARTIDA

9.1.1.5.1 VECTOR DE EXPRESIÓN Y CÉLULA HUÉSPED

Deberá proporcionarse una descripción adecuada y detallada de la célula huésped, su fuente e historial, así como para el vector de expresión utilizado en la producción, fuente e historial inclusive. Esta descripción deberá incluir detalles del origen e identidad del gen

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 16 de 69

clonado, así como su construcción, elementos genéticos que contenga y estructura del vector de expresión. También es necesaria una explicación sobre la fuente y función de las partes constituyentes del vector, tales como el origen de la replicación, promotores y marcadores antibióticos, así como mapas de restricciones enzimáticas, señalando al menos aquellos utilizados en la secuencia.

Deberá describirse los métodos utilizados para amplificar la expresión de las secuencias y para introducir dichas secuencias en las células huésped, así como la lógica utilizada para la selección de las clonas celulares para la producción; el vector celular utilizado, sea este integrado o extracromosomal y el número de copias. La estabilidad genética de la combinación vector-huésped deberá también estar documentada.


Debe declararse la secuencia de nucleótidos del gen clonado insertado, incluyendo codones de optimización y de las regiones de control adyacentes al vector de expresión, también deberán delimitarse todas las secuencias expresadas relevantes.

9.1.1.5.2 SISTEMA DE BANCO CELULAR

Normalmente, los productos bioterapéuticos derivados del ADN_r se producen utilizando un sistema de banco de células que involucra un banco de células de trabajo (WCB) del fabricante derivado de un MCB. Se reconoce que no siempre se puede establecer una WCB en las primeras fases de desarrollo.

El tipo de sistema de banco de células utilizado, el tamaño de los bancos de células, el recipiente (viales, ampollas u otros recipientes apropiados) y el sistema de cierre utilizado, los métodos de preparación de los bancos de células, incluidos los crioprotectores y Los medios utilizados y las condiciones empleadas para la criopreservación o el almacenamiento a largo plazo deben documentarse y describirse en detalle.

Deberá proporcionarse evidencia de la estabilidad de las células almacenadas a determinadas condiciones, esto puede ser respaldado por un programa para el monitoreo de la estabilidad que estudie atributos a través del tiempo. La información disponible debería estar documentada claramente y el programa de estabilidad deberá ser descrito

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 17 de 69


adecuadamente en la solicitud de comercialización. Debe proporcionarse evidencia de la estabilidad de la expresión vector-huésped en el banco celular, ya sea bajo condiciones de almacenamiento, como de recuperación.

9.1.1.5.3 CONTROL DE LOS BANCOS CELULARES

La caracterización y análisis de los sustratos celulares eucarióticos o procarióticos almacenados es crítico para el control de calidad de productos derivados de ADNr. Los bancos celulares deberán analizarse para confirmar identidad, pureza e idoneidad del sustrato para su uso previsto en la fabricación. Los Bancos Celulares Maestros (MCB) deberán ser caracterizados en busca de marcadores fenotípicos y genotípicos relevantes, que deberán incluir la expresión de la proteína recombinante y/o la presencia de la secuencia de expresión. La extensión de la caracterización del sustrato celular incluirá en el tipo o nivel de las pruebas de rutina necesarias en las etapas posteriores de la fabricación.

Deberá demostrarse que la secuencia de ácidos nucleicos es idéntica a aquella determinada para la secuencia de expresión y deberá corresponder a aquella esperada para la secuencia proteica. Si se identificara alguna diferencia en las secuencias de ácidos nucleicos, deberán ser claramente delineadas, así como su estabilidad y capacidad para expresar el producto esperado, de manera consistente, debidamente demostrada.

Los sustratos celulares de origen animal son propensos a contaminarse y tienen la capacidad de propagar agentes extraños y adventicios, además, las células animales pueden contener agentes endógenos, que podrían plantear problemas de seguridad. Por tanto, analizar los sustratos en búsqueda de agentes endógenos y adventicios es crítico; debiendo desarrollarse estrategias adecuadas para detectarles, así como implementarse estrategias que reduzcan y/o mitiguen dichos riesgos, estos deberán incluir procesos para la remoción de dichos contaminantes, así como su inactivación física, enzimática o química, durante los procesos de producción de la molécula bioterapéutica. Adicionalmente, deberá realizarse pruebas de pureza e identidad a cada Banco Celular de Trabajo (WCB).

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 18 de 69

9.1.1.5.4 ESTABILIDAD GENÉTICA DEL SUSTRATO CELULAR

El límite de edad de las células *in vitro*, para la producción, debería definirse al momento del registro; debería basarse en datos derivados de las células de producción expandidas bajo condiciones de escala piloto o comercial, hasta el límite de edad propuesto o más allá. Las células de producción son obtenidas por expansión de las células del WCB.

La secuencia de nucleótidos del inserto, que codifica el principio activo, debería determinarse al menos una vez después de cada cultivo a gran escala, por cada MCB. La integridad molecular de los genes expresados y las características fenotípicas y genotípicas de la célula huésped después una fermentación a largo plazo debería establecerse y definirse al momento del registro.


9.1.1.5.5 MEDIO DE CULTIVO Y OTROS MATERIALES

Los materiales utilizados en la fabricación del principio activo (solventes, reactivos, enzimas...) debería enumerarse, indicando en qué etapa del proceso se ha utilizado; también debe proporcionarse información de la fuente y control de calidad de dichos materiales, así mismo, deberá someterse información que demuestra que los materiales cumplen con los estándares apropiados para su uso previsto.

Los medios de cultivo y otros componentes deberán cumplir con las Guías de la OMS sobre Encefalopatías Espongiformes Transmisibles, relacionadas a productos Biológicos y Farmacéuticos.

9.1.1.6 CONTROL DEL PROCESO DE FABRICACIÓN

Un adecuado diseño del proceso y conocimiento sobre su capacidad, son parte de las estrategias utilizadas para desarrollar un proceso de fabricación controlado y reproducible, que genere una sustancia farmacéutica y un producto formulado que cumpla con especificaciones de forma consistente. Los controles dentro del proceso deben realizarse tanto en los pasos críticos, como en otras etapas donde sus registros no sólo garanticen un desempeño adecuado

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 19 de 69

de la fabricación, sino que además demuestre una adecuada calidad en la producción de la sustancia farmacéutica y el producto terminado.

9.1.1.6.1 CULTIVO CELULAR

9.1.1.6.2 PRODUCCIÓN EN REPLICACIONES FINITAS

Los procedimientos y materiales utilizados para el crecimiento celular y la inducción del producto, deberán describirse detalladamente. Deberá establecerse límites para contaminación potencial, así como la sensibilidad de los métodos utilizados para detectar tal contaminación. En caso de contaminación, la naturaleza de esta debe ser identificada.


Deberá presentarse datos de la consistencia de las condiciones de la fermentación y crecimiento celular y del mantenimiento del producto obtenido. Deberá así mismo establecerse criterios para el rechazo de lotes cultivados. El número máximo de replicaciones o niveles de pasadas permitidas durante la producción, deberán especificarse, tomando en cuenta el límite de edad celular in vitro.

La consistencia de las características de la célula huésped/vector, deberá monitorearse al final de cada ciclo de producción, valiéndose de la información del número de copias de plásmidos o el grado de retención del vector de expresión dentro de la célula huésped.

9.1.1.6.3 PRODUCCIÓN POR CULTIVO CONTINUO

Tal como se recomendó arriba, todos los procedimientos y materiales utilizados para el cultivo celular y para la inducción del producto deberán describirse en detalle y validados. Adicionalmente, se deberá prestar particular atención a los procedimientos utilizados para los controles de producción. El monitoreo es un procedimiento necesario durante la vida del cultivo, aunque la frecuencia y el tipo de monitoreo variará dependiendo de la naturaleza del sistema de producción y el producto.

Deberá producirse evidencias que demuestren que las variaciones en la producción o en otros parámetros del cultivo se mantengan dentro de los límites establecidos. La aceptación de la cosecha para posterior procesamiento debería de estar claramente vinculado a la

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 20 de 69

calendarización del monitoreo utilizado y deberá establecerse la definición de lote de producto, concomitantemente, deberá establecerse los criterios para el rechazo de las cosechas o terminación de los cultivos; así mismo, deberá realizarse pruebas para determinar contaminación microbiana, como una estrategia apropiada para la cosecha. En caso de procesamiento continuo, múltiples cosechas de fermentaciones largas podrían llevar a un viraje de algunos de los atributos de calidad, promoviendo la aparición de “nuevas” variantes, que podrían impactar en la calidad, seguridad y eficacia del producto, por lo que deberá establecerse un periodo máximo de cultivo continuo, basado en la estabilidad del sistema y consistencia de la producción.

9.1.1.6.4 PURIFICACIÓN


Los métodos utilizados para la cosecha, extracción y purificación del producto y controles en procesos, incluyendo criterios de aceptación, deberán describirse en detalle y validarse. Debe prestarse especial atención a los procesos de remoción viral, ácidos nucleicos, proteínas de la célula huésped e impurezas, pues suponen un riesgo de inmunogenicidad.

La capacidad del proceso de purificación, para remover impurezas no deseadas o relacionadas al producto o al proceso, deberá investigarse a profundidad, así como la reproducibilidad de dicho proceso. Debe ponerse particular cuidado a la demostración de la remoción y/o inactivación de posibles contaminantes virales y de ADN residual.

9.1.1.6.5 ADN RESIDUAL DE LÍNEAS CELULARES CONTINUAS

Deberá demostrarse la capacidad del proceso de fabricación, para reducir la cantidad de ADN residual celular a niveles aceptables, para reducir el tamaño del ADN residual o de anular su actividad biológica por inactivación química.

Para el establecimiento de los límites para ADN celular residual, deberá considerarse las características propias de cada sustrato celular, su uso previsto y ruta de administración del producto, pero aún más importante, el efecto del proceso de fabricación sobre el tamaño, cantidad y actividad biológica de los fragmentos de ADN residual de la célula huésped.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 21 de 69

9.1.1.6.6 ACLARAMIENTO VIRAL

Para sustratos celulares de origen humano o animal, deberá demostrarse la capacidad de los procesos de remoción o inactivación viral, individuales o generales, a modo de asegurarla seguridad viral del principio activo. Estos procesos deberán someterse a procesos de validación, para evaluar que la capacidad de estos sea adecuada y mantenga al producto dentro de los márgenes seguros especificados.

Idealmente, el proceso general de manufactura debería garantizar la ausencia de agentes infecciosos en el producto; sin embargo, se recomienda la realización de pruebas de rutina sobre los procesos de fabricación, para asegurar la ausencia de contaminación con virus infecciosos.


Debería además instalarse un programa de evaluación continua de agentes adventicios durante la fermentación, el alcance, extensión y frecuencia de las pruebas del granel deberían establecerse de acuerdo a la naturaleza de las líneas celulares utilizadas, los resultados y la extensión del monitoreo viral realizado durante la calificación del MCB y WCB, el método de cultivo, los materiales de partida y los resultados de los estudios de aclaramiento viral.

9.1.1.6.7 CONTROL DE PRINCIPIO ACTIVO Y PRODUCTO FORMULADO

9.1.1.6.7.1 CARACTERIZACIÓN

Es esencia realizar una rigurosa caracterización de los productos bioterapéuticos, mediante métodos químicos, fisicoquímicos y biológicos; dicha caracterización se realiza normalmente durante las fases de desarrollo, para lograr determinar las características fisicoquímicas, actividad biológica, propiedades inmunoquímicas, pureza e impurezas y, en sí, confirmar la calidad del producto.

Deberá ponerse especial atención a procurar el uso de un amplio rango de técnicas analíticas que pueden utilizarse para determinar las distintas propiedades de la molécula. Así mismo, es necesario realizar una adecuada caracterización e identificación de las

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 22 de 69

modificaciones postraduccionales. La lógica de la selección de los métodos para la caracterización deberá justificarse adecuadamente, dada la importancia del proceso para identificar atributos de calidad altamente influyentes en la seguridad y eficacia del producto.

9.1.1.6.7.2 CONTROLES DE RUTINA

Algunas pruebas podrían realizarse únicamente al inicio y/o periódicamente para establecer o verificar la validez y aceptabilidad del producto y su proceso de manufactura. Otras pruebas podrían requerirse de forma rutinaria.

Deberá caracterizarse un número aceptable de lotes consecutivos para determinar la consistencia de los parámetros analíticos al momento del registro del producto, a menos que se justifique lo contrario. Toda diferencia entre lotes deberá registrarse, analizarse e investigarse.


La selección de pruebas deberá tomar en cuenta los atributos de calidad, de la molécula, la eficacia del proceso, los controles del proceso de fabricación, los materiales utilizados en los estudios clínicos y no clínicos. Las pruebas deberán incluir criterios tales como potencia, naturaleza y cantidad de sustancias relacionadas al producto, así como sus impurezas, tanto relacionadas al producto, como al proceso, así como la ausencia de contaminantes.

9.1.1.6.7.3 LLENADO Y CONTENEDORES

Los requisitos generales para el llenado y contenedores, se encuentra en las Buenas prácticas de manufactura para productos biológicos de la OMS.

Es necesario declarar la descripción completa del contenedor y sistema de cierre, tanto para el principio activo, como el granel formulado y el producto terminado.

La importancia de esto radica en la evidencia de que las proteínas formuladas podrían interactuar químicamente o físicamente con los excipientes de la formulación y/o el sistema de cierre del contenedor y podrían, por tanto, influir en la calidad, seguridad o propiedades farmacológicas del producto. Algunos productos han presentado formación de agregados

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 23 de 69

con los excipientes, los cuales podrían llevar a la formación de complejos potencialmente inmunogénicos.

Cuando un sistema de entrega se presenta como parte del producto terminado, es importante demostrar la funcionalidad de dicha combinación (reproducibilidad y precisión de la dosis entregada). Para contenedores multiusos, como cartuchos o viales, deberá presentarse realizarse estudios de estabilidad que evalúen el impacto del periodo en el que el producto se encuentre en uso.

9.1.1.6.7.4 REGISTROS, MUESTRAS RETENIDAS, ETIQUETADO, DISTRIBUCIÓN Y TRANSPORTE

Las condiciones de transporte deberán ser tales que aseguren que el producto se mantiene bajo condiciones adecuadas, de lo contrario este podría estropearse.


9.2 ESTABILIDAD, ALMACENAMIENTO Y FECHA DE EXPIRACIÓN

9.2.1 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Los productos en desarrollo clínico deberán analizarse para demostrar su estabilidad concomitantemente con los estudios clínicos. En el caso de las proteínas, la preservación de su actividad biológica es generalmente dependiente del mantenimiento de su conformación molecular, dichos productos son bastante sensibles a factores ambientales, tales como temperatura, factores oxidantes, exposición a la luz. Para asegurar el mantenimiento de la actividad y evitar la degradación, es necesario garantizar condiciones de almacenamiento adecuadas.

Deberá incluirse un protocolo detallado de la evaluación de la estabilidad, tanto para el principio activo, el producto a granel terminado y el producto terminado; dicho protocolo deberá incluir toda la información necesaria para demostrar la estabilidad del producto durante la vida útil propuesta.

Los parámetros determinantes de la estabilidad del producto deberán mantenerse dentro del rango de especificación durante toda la duración del estudio.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 24 de 69

La información que respalda el periodo de almacenamiento deberá basarse en los registros obtenidos del estudio bajo condiciones a largo plazo y en tiempo real, estas podrán ser respaldadas por resultados obtenidos de estudios bajo condiciones aceleradas o de estrés. En caso que la estabilidad del producto se ve influenciada por el almacenamiento de intermediarios, deberá considerarse realizar estudios de estabilidad acumulativos.


Los estudios de estabilidad deberán incluir los registros de al menos tres lotes representativos del proceso comercial. La periodicidad de los análisis depende de la vida útil propuesta, si esta es inferior a un año, deberá muestrearse cada mes, durante los primeros tres meses, y posteriormente a intervalos de tres meses; si la vida útil es superior a 1 año, deberá realizarse la toma de muestras cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo año y posteriormente, cada año. Al momento de someter la documentación para los registros, debería de anexarse por lo menos 6 meses de registros, en caso que el periodo de almacenamiento solicitado sea mayor a 6 meses, a menos que sea debidamente justificado. Para periodos inferiores a seis meses, la información mínima a recibirse deberá determinarse caso a caso.

9.2.2 REQUISITOS DEL PRODUCTO FORMULADO

Cuando sea posible, los lotes de producto formulado sometidos a estabilidad, deberán provenir de distintos lotes de principio activo. En caso que un mismo producto sea distribuido en diferentes presentaciones, el estudio puede realizarse utilizando sistema estadístico de “matrixing y bracketing”.

9.2.3 CAMBIOS EN EL PROCESO DE FABRICACIÓN

Los cambios en el proceso de fabricación de productos bioterapéuticos derivados de ADN_r, normalmente ocurren durante las fases de desarrollo, antes de la aprobación de estos; en todo caso, pueden presentarse cambios en determinados momentos durante el ciclo de vida del producto. Cuando se realizan cambios sustanciales al proceso de fabricación, será necesario realizar un ejercicio de comparabilidad. La extensión de dicho ejercicio dependerá del impacto potencial de los cambios en el producto.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 25 de 69

La demostración de la comparabilidad no necesariamente significa que los atributos de calidad permanezcan inalterados, sino que son altamente similares y no tendrán, por tanto, un impacto negativo en la seguridad y eficacia del producto. La razón de cada cambio deberá explicarse a detalle, junto con una evaluación de su potencial impacto en la calidad, seguridad y eficacia del producto.

9.2.4 PARTE B. EVALUACIÓN NO CLÍNICA

9.2.5 INTRODUCCIÓN


El objetivo principal de la evaluación no clínica es determinar si el nuevo producto posee la actividad farmacodinámica (FD) deseada y si tiene potencial de causar efectos inesperados e indeseables. Sin embargo, el enfoque clásico de FD es de relevancia limitada para productos bioterapéuticos basados en tecnologías de ADNr. Estas propiedades suponen un problema particular en relación a las pruebas no clínicas normalmente realizadas en animales; por tanto, es necesario un abordaje flexible para realizar la evaluación no clínica de esta clase de productos. Por ejemplo, algunas proteínas pueden ser altamente específicas a las especies, tanto así que ciertas proteínas humanas son significativamente más activas en humanos, que en otras especies; adicionalmente, las proteínas humanas suelen provocar respuesta inmunológica en especies animales, lo que podría en última instancia modificar su efecto biológico y termina resultando en toxicidad. Esta reacción de toxicidad poca relación tiene con el desenlace terapéutico en el huésped humano previsto.

Las pruebas de seguridad, sin embargo, siempre son necesarias, pero deberán realizarse con base a una evaluación caso a caso, valiéndose de una gama de técnicas farmacológicas, bioquímicas, inmunológicas, toxicológicas e histopatológicas.

9.2.6 OBJETIVOS DE LA EVALUACIÓN NO-CLÍNICA:

Definir los efectos farmacológicos y toxicológicos, durante el desarrollo clínico, no únicamente previa iniciación de estudios en humanos.

Los principales objetivos son:

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 26 de 69

- Identificar una dosis inicial segura y esquemas posteriores de escalada de dosis en humanos;
- Identificar los órganos diana potenciales para la toxicidad y para el estudio de si dicha toxicidad es reversible;
- Identificar parámetros de seguridad para el seguimiento clínico.

La evaluación no clínica debe considerar:


- selección de las especies animales farmacológica o toxicológicamente relevantes;
- la edad de los animales;
- el estado fisiológico de los animales (por ejemplo, si se utilizan animales sanos / enfermos, si se utilizan animales sin tratamiento previo);
- el peso de los animales;
- la forma de administración, incluida la dosis o cantidad relevante, la vía de administración y el régimen de tratamiento;
- estabilidad del material de prueba en las condiciones de uso;
- interpretación de resultados.

Tanto los estudios in vitro como in vivo pueden contribuir a esta caracterización.

Los bioterapéuticos derivados del ADNr que pertenecen estructural y farmacológicamente a una clase de productos para los que existe una amplia experiencia en la práctica clínica pueden necesitar pruebas de toxicidad menos extensas.

9.2.7 DESARROLLO DEL PRODUCTO Y CARACTERIZACIÓN

En general, el producto utilizado para los estudios de toxicología y farmacología, deberán ser representativos del producto propuesto para los estudios clínicos iniciales. Sin embargo, se debe tomar en cuenta que es común que, durante el tránsito de los programas de desarrollo, se

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 27 de 69

realicen cambios en los procesos de fabricación, orientados a mejorar la calidad y el rendimiento del producto. Deberá considerarse el impacto de tales cambios para la extrapolación de los hallazgos encontrados en modelos animales, a modelos humanos.

En caso de realizarse cambios significativos, deberá demostrarse la comparabilidad del producto, esta podrá evaluarse con base a una caracterización bioquímica y biológica; la lógica del enfoque tomado deberá proporcionarse.


9.2.8 BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO

Debe realizar estudios fundamentales (de toxicidad), de acuerdo con las buenas prácticas de laboratorio (BPL). Sin embargo, se reconoce que algunos estudios que emplean sistemas de prueba especializados, que a menudo son necesarios para productos bioterapéuticos derivados del ADNr, pueden no cumplir completamente con las BPL. Se deben identificar las áreas de incumplimiento y evaluar su importancia en relación con la evaluación no clínica general. En algunos casos, la falta de cumplimiento total de las BPL no significa necesariamente que los datos de estos estudios no se puedan utilizar para respaldar los ensayos clínicos y la autorización de comercialización. Sin embargo, debe proporcionarse una justificación que esté respaldada con datos, como la validación del método, para garantizar la calidad de los datos.

9.2.9 FARMACODINAMIA

9.2.9.1 FARMACODINAMIA PRIMARIA Y SECUNDARIA/ACTIVIDAD BIOLÓGICA

La actividad biológica puede evaluarse mediante el uso de ensayos in vitro para determinar qué efectos del producto pueden estar relacionados con la actividad clínica. El uso de líneas celulares y / o cultivos de células primarias puede ser útil para examinar los efectos directos sobre el fenotipo y la proliferación celular. Debido a la especificidad de especie de muchos productos bioterapéuticos derivados del ADNr, es importante seleccionar especies animales relevantes para las pruebas. Los primates no humanos (NHP) son a menudo las únicas especies farmacológica o toxicológicamente relevantes; sin embargo, otras especies también deben ser evaluadas para actividad biológica relevante. Pueden usarse líneas celulares in vitro derivadas de células de mamíferos para predecir aspectos específicos de la actividad in

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 28 de 69

vivo. Estos estudios pueden diseñarse para determinar, por ejemplo, la ocupación del receptor, la afinidad del receptor y / o los efectos farmacológicos, y para ayudar en la selección de una especie animal apropiada para estudios adicionales de farmacología y toxicología in vivo.


9.2.10 FARMACOLOGÍA DE SEGURIDAD

Según el objetivo o mecanismo de acción del producto, es importante investigar el potencial de actividad farmacológica indeseable en modelos animales apropiados. El objetivo de los estudios de farmacología de seguridad es revelar cualquier efecto funcional en los principales sistemas fisiológicos (por ejemplo, cardiovascular, respiratorio, sistema nervioso central). Estos índices funcionales pueden investigarse en estudios separados o incorporarse en el diseño de estudios de toxicidad y / o estudios clínicos. Las investigaciones pueden incluir el uso de órganos aislados u otros sistemas de prueba que no involucren animales intactos. Todos estos estudios pueden permitir una explicación basada en mecanismos de efectos / toxicidades en órganos específicos, que deben considerarse cuidadosamente con respecto a la aplicabilidad para uso humano y las indicaciones.

9.2.11 FARMACOCINÉTICA/TOXICOCINÉTICA

9.2.11.1 PRINCIPIOS GENERALES

Dadas las obvias diferencias entre los distintos modelos animales y los humanos, es de esperarse que se presenten, así mismo, diferencias en la farmacocinética de los productos bioterapéuticos en las especies animales, impactando por tanto la efectividad de los estudios en animales para predecir y evaluar la relación dosis-respuesta en estudios de toxicidad. Es necesario se proporcione la debida justificación de la selección de la especie animal utilizada en el estudio de FC/TC. Debe tomarse en cuenta que toda alteración en el perfil de FC debida a mecanismos de aclaramiento inmunomediados, pueden afectar los perfiles de cinética y la interpretación de los resultados de toxicidad.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 29 de 69

Los estudios de FC deberán, por tanto, utilizar preparados que sean representativos de aquellos previstos para las pruebas de toxicidad y uso clínico y deberán así mismo utilizar la misma ruta de administración, relevante para el estudio clínico anticipado.

Dado que los patrones de absorción pueden verse afectados por la formulación, podría ser necesario monitorear la exposición sistémica al producto, durante los estudios de toxicidad. Cierta información relacionada a la absorción y aclaramiento en modelos animales relevantes, podría encontrarse disponible previo a los estudios clínicos, que podrían ayudar a predecir márgenes de seguridad basados en exposición y dosis. Una adecuada comprensión del comportamiento del producto en la matriz biológica y su posible influencia en la unión a proteínas, es importante para entender el efecto en la FD.

9.2.11.2 ENSAYOS


El uso de uno o más métodos de ensayo debe abordarse caso por caso y debe proporcionarse la justificación científica. Por lo general, se considera suficiente un método validado.

9.2.11.3 DISTRIBUCIÓN

A diferencia de los fármacos químicos pequeños que se difunden fácilmente, los bioterapéuticos derivados del ADNr, debido a su peso molecular, por lo general no lo hacen fácilmente, pero, después de la aplicación intravenosa, inicialmente se limitan al sistema vascular. Sin embargo, con el tiempo pueden distribuirse al espacio extravascular como resultado de varios factores, incluido el flujo masivo y el transporte activo. Se debe tener cuidado al interpretar los estudios que utilizan trazadores radiactivos incorporados en aminoácidos específicos debido a la posibilidad de reciclar los aminoácidos en proteínas / péptidos no relacionados con el fármaco.

9.2.11.4 METABOLISMO

La consecuencia esperada del metabolismo de los productos bioterapéuticos derivados del ADNr es la degradación a pequeños péptidos y aminoácidos individuales. Por lo tanto, las vías

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 30 de 69

metabólicas se conocen en general. No son necesarios los estudios clásicos de biotransformación, como los que se realizan para los productos farmacéuticos.

9.2.12 ESTUDIOS DE TOXICIDAD

9.2.12.1 PRINCIPIOS GENERALES

9.2.12.1.1 NÚMERO/SEXO DE LOS ANIMALES


Por motivos éticos, es deseable la aplicación del concepto de las 3R, para minimizar el uso de animales en investigación, por tanto, deberá considerarse el uso de alternativas y métodos in vitro para realizar la evaluación de seguridad.

El número de animales utilizados tiene un impacto directo en la capacidad de detectar toxicidad. Una muestra muy pequeña podría conducir a no detectar eventos de toxicidad, sin importar su severidad. Las limitantes impuestas por el tamaño de muestra pueden compensarse, en parte, incrementando la frecuencia y duración del estudio.

9.2.12.1.2 ADMINISTRACIÓN/ SELECCIÓN DE DOSIS Y APLICACIÓN DE PRINCIPIOS DE FC/FD

La ruta y frecuencia de administración deberán ser lo más cercanas posibles a aquellas propuestas para uso clínico. Deberá tomarse en cuenta la farmacodinamia y biodisponibilidad del producto en las especies utilizadas, así como el volumen que podría ser administrado de forma humanamente segura a los animales de experimentación. El uso de vías de administración distintas a aquellas utilizadas en el estudio clínico podría ser aceptable, si la ruta de administración debe ser modificada debido a fenómenos de biodisponibilidad limitada, limitaciones debidas a la vía de administración o tamaño/fisiología de la especie animal utilizada.

La toxicidad de la mayoría de los bioterapéuticos derivados del ADN_r está relacionada con su mecanismo de acción dirigido; por lo tanto, dosis relativamente altas pueden provocar efectos adversos que son evidentes como farmacología exagerada. Para algunas clases de productos que muestran poca o ninguna toxicidad, puede que no sea posible definir una

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 31 de 69

dosis máxima específica. En estos casos, deberá presentar una justificación científica de la dosis.


Se debe proporcionar la selección de dosis y los múltiplos proyectados de la exposición humana. Para justificar la selección de una dosis alta, deben tenerse en cuenta los efectos farmacológicos / fisiológicos esperados y el uso clínico previsto. Cuando un producto tiene menor afinidad o potencia en las células de la especie seleccionada que en las células humanas, la prueba de dosis más altas puede ser importante. Los múltiplos de la dosis humana que se necesitan para determinar los márgenes de seguridad adecuados pueden variar con cada clase de bioterapéuticos derivados del ADN_r y sus indicaciones clínicas.

Debe proporcionarse una justificación para la selección de la dosis, teniendo en cuenta las características de la relación dosis-respuesta. Los enfoques FC-FD (por ejemplo, relaciones simples exposición-respuesta o enfoques más complejos de modelado y simulación) pueden ayudar en la selección de dosis altas identificando: (a) una dosis que proporcione el máximo efecto farmacológico pretendido en la especie animal seleccionada; y (b) una dosis que proporcione un múltiplo de exposición de aproximadamente 10 veces sobre la exposición máxima que se logrará en la clínica. La más alta de estas dos dosis debe elegirse para el grupo de dosis alta en los estudios de toxicidad no clínicos, a menos que exista una justificación para usar una dosis más baja (por ejemplo, la dosis máxima factible).

Cuando no se dispone de criterios de valoración de la EP in vivo / ex vivo, la selección de dosis alta puede basarse en los datos farmacocinéticos y en los datos farmacológicos o de unión in vitro disponibles.

9.2.12.1.3 DURACIÓN DEL ESTUDIO

En el caso de los productos de uso crónico, los estudios de toxicidad por dosis repetidas de 6 meses de duración en roedores o no roedores suelen considerarse suficientes siempre que la dosis alta se seleccione de acuerdo con los principios anteriores. En general, los estudios de mayor duración no han proporcionado información útil.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 32 de 69

9.2.12.1.4 EVALUACIÓN DE INMUNOGENICIDAD

Muchos bioterapéuticos derivados del ADNr destinados a uso humano son inmunogénicos en animales. Por lo tanto, las muestras de plasma de animales sometidos a estudios de toxicidad de dosis repetidas deben almacenarse a una temperatura adecuada y analizarse para detectar la presencia de anticuerpos antidrogas cuando se considere necesario para la interpretación del estudio.

9.2.12.1.5 ESTUDIOS DE TOXICIDAD A DOSIS ÚNICAS


En general, los estudios de toxicidad de dosis única deben realizarse solo en los casos en que se anticipe una toxicidad significativa y se necesite la información para seleccionar dosis para estudios de dosis repetidas. Los estudios de dosis única pueden generar datos útiles para describir la relación de la dosis con la toxicidad sistémica y / o local. Estos datos se pueden utilizar para seleccionar dosis para estudios de toxicidad por dosis repetidas.

9.2.12.1.6 ESTUDIOS DE TOXICIDAD A DOSIS REPETIDAS

La vía y el régimen de dosificación (p. Ej., Dosis diaria versus dosis intermitente) deben reflejar el uso clínico previsto o la exposición. Cuando sea posible, estos estudios deben incluir mediciones de TC, pero la interpretación debe considerar la formación de posibles anticuerpos antidrogas.

9.2.12.1.7 DURACIÓN DEL ESTUDIO

La duración de los estudios de dosis repetidas debe basarse en la duración prevista de la exposición clínica y la indicación de la enfermedad. La duración de la dosificación en animales generalmente ha sido de 1 a 3 meses para la mayoría de los bioterapéuticos derivados del ADNr. Para los productos bioterapéuticos derivados del ADNr destinados a un uso a corto plazo (p. Ej., <7 días) y para enfermedades agudas potencialmente mortales, los estudios de dosis repetidas de hasta 2 semanas de duración se han considerado adecuados para respaldar los estudios clínicos y la autorización de comercialización.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 33 de 69

9.2.12.1.8 PERIODO DE RECUPERACIÓN

Debe entenderse la recuperación de los efectos farmacológicos y toxicológicos con potencial impacto clínico adverso cuando ocurren con exposiciones clínicamente relevantes. Esta información puede obtenerse entendiendo que el efecto particular observado es generalmente reversible / irreversible, o incluyendo un período sin dosificación en al menos un estudio, al menos en un nivel de dosis, para ser justificado por el patrocinador. El propósito del período sin dosificación es examinar la reversibilidad de estos efectos y no evaluar la toxicidad retardada. La demostración de una recuperación completa no se considera esencial. No se requiere la adición de un período de recuperación con el único propósito de evaluar el potencial de inmunogenicidad.

9.2.12.1.9 ESTUDIOS DE GENOTOXICIDAD


El rango y el tipo de estudios de genotoxicidad que se realizan de forma rutinaria para los productos farmacéuticos no son aplicables a los bioterapéuticos derivados del ADN_r y, por lo tanto, no son necesarios. Además, la administración de grandes cantidades de péptidos / proteínas puede producir resultados incomprensibles. No se espera que estas sustancias interactúen directamente con el ADN u otro material cromosómico.

El uso de estudios estándar de genotoxicidad para evaluar el potencial genotóxico de los contaminantes del proceso generalmente no se considera apropiado. Sin embargo, si se realiza con este propósito, se debe proporcionar la justificación.

9.2.13 ESTUDIOS DE CARCINOGENICIDAD

9.2.13.1 PRINCIPIOS GENERALES

La carcinogenicidad es, en sentido estricto, una mayor probabilidad de desarrollo de nuevos tumores. Sin embargo, también debe considerarse la activación de la proliferación y progresión de células tumorales / tumores existentes.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 34 de 69

La necesidad de una evaluación específica del producto del potencial carcinogénico de los bioterapéuticos derivados del ADNr debe determinarse con respecto a la población clínica prevista y la duración del tratamiento.

El mecanismo de acción de algunos bioterapéuticos derivados del ADNr puede generar preocupación con respecto al potencial de carcinogenicidad (por ejemplo, inmunosupresores y factores de crecimiento). Si la revisión de todos los datos disponibles (ver arriba) respalda esta preocupación, los bioensayos en roedores no están justificados. En este caso, el peligro potencial se puede abordar mejor mediante el etiquetado del producto y las prácticas de gestión de riesgos.

Sin embargo, si el potencial de carcinogenicidad sigue sin estar claro después de una revisión de todos los datos disponibles, el patrocinador puede proponer estudios adicionales que podrían mitigar la preocupación basada en el mecanismo. En consecuencia, si el potencial de carcinogenicidad sigue sin estar claro después de la revisión ampliada de datos, esto también debe abordarse mediante el etiquetado del producto y las prácticas de gestión de riesgos.


En el caso de productos para los que no existe un conocimiento suficiente sobre las características específicas del producto y el modo de acción en relación con el potencial carcinogénico, podría ser apropiada una evaluación más extensa.

La selección de modelos animales para la evaluación del potencial de crecimiento tumoral debe tener en cuenta que los bioterapéuticos derivados del ADNr pueden tener efectos secundarios inespecíficos sobre el crecimiento tumoral que serían clínicamente irrelevantes.

9.2.14 DESEMPEÑO REPRODUCTIVO Y ESTUDIOS DE TOXICIDAD DEL DESARROLLO

9.2.14.1 PRINCIPIOS GENERALES

La necesidad de estudios de toxicidad reproductiva / del desarrollo depende del producto, la indicación clínica y la población de pacientes prevista. Por ejemplo, las inquietudes con respecto a la posible inmunotoxicidad del desarrollo, que puede aplicarse particularmente a

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 35 de 69

ciertos anticuerpos monoclonales con efectos inmunológicos prolongados, podrían abordarse en un diseño de estudio modificado para evaluar la función inmune del neonato.

9.2.14.2 PRODUCTOS CON EFECTOS ADVERSOS ESPERADOS / PROBABLES SOBRE LA FERTILIDAD / EL RESULTADO DEL EMBARAZO

Cuando los datos disponibles (p. Ej., Mecanismo de acción, datos fenotípicos de animales modificados genéticamente, efectos de clase) sugieran claramente que habrá un efecto adverso sobre la fertilidad o el resultado del embarazo, estos datos pueden proporcionar información adecuada para comunicar el riesgo para la reproducción y, según corresponda, circunstancias, es posible que no se justifiquen estudios no clínicos adicionales.

9.2.14.3 PRODUCTOS CON POTENCIAL POCO CLARO DE EFECTOS ADVERSOS SOBRE LA FERTILIDAD / EL RESULTADO DEL EMBARAZO

El diseño específico del estudio y el programa de dosificación se pueden modificar en función de la comprensión de la especificidad de la especie, la naturaleza del producto y su mecanismo de acción, la inmunogenicidad y / o el comportamiento farmacocinético y la exposición embrionofetal.


9.2.14.4 PRODUCTOS PARA LOS QUE NO SE ESPERAN EFECTOS ADVERSOS SOBRE LA FERTILIDAD / EL RESULTADO DEL EMBARAZO

Para los productos que están dirigidos a un objetivo extraño, como bacterias y virus, en general no se esperan estudios de toxicidad reproductiva.

9.2.14.5 FERTILIDAD

En el caso de productos en los que los ratones y las ratas son especies farmacológicamente relevantes, se puede realizar una evaluación de la fertilidad en una de estas especies de roedores.

Se reconoce que los estudios de apareamiento no son prácticos para los NHP. Sin embargo, cuando el NHP es la única especie relevante, el potencial de efectos sobre la fertilidad

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 36 de 69

masculina y femenina puede evaluarse mediante la evaluación del tracto reproductivo (peso de los órganos y evaluación histopatológica) en estudios de toxicidad a dosis repetidas de al menos 3 meses de duración utilizando NHP sexualmente maduros.

9.2.14.6 CALENDARIZACIÓN DE ESTUDIOS

Si se incluye a mujeres en edad fértil en ensayos clínicos antes de obtener información sobre los efectos sobre la EFD, es apropiado un manejo adecuado del riesgo clínico, como el uso de métodos anticonceptivos altamente efectivos. Para los productos bioterapéuticos derivados del ADNr que son farmacológicamente activos solo en los NHP, donde hay suficientes precauciones para prevenir el embarazo, se puede realizar un estudio EFD o ePPND durante la fase III y el informe se puede presentar en el momento de la solicitud de comercialización. Cuando un patrocinador no puede tomar suficientes precauciones para prevenir el embarazo en los ensayos clínicos, se debe presentar un informe completo de un estudio EFD o un informe intermedio de un estudio ePPND antes del inicio de la fase III. Cuando el producto es farmacológicamente activo solo en NHP y su mecanismo de acción genera serias preocupaciones sobre el desarrollo embriofetal, la etiqueta debe reflejar la preocupación sin justificar un estudio de toxicidad del desarrollo en NHP y se debe evitar la administración a mujeres en edad fértil.


9.2.15 ESTUDIOS DE TOLERANCIA LOCAL

Debe evaluarse la tolerancia local. Lo ideal sería probar la formulación destinada a la comercialización; sin embargo, en ciertos casos justificados, la prueba de formulaciones representativas puede ser aceptable.

9.2.16 OTROS ESTUDIOS DE TOXICIDAD

9.2.16.1 FORMACIÓN DE ANTICUERPOS

Las evaluaciones de inmunogenicidad en animales deben realizarse solo para ayudar en la interpretación de los resultados del estudio y para mejorar el diseño de estudios posteriores. Estos análisis en estudios con animales generalmente no son relevantes en términos de

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 37 de 69

predecir la inmunogenicidad potencial de proteínas humanas o humanizadas en humanos. Dado que la formación de anticuerpos contra las proteínas humanas en los estudios con animales no suele predecir la situación clínica, las preocupaciones sobre la formación de anticuerpos contra las hormonas endógenas (como en el caso de la eritropoyetina o la somatropina) deberán abordarse en un nivel de seguridad clínica.


La medición de anticuerpos antidrogas en estudios no clínicos debe evaluarse cuando hay: (a) evidencia de actividad de la EP alterada; (b) cambio inesperado en la exposición en ausencia de un marcador de EP; o (c) evidencia de reacciones inmunomediadas (enfermedad por complejos inmunes, vasculitis, anafilaxia, etc.).

Cuando se detectan anticuerpos antidrogas, se debe evaluar su impacto en la interpretación de los resultados del estudio. Se deben caracterizar las respuestas de los anticuerpos (por ejemplo, título, número de animales que responden, actividad neutralizante o no neutralizante), y su aparición debe correlacionarse con cualquier cambio farmacológico y / o toxicológico; Se debe considerar la incidencia y / o gravedad de los efectos adversos, la activación del complemento o la aparición de nuevos efectos tóxicos al interpretar los datos.

Se justifica la caracterización del potencial neutralizante cuando se detectan anticuerpos anti-fármaco y no existe un marcador de FD que demuestre una actividad sostenida en los estudios de toxicología in vivo. La actividad del anticuerpo neutralizante puede evaluarse indirectamente con un ensayo de bioactividad ex vivo o una combinación apropiada de formatos de ensayo para FC-FD, o directamente en un ensayo de anticuerpo neutralizante específico.

9.2.16.2 PRUEBAS DE ANAFILAXIA

La aparición de respuestas anafilácticas graves a los bioterapéuticos derivados del ADNr es poco común en los seres humanos. En este sentido, los resultados de las pruebas de anafilaxia en cobayas, que generalmente son positivos para productos proteicos, generalmente no son predictivos de reacciones en humanos y generalmente no se realizan.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 38 de 69

9.2.16.3 ESTUDIOS DE INMUNOTOXICIDAD

Cualquier bioterapéutico derivado de ADNr está destinado a estimular o suprimir el sistema inmunológico y, por lo tanto, puede afectar la inmunidad humoral, así como la mediada por células. Las reacciones inflamatorias en el lugar de la inyección pueden ser indicativas de una respuesta estimulante. Sin embargo, es importante reconocer que el simple trauma de la inyección y / o los efectos tóxicos específicos provocados por el vehículo de formulación pueden producir cambios tóxicos en el lugar de la inyección. La expresión de los antígenos de superficie en las células diana puede verse alterada, con implicaciones para el potencial autoinmune.


Los siguientes modos de acción pueden requerir una atención especial:

- Un modo de acción que involucra un objetivo que está conectado a múltiples vías de señalización.
- Una cascada biológica o liberación de citocinas, incluida una que conduce a la amplificación de un efecto que podría no estar suficientemente controlado por un mecanismo de retroalimentación fisiológica (síndrome de liberación de citocinas [SRC] e hipercitocinemia o "tormenta de citocinas").

Las pruebas para la predicción del potencial de un bioterapéutico derivado del ADNr con propiedades inmunomoduladoras para inducir un SRC podrían incluir, por ejemplo, análisis de sangre completa caso por caso, análisis basados en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y análisis de modelos celulares biomiméticos.

9.2.17 ESTUDIOS DE REACTIVIDAD CRUZADA DE TEJIDOS

Los estudios de reactividad cruzada de tejidos (TCR) son ensayos de unión a tejidos in vitro que emplean técnicas inmunohistoquímicas (IHC) que se llevan a cabo para caracterizar la unión de anticuerpos monoclonales y productos similares a anticuerpos relacionados con determinantes antigénicos en los tejidos.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 39 de 69


Un estudio de TCR con un panel de tejidos humanos es un componente recomendado del paquete de evaluación de seguridad que respalda la dosificación clínica inicial de estos productos.

Los estudios de TCR pueden proporcionar información útil para complementar el conocimiento de la distribución del objetivo y pueden proporcionar información sobre posibles enlaces inesperados. La unión al tejido no indica como tal actividad biológica in vivo. Además, la unión a áreas que no suelen ser accesibles al principio activo in vivo (es decir, citoplasma) generalmente no es terapéuticamente relevante.

Cuando hay una unión inesperada (es decir, reactividad cruzada) a tejidos humanos, una evaluación de TCR de tejidos seleccionados para las especies animales elegidas para los estudios de toxicidad no clínica puede proporcionar información complementaria sobre las posibles correlaciones o la falta de ellas, con la toxicidad preclínica.

9.2.17.1 IMPUREZAS

Pueden surgir problemas de seguridad como resultado de la presencia de impurezas o contaminantes. Existen riesgos potenciales asociados con los contaminantes de la célula huésped, ya sean derivados de bacterias, levaduras, insectos, plantas o células de mamíferos. La presencia de contaminantes celulares del huésped puede provocar reacciones alérgicas y otros efectos inmunopatológicos. Los efectos adversos asociados con los contaminantes de ácidos nucleicos son teóricos, pero incluyen una posible integración en el genoma del huésped. Para los productos derivados de células de insectos, plantas y mamíferos, o plantas y animales transgénicos, puede haber un riesgo adicional de infecciones virales. Sin embargo, es preferible confiar en los procesos de fabricación y control de calidad para tratar estos problemas (Parte A) en lugar de establecer un programa de pruebas preclínicas para su calificación.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 40 de 69

9.3 PARTE C. EVALUACIÓN CLÍNICA

9.3.1 BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS


Todos los ensayos clínicos deben realizarse según los principios descritos en las Directrices de la OMS para buenas prácticas clínicas (BPC) para ensayos de productos farmacéuticos.

9.3.2 FARMACOLOGÍA CLÍNICA (FASE I)

9.3.2.1 ESTUDIOS INICIALES DE SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

Los estudios iniciales de seguridad y tolerabilidad son los primeros estudios de medicamentos en humanos después de la finalización de estudios no clínicos esenciales. La seguridad de los participantes de los estudios clínicos es la consideración primordial cuando se procede a los primeros estudios inhumanos. Las decisiones sobre las estrategias para el desarrollo de un nuevo medicamento y los enfoques experimentales utilizados para recopilar información relevante para la seguridad de los primeros estudios en humanos deben tener una base científica y ser éticamente aceptables. Tales estudios deben ser monitoreados de cerca y generalmente se realizan con un pequeño número de sujetos que pueden ser voluntarios o pacientes sanos. Sin embargo, los productos que están diseñados para unirse a un objetivo o receptor presente solo en pacientes normalmente se estudian en la población objetivo prevista. Los protocolos del estudio deben definir reglas de interrupción para sujetos individuales, para cohortes y para el ensayo en sí. Los estudios iniciales de seguridad y tolerabilidad están diseñados para detectar reacciones adversas comunes, el rango de dosis tolerado y el efecto potencial del fármaco. El objetivo final de los estudios es obtener datos de seguridad y farmacocinéticos adecuados para permitir el diseño de estudios de fase II suficientemente válidos.

Los estudios iniciales de seguridad y tolerabilidad deben ser preferiblemente estudios aleatorizados, controlados con placebo, pero también pueden ser estudios de un solo brazo sin comparador; pueden variar desde estudios de dosis única hasta estudios que involucran dosis múltiples y que duran un período de tiempo prolongado. Las dosis de los medicamentos generalmente comienzan en niveles bajos y los participantes del estudio son

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 41 de 69


monitoreados con mucho cuidado a medida que se aumenta la dosis. En algunos entornos, y según el protocolo del estudio, los participantes individuales reciben solo una dosis.

Desde una perspectiva clínica, los bioterapéuticos derivados del ADNr presentan desafíos particulares en comparación con los fármacos de moléculas pequeñas de origen químico, y en los estudios iniciales de seguridad y tolerabilidad se deben abordar cuestiones especiales de seguridad, de la siguiente manera:

- Actualmente, los datos no clínicos no son completamente predictivos de la seguridad en humanos. En particular, dado que los bioterapéuticos derivados del ADNr generalmente contienen proteínas y polisacáridos que no son del huésped, los estudios no clínicos generalmente no predicen la inmunogenicidad (es decir, una especie de prueba puede no reaccionar a un bioterapéutico derivado del ADNr, lo que podría causar reacciones adversas graves en humanos, o una especie de prueba puede reaccionar cuando los humanos no lo hacen).
- Los datos de voluntarios sanos tampoco pueden predecir completamente la seguridad / eficacia en los pacientes, especialmente en el caso de anticuerpos monoclonales que exhiben un efecto mediado por la diana.

La predicción del potencial de reacciones adversas graves por el primer uso en humanos de un medicamento en investigación implica la identificación de factores de riesgo, que pueden estar relacionados con: (a) el modo de acción; (b) la naturaleza del objetivo; y / o (c) la relevancia de los modelos animales. Las sustancias biológicas de alto riesgo (p. Ej., TGN1412, un superagonista anti-CD28 que causó una tormenta aguda de citocinas en humanos que no se predijo a partir de estudios en animales) requieren medidas de seguridad extendidas, que pueden incluir la inclusión secuencial estricta de los participantes del ensayo con reglas claras de detención y cálculo cuidadoso de la primera dosis en el hombre.

La toxicidad de la mayoría de los bioterapéuticos derivados del ADNr está relacionada con su mecanismo de acción dirigido; por lo tanto, dosis relativamente altas pueden provocar efectos adversos que son evidentes como farmacología exagerada. Debe proporcionarse

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 42 de 69


una justificación para la selección de la dosis, teniendo en cuenta las características de la relación dosis-respuesta en estudios de FC / FD no humanos (in vitro y / o in vivo) en un modelo animal pertinente. Los enfoques FC-FD (por ejemplo, relaciones simples entre exposición y respuesta o enfoques más complejos de modelado y simulación) pueden ayudar en la selección de dosis altas. Cuando no se dispone de criterios de valoración de la EP in vivo / ex vivo, la selección de dosis alta puede basarse en los datos farmacocinéticos y en los datos farmacológicos y / o de unión in vitro disponibles.

9.3.2.2 FARMACOGENÓMICA

Los estudios farmacogenómicos realizados temprano durante el desarrollo del fármaco pueden proporcionar información útil para el diseño de ensayos sólidos de fase III, como la identificación de receptores, características genéticas o fenotípicas y respuesta al fármaco en poblaciones; el uso de biomarcadores para identificar la respuesta a la dosis en individuos; e identificación de pacientes con polimorfismos genéticos cuyas dosis de fármaco deben ajustarse para mejorar la seguridad y / o eficacia o para quienes no debe usarse un tratamiento en particular. Sin embargo, los efectos farmacogenómicos no se observan comúnmente con los bioterapéuticos derivados del ADNr. Se deben consultar los documentos de orientación más recientes sobre este tema de las agencias reguladoras apropiadas.

9.3.2.3 FARMACOCINÉTICA

El perfil farmacocinético es una parte esencial de la descripción básica de un medicamento y siempre debe investigarse. Se deben realizar estudios farmacocinéticos para el intervalo de dosis previsto y las vías de administración. En general, las FC (absorción, distribución y eliminación) de los bioterapéuticos derivados del ADNr deben caracterizarse durante las condiciones de dosis única y de estado estacionario en las poblaciones relevantes. Sin embargo, históricamente, la evaluación FC de péptidos o productos proteicos ha adolecido de limitaciones en la metodología de ensayo, lo que limita la utilidad de tales estudios. Los inmunoensayos y bioensayos se utilizan con mayor frecuencia para analizar proteínas

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 43 de 69


terapéuticas en matrices biológicas. Por lo tanto, se debe hacer especial hincapié en el método analítico seleccionado y su capacidad para detectar y seguir el curso temporal de la proteína (la molécula madre y / o productos de degradación y / o metabólicos) en una matriz biológica compleja que contiene muchas otras proteínas. El método debe optimizarse para lograr una especificidad, sensibilidad y un rango de cuantificación satisfactorios con exactitud y precisión adecuadas.

Debe justificarse la elección de la población de estudio, así como la elección de estudios de dosis única y / o dosis múltiples. Si parte de la información farmacocinética se recopila en voluntarios sanos, es necesario abordar la validez de la extrapolación de esa información a la población objetivo. Se debe desarrollar un plan prospectivo para definir el programa de dosificación sobre la base de los parámetros farmacocinéticos observados / calculados y se debe incluir en el protocolo del estudio farmacocinético. Debe tenerse en cuenta que los cambios en el proceso de fabricación pueden alterar los atributos de calidad, alterando así potencialmente los perfiles de FC de los bioterapéuticos derivados del ADNr. En tales casos, está indicada una comparación de los productos anteriores al cambio y posteriores al cambio y puede ser necesario repetir los estudios farmacocinéticos con el producto posterior al cambio.

9.3.2.4 ABSORCIÓN

La mayoría de los productos biológicos se administran por vía parenteral por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular. Se pueden considerar rutas alternativas propuestas para la administración de proteínas (por ejemplo, administración nasal y pulmonar) que evitan el entorno intersticial subcutáneo o intramuscular. La administración oral de proteínas para efectos sistémicos sigue siendo rara debido a la baja biodisponibilidad.

A menos que se utilice exclusivamente la vía intravenosa, se deben realizar estudios in vivo apropiados en pacientes o voluntarios sanos para describir las características de absorción de los productos bioterapéuticos derivados del ADNr, es decir, la velocidad y el grado de absorción. Los estudios de dosis única generalmente son suficientes para caracterizar la


 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 44 de 69

absorción y comparar diferentes vías de administración. Cabe señalar que la velocidad de absorción después de la administración intramuscular o subcutánea puede variar según el lugar y la profundidad de la inyección, y la concentración y el volumen de la solución inyectada, y también puede estar influenciada por factores específicos del paciente. Estos factores que influyen en los parámetros FC / FD deben identificarse, describirse y controlarse a través de metodologías establecidas en la medida de lo posible para permitir una mejor interpretación de los resultados observados.

Las terapias proteicas administradas por vía subcutánea exhiben un transporte limitado a los capilares sanguíneos y entran en la circulación sistémica indirectamente a través de los linfáticos. El paso a través del sistema linfático suele dar lugar a una eliminación presistémica y, en consecuencia, se obtiene una biodisponibilidad inferior al 100%. Además, las proteínas pequeñas pueden sufrir degradación proteolítica en los tejidos como mecanismo de primer paso. Dado que las proteasas pueden verse afectadas por estados de enfermedad y se informa que se regulan positivamente con la progresión de la enfermedad, se deben considerar las circunstancias específicas del paciente.

9.3.2.5 DISTRIBUCIÓN

Se deben realizar estudios de distribución de tejidos a menos que se justifique lo contrario. El volumen de distribución de un fármaco está determinado en gran medida por sus propiedades fisicoquímicas (por ejemplo, carga, lipofilia) y su dependencia de los procesos de transporte activo. Debido a que la mayoría de los bioterapéuticos derivados de ADNr son de gran tamaño, su volumen de distribución suele ser pequeño y está limitado al volumen del espacio extracelular debido a su movilidad limitada como resultado del paso deficiente a través de biomembranas. Sin embargo, la captación tisular mediada por receptores y la unión a proteínas intravasculares y extravasculares específicas del sitio y orientadas a la diana pueden aumentar sustancialmente el volumen de distribución de los bioterapéuticos derivados de ADNr.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 45 de 69


Se debe estudiar la capacidad de unión a proteínas plasmáticas (albúmina, glicoproteína ácida α) cuando se considere relevante.

Los cálculos de FC del volumen de distribución en estado estacionario pueden ser problemáticos para algunos bioterapéuticos derivados de ADNr. La determinación no compartimental utilizando la teoría estadística del momento asume procesos de disposición de primer orden con eliminación que ocurre desde el compartimiento central o que se equilibra rápidamente. Esta suposición básica, sin embargo, no se cumple para numerosos productos de péptidos y proteínas recombinantes, ya que la proteólisis en tejidos periféricos puede constituir una fracción sustancial del proceso de eliminación general para tales bioterapéuticos derivados de ADNr. Existe una correlación inversa entre el volumen de distribución en estado estacionario y los pesos moleculares, y también se observa una relación similar entre la permeabilidad y el peso molecular. A diferencia del caso de los fármacos químicos de moléculas pequeñas, la distribución a los tejidos (es decir, la captación celular) suele ser parte del proceso de eliminación y no del proceso de distribución como tal, contribuyendo así a los pequeños volúmenes de distribución. Por lo tanto, un pequeño volumen de distribución en estado estacionario no debe interpretarse necesariamente como un indicador de baja penetración tisular y se pueden alcanzar concentraciones adecuadas en un solo órgano diana debido a la captación mediada por receptores.

9.3.2.6 ELIMINACIÓN

Se debe identificar la principal vía de eliminación, incluidos los principales órganos de eliminación. Pueden usarse proteínas marcadas radiactivamente para este propósito. Sin embargo, para las proteínas terapéuticas, la principal vía de eliminación in vivo puede predecirse en gran medida por el tamaño molecular; en consecuencia, puede que no sean necesarios estudios específicos.

Los productos de degradación pueden tener diferentes perfiles farmacocinéticos en comparación con los bioterapéuticos derivados del ADNr originales. Sin embargo, en los casos en los que la medición de fragmentos de péptidos activos separados no es

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 46 de 69


técnicamente factible, se podrían determinar las FC del resto activo. El catabolismo de pequeñas proteínas y péptidos (peso molecular (PM) <50000 Da) parece ocurrir principalmente en los riñones. El hígado también puede desempeñar un papel importante en el metabolismo de péptidos y proteínas, mediado por enzimas específicas de sustancias tales como insulina, glucagón, factor de crecimiento epidérmico, anticuerpos y activadores del plasminógeno tisular. Si se produce la excreción biliar de péptidos y proteínas, generalmente resulta en la posterior degradación y metabolismo de estos compuestos en el tracto gastrointestinal.

El catabolismo de las proteínas suele producirse por proteólisis a través de las mismas vías catabólicas que para las proteínas endógenas o dietéticas. Las enzimas proteolíticas como las proteasas y las peptidasas están disponibles de forma ubicua en todo el cuerpo. Por tanto, las ubicaciones de metabolismo intensivo de péptidos y proteínas también incluyen sangre y diversos tejidos corporales.

Si la eliminación de la proteína depende en gran medida de la captación del receptor diana, las diferencias en la densidad del receptor entre voluntarios sanos y poblaciones diana, como la sobreexpresión de receptores en tumores o tejidos inflamados, pueden crear importantes diferencias farmacocinéticas en la vida media. Estas diferencias deben tenerse en cuenta al utilizar datos de voluntarios sanos para realizar predicciones sobre la población objetivo. Después de la administración subcutánea de proteínas con una eliminación relativamente rápida, la velocidad de absorción puede ser más lenta que la velocidad de eliminación, lo que conduce a una vida media aparente más prolongada (cinética flip-flop) y una exposición prolongada en comparación con la administración intravenosa. Como consecuencia, es posible que deba reducirse la frecuencia de administración.

9.3.2.7 SUBPOBLACIONES

El programa de desarrollo clínico debe incluir estudios para respaldar la aprobación en subpoblaciones como pacientes con disfunción orgánica. La necesidad de tales estudios depende de las características de eliminación del compuesto. Si no se realiza ningún estudio,

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 47 de 69

el solicitante debe justificarlo. Debe proporcionarse una comprensión de la influencia de factores intrínsecos, como la edad y el peso corporal. Dicha información puede surgir de estudios específicos en la población respectiva o de análisis farmacocinéticos poblacionales de datos de fase II / III.

9.3.2.8 INSUFICIENCIA RENAL


Para proteínas con PM inferior a 50 000 Da, la excreción renal es importante para la eliminación (aumentando en importancia con PM más bajos) y, en consecuencia, para la vida media de la proteína. Por tanto, para estos productos, se recomiendan estudios de FC en pacientes con insuficiencia renal. También es concebible que la insuficiencia renal en sí misma pueda afectar el funcionamiento de otros órganos y tejidos (por ejemplo, por regulación hacia arriba o hacia abajo de enzimas o receptores), influyendo así en las FC y / o FD del compuesto experimental. Esto debe tenerse en cuenta en la planificación del programa de farmacología clínica.

9.3.2.9 DETERIORO HEPÁTICO

La función hepática reducida puede disminuir la eliminación de una proteína para la cual la degradación hepática es una vía de eliminación importante. Cuando sea pertinente, se recomiendan estudios de FC en pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática.

9.3.2.10 ESTUDIOS DE INTERACCIÓN

Las proteínas terapéuticas pueden influir en la farmacocinética de los fármacos convencionales metabolizados por las enzimas del citocromo P450 (CYP) incluso si las proteínas no son metabolizadas por los CYP. Por lo tanto, es importante que también se realicen estudios de interacción farmacológica con proteínas terapéuticas, a menos que se proporcionen pruebas suficientes a partir de datos publicados o se proporcione una justificación científica suficiente sobre la base de la plausibilidad biológica. Además, dado que la eliminación de proteínas puede implicar pasos de capacidad limitada, como la unión al receptor, la inhibición o inducción de receptores puede tener un impacto en la farmacocinética.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 48 de 69


Sin embargo, actualmente hay una falta de conocimiento sobre las herramientas adecuadas para explorar tales interacciones.

9.3.2.11 DEPENDENCIA DE LA DOSIS Y DEPENDENCIA DEL TIEMPO

La relación dosis-concentración puede no ser proporcional, dependiendo del impacto relativo de las barreras de capacidad limitada en la distribución y eliminación del producto. La proporcionalidad de la dosis debe evaluarse en estudios de dosis única o dosis múltiple y deben discutirse las consecuencias clínicas. Pueden producirse cambios dependientes del tiempo en los parámetros farmacocinéticos durante el tratamiento con dosis múltiples (por ejemplo, debido a la regulación hacia arriba o hacia abajo de los receptores responsables de (parte de) la eliminación de los productos bioterapéuticos derivados del ADNr o debido a la formación de anticuerpos antifármaco / producto). Usando métodos apropiados, se pueden medir los receptores solubles antes y durante el tratamiento, diferenciando entre receptores libres y unidos. Se debe evaluar el efecto sobre las FC y discutir la relevancia clínica.

Se recomienda que las FC se determinen a varios niveles de dosis en varias ocasiones durante los estudios a largo plazo. Se podría considerar el análisis de farmacocinética poblacional de los datos de los ensayos a largo plazo.

Análisis de datos farmacocinéticos Como en el caso de los productos de moléculas pequeñas, la farmacocinética puede analizarse utilizando métodos compartimentados o no compartimentados. La elección del modelo FC utilizado para derivar los parámetros FC debe estar justificada. La media (o mediana) y los resultados individuales siempre deben incluirse en la presentación de la licencia. Se debe estimar la variabilidad entre sujetos y, si es posible, se deben identificar las fuentes importantes de la variabilidad (por ejemplo, factores demográficos como el peso y la edad). Las posibles fuentes adicionales de variabilidad entre sujetos específicas de las proteínas terapéuticas son la formación de anticuerpos, la variabilidad de la absorción (por ejemplo, diferencias en el sitio de inyección), los niveles variables de componentes de unión en sangre, la variabilidad en la carga diana (por ejemplo, la carga tumoral) y la variabilidad en tasa de degradación (por ejemplo, de des-PEGilación) o


 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 49 de 69

en patrón de degradación. En función de los resultados, se debe considerar la posología individualizada si es necesario desde las perspectivas de seguridad y / o eficacia. Para los productos destinados a la administración de dosis múltiples, la variabilidad dentro de un individuo también debe cuantificarse, ya que el conocimiento sobre la variabilidad entre ocasiones es especialmente valioso para los productos para los que se recomienda la titulación. Se recomienda el análisis de FC poblacional de los datos de fase II / III utilizando un enfoque de muestra dispersa para caracterizar las FC, la variabilidad de los parámetros FC y las posibles relaciones de covariables. Por tanto, los análisis de población pueden apoyar la individualización de las dosis.

9.3.2.12 FARMACODINAMIA

En muchos casos, los parámetros de la EP se investigan en el contexto de estudios combinados de FC / FD. Estos estudios pueden proporcionar información útil sobre la relación entre dosis / exposición y efecto, especialmente si se realizan a diferentes niveles de dosis. Los marcadores de EP deben seleccionarse de acuerdo con su relevancia clínica.

Los estudios en modelos animales relevantes, si están disponibles, proporcionan información importante sobre las propiedades de DP de un medicamento biológico y pueden orientar los estudios de DP en humanos. Si no se dispone de un modelo animal, se debe elegir una población humana adecuada. En cualquier caso, los efectos de la EP relevantes siempre deben confirmarse en seres humanos, ya sea en pacientes con la enfermedad a la que está dirigido el medicamento biológico o en voluntarios sanos cuando el mecanismo de acción / receptor (es) es el mismo que en los pacientes. Los estudios de EP en humanos se llevan a cabo generalmente durante los estudios de fase I o fase II. Los estudios de fase II también pueden denominarse estudios clínicos de prueba de concepto y son importantes para el desarrollo posterior del producto, ya que ayudan a determinar la dosis que se utilizará en ensayos confirmatorios adicionales y brindan cierto nivel de confianza en que el producto bioterapéutico es farmacológicamente activo y puede hacer lo que está destinado a hacer.


 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 50 de 69

9.3.2.13 RELACIÓN FARMACOCINÉTICA / FARMACODINÁMICA

La relación entre la concentración del fármaco y la respuesta a la EP (relación FC / FD) debe evaluarse como parte del desarrollo de un fármaco. Si es posible, se deben medir los marcadores de eficacia y seguridad, preferiblemente en el mismo estudio. Cabe señalar que la FC y la FD de un medicamento biológico pueden no estar necesariamente correlacionados total y completamente (por ejemplo, efecto techo debido a la saturación de los receptores diana) y ambos pueden verse alterados por modificaciones en la molécula, unión a componentes sanguíneos o formación de anticuerpos anti-fármaco / producto. Los primeros datos preclínicos y clínicos pueden evaluarse utilizando modelos apropiados para una comprensión mecanicista de la enfermedad y la relación FC / FD. Se pueden desarrollar modelos FC / FD para tener en cuenta el tiempo de retraso entre las concentraciones plasmáticas y el efecto medido. Los modelos también pueden necesitar tener en cuenta la presencia o ausencia de la diana terapéutica (por ejemplo, presencia de antígeno en el caso de anticuerpos monoclonales anticancerosos). Los modelos FC / FD pueden permitir la extrapolación de los voluntarios a la población objetivo si se han hecho suposiciones adecuadas (por ejemplo, con respecto a la influencia de factores relacionados con la enfermedad). Estos modelos pueden proporcionar orientación para la selección de dosis y son útiles al interpretar cambios en las FC en subpoblaciones importantes o al evaluar la comparabilidad en el contexto de un cambio en el proceso de fabricación. Se alientan los esfuerzos para explorar los biomarcadores relevantes y su vínculo (subrogación) con los criterios de valoración de la seguridad y la eficacia.

9.3.2.14 MODIFICACIONES DE LOS PERFILES FARMACOCINÉTICOS Y FARMACODINÁMICOS DE PROTEÍNAS TERAPÉUTICAS.

Muchos fármacos proteínicos muestran una eficacia terapéutica subóptima debido a su escasa estabilidad molecular inherente, su baja biodisponibilidad sistémica y, como consecuencia de su susceptibilidad innata a diversos mecanismos de depuración, su corta vida circulatoria. Por lo tanto, a menudo se emplean concentraciones de proteína más altas y frecuencias de dosificación más altas para lograr respuestas terapéuticas favorables. Los

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 51 de 69

enfoques para mejorar estos factores y, por tanto, la eficacia in vivo, incluyen mutaciones dirigidas, la generación de proteínas de fusión y conjugados, ingeniería de glicosilación y PEGilación.


La glicosilación puede influir en una variedad de procesos fisiológicos tanto a nivel celular (p. Ej., Direccionamiento intracelular) como a nivel de proteínas (p. Ej., Unión proteína-proteína, estabilidad molecular de la proteína, persistencia del plasma durante la vida). Dado que el patrón de glicosilación de un medicamento biológico puede verse influenciado incluso por cambios sutiles en el proceso de fabricación, es necesario considerar los efectos potenciales sobre los perfiles de FC y FD al evaluar la comparabilidad del producto antes y después del cambio en el contexto de un cambio en el proceso de manufactura. La PEGilación aumenta el tamaño de una proteína, lo que prolonga su vida media al reducir el aclaramiento renal. La PEGilación también puede proporcionar solubilidad en agua a fármacos y proteínas hidrófobos.

9.3.3 EFICACIA

9.3.3.1 FASE II

Los estudios de fase II proporcionan la primera prueba de eficacia en pacientes con la enfermedad a la que se dirigen los bioterapéuticos derivados del ADNr. Los estudios tienen como objetivo determinar la dosis correcta, identificar los efectos secundarios comunes a corto plazo y determinar el mejor régimen que se utilizará en los ensayos clínicos fundamentales.

Convencionalmente, el primer paso (frecuentemente llamado fase IIa) se centra en una prueba de concepto inicial. Este paso tiene como objetivo demostrar que los bioterapéuticos derivados del ADNr interactúan correctamente con su diana molecular y, a su vez, altera la enfermedad o sus síntomas. Los ensayos posteriores (con frecuencia denominados ensayos de fase IIb) son más grandes y pueden utilizar placebo y / o agentes comparadores activos y un rango de dosificación más amplio para obtener una prueba de concepto mucho más sólida y orientación adicional sobre la selección de la dosis.


 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 52 de 69

Como prueba de concepto inicial, se pueden utilizar ensayos de un solo grupo con sus resultados interpretados en relación con los sujetos de control históricos. Sin embargo, este diseño podría introducir sesgos, ya que, por ejemplo, los participantes del estudio actual pueden ser diferentes de los sujetos de control históricos en formas que afectan el resultado de interés o porque los cambios en la atención de apoyo pueden limitar la validez de las conclusiones. Por lo tanto, generalmente se prefieren los ensayos comparativos aleatorizados de fase II.

Los ensayos de fase II generalmente exploran una variedad de posibles puntos finales (por ejemplo, puntos finales del tiempo hasta el evento, cambio en un punto final continuo del tamaño del tumor) y brindan oportunidades para el descubrimiento de biomarcadores. Se puede utilizar una variedad de diseños de estudio, incluido el diseño de grupos paralelos aleatorios, el diseño de discontinuación aleatorio, los diseños de una y dos etapas, el diseño de inicio retardado y los diseños adaptativos (bayesianos). En todos los casos, deben existir reglas de decisión claras.

Se han descrito diseños de estudios estándar para evaluar la dosis-respuesta, como los estudios aleatorios de dosis-respuesta en paralelo. Sin embargo, los enfoques para seleccionar la dosis óptima pueden diferir para los bioterapéuticos derivados del ADNr en comparación con las moléculas químicas pequeñas. Por ejemplo, los agentes biológicos desarrollados en oncología suelen ser citostáticos y sus actividades máximas pueden ocurrir a dosis inferiores a sus dosis máximas toleradas.

La terapia combinada es una modalidad de tratamiento importante en muchos entornos de enfermedades como el cáncer. Una mayor comprensión de los procesos fisiopatológicos que subyacen a las enfermedades complejas ha proporcionado un impulso adicional a los enfoques terapéuticos que utilizan combinaciones de (nuevos) productos dirigidos a múltiples dianas terapéuticas para mejorar la respuesta al tratamiento, minimizar el desarrollo de resistencias o mejorar la tolerabilidad. Esto requiere el uso de diseños flexibles y nuevos enfoques de modelado para el diseño de ensayos clínicos.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 53 de 69


Como se observó para los fármacos químicos de molécula pequeña, los bioterapéuticos derivados del ADNr pueden afectar la actividad eléctrica cardíaca directa o indirectamente. La cantidad y el tipo de datos del electrocardiograma que se consideren apropiados deben individualizarse de acuerdo con el tipo de producto y los hallazgos no clínicos con respecto a su potencial cardiotoxico. Se debe considerar un estudio exhaustivo de QT / QTc (TQT), o un estudio que incorpore muchos de los componentes clave de un estudio de TQT (62). Sin embargo, esto puede no ser necesario si los datos del electrocardiograma se recopilan en al menos un subconjunto de pacientes durante el desarrollo clínico y son revisados por los respectivos expertos, preferiblemente de forma ciega.

9.3.3.2 FASE CONFIRMATORIA III

Los ensayos clínicos de fase III están diseñados para evaluar el beneficio de los productos bioterapéuticos derivados del ADNr en una población de pacientes con la enfermedad cuidadosamente seleccionada.

Estos ensayos se llevan a cabo para confirmar la eficacia a la (s) dosis (s) y régimen (s) de dosificación elegidos, para evaluar más a fondo la seguridad y controlar los efectos secundarios y, a veces, para comparar el producto candidato con los tratamientos comúnmente utilizados. Los ensayos clínicos confirmatorios de fase III deben tener el tamaño y la potencia adecuados para alcanzar los objetivos principales.


Los ensayos confirmatorios deben ser ensayos prospectivos aleatorizados que comparen el agente de prueba con placebo (además de la mejor atención de apoyo) o un comparador activo, generalmente el mejor estándar actual basado en evidencia disponible. Si no hay tal comparador disponible (por ejemplo, en pacientes que han fallado en varias líneas de terapias), el comparador puede ser la mejor opción del investigador. Idealmente, los ensayos deberían ser a doble ciego, donde ni el paciente ni el investigador conocen la naturaleza del producto recibido por el paciente. El cegamiento o el enmascaramiento tienen como objetivo limitar la aparición de sesgos conscientes o inconscientes en la realización e interpretación de un ensayo clínico.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 54 de 69

El diseño de los ensayos depende de la hipótesis que se va a probar: superioridad al placebo o al comparador activo, o equivalencia o no inferioridad al comparador activo.

La elección de los criterios de valoración depende de la indicación terapéutica; Debe haber pruebas suficientes de que el criterio de valoración principal puede proporcionar una medida válida y fiable del beneficio del tratamiento clínicamente relevante e importante en la población de pacientes destinataria. Si no se puede seleccionar una sola variable primaria, también se puede usar un punto final compuesto que integre o combine múltiples mediciones en una sola variable, utilizando un algoritmo predefinido. Dichos criterios de valoración validados se utilizan habitualmente en enfermedades inflamatorias (por ejemplo, ACR20 en la artritis reumatoide, ASAS20 en la espondilitis anquilosante, CDAI en la enfermedad de Crohn, PASI en la psoriasis) o en oncología (progresión de la enfermedad, supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global). Los resultados informados por los pacientes y las escalas de calidad de vida también son criterios de valoración importantes y es posible que ya estén incluidos en algunos de estos criterios de valoración compuestos.

Cuando la evaluación directa del beneficio clínico para el paciente no es práctica, se puede considerar un criterio de valoración alternativo. La fuerza de la evidencia de la gestación subrogada depende de: (a) la plausibilidad biológica de la relación; b) la demostración del valor pronóstico del sustituto para el resultado clínico en estudios epidemiológicos; y (c) evidencia de ensayos clínicos de que los efectos del tratamiento sobre el sustituto corresponden a efectos sobre el resultado clínico. La mayoría de los criterios de valoración sustitutos no se validan formalmente, pero dichos criterios de valoración se pueden utilizar si es razonablemente probable que predigan el beneficio clínico deseado (p. Ej., El efecto sobre el tamaño del tumor, evaluado por imágenes, en pacientes refractarios a los tratamientos disponibles). En algunos casos, particularmente en el caso de enfermedades raras, un biomarcador podría considerarse aceptable como el criterio de valoración principal del estudio sobre la base de la plausibilidad biológica y el mecanismo de acción del producto.


 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 55 de 69

Las decisiones específicas sobre el tamaño del grupo de estudio dependerán de factores como la magnitud del efecto de interés, las características de la población de estudio y el diseño del estudio.

Preferiblemente, se deben realizar dos ensayos de confirmación para demostrar que los resultados se pueden replicar. Sin embargo, un estudio controlado con resultados estadísticamente convincentes y clínicamente relevantes puede ser suficiente, especialmente con respecto a afecciones potencialmente mortales o trastornos raros. Si el medicamento biológico muestra una eficacia prometedora para una afección grave o potencialmente mortal en la que no existe otra opción de tratamiento, es posible que se obtenga una licencia basada en una cantidad limitada de datos con datos de eficacia confirmatorios adicionales que se proporcionen después de la comercialización. Debido a que la mayoría de las enfermedades raras tienen un patrón genético más homogéneo que las enfermedades comunes y debido a que a menudo se caracterizan por defectos genéticos o epigenéticos similares o idénticos, se podría esperar que los pacientes con estas enfermedades tuvieran una respuesta terapéutica más uniforme. Esto debería reducir el tamaño de los estudios de fase III necesarios para demostrar la eficacia. El uso de controles históricos (o posiblemente ningún control) también puede estar justificado si la enfermedad rara tiene un curso definido en ausencia de un tratamiento que permita comparaciones con los resultados de los productos bioterapéuticos derivados del ADNr en investigación.

9.3.3.3 BIOMARCADORES PARA LA SELECCIÓN DE PACIENTES

Los biomarcadores tienen el potencial de mejorar el perfil de riesgo-beneficio de los bioterapéuticos derivados del ADNr al permitir la selección de pacientes que tienen más probabilidades de responder, especialmente con moléculas que se dirigen a marcadores séricos o celulares. En tal caso, el tratamiento puede beneficiar solo a un subconjunto de pacientes definidos por el biomarcador (por ejemplo, aquellos con tumores que sobreexpresan HER-2 o negativos para mutaciones de KRAS). El proceso de evaluación de biomarcadores debe constar de los siguientes tres pasos: (a) validación analítica; (b) calificación (es decir, evaluación de la evidencia disponible sobre las asociaciones entre el biomarcador y los estados de la

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 56 de 69


enfermedad, incluidos los datos que muestran los efectos de las intervenciones tanto en el biomarcador como en los resultados clínicos); y (c) utilización (es decir, análisis contextual basado en el uso específico propuesto y la aplicabilidad de la evidencia disponible para este uso). En principio, la calificación de biomarcadores debe ocurrir antes de su uso como criterio de inclusión y exclusión para la selección de pacientes en ensayos confirmatorios de fase III. Sin embargo, estos ensayos también se pueden utilizar para calificar o identificar otros biomarcadores (nuevos).

9.3.3.4 CAMBIOS DE FABRICACIÓN Y FORMULACIÓN

Si bien se pueden esperar cambios en la fabricación y la formulación durante el desarrollo del producto, los ensayos de fase III deben realizarse con los productos bioterapéuticos derivados del ADN_r de prueba fabricados de acuerdo con el proceso de fabricación final (comercial). Si este no es el caso, es necesario un ejercicio de comparabilidad entre los productos clínicos y comerciales para garantizar que el cambio no tenga un impacto adverso en el rendimiento clínico del producto. Este ejercicio de comparabilidad normalmente debería seguir un enfoque gradual, comenzando con una comparación de los atributos de calidad de la sustancia activa y los intermedios relevantes. Un ejercicio de comparabilidad no debe limitarse a las pruebas de liberación, sino que debe incluir una caracterización más extensa, utilizando una gama de métodos analíticos adecuados según corresponda al producto y los cambios de proceso en cuestión. Si se detectan diferencias que puedan tener un impacto en las propiedades clínicas del producto, generalmente se necesitarán estudios puente clínicos y / o no clínicos, como estudios de FC / FD y posiblemente estudios de inmunogenicidad.

9.3.3.5 POBLACIONES ESPECIALES

Como en cualquier programa de desarrollo clínico, se esperaría realizar estudios en poblaciones especiales cuando sea relevante para las indicaciones (por ejemplo, en pacientes de edad avanzada y en pacientes pediátricos). La población anciana se define arbitrariamente como aquellos pacientes de 65 años o más. Sin embargo, los pacientes de 75 años o más también deben considerarse en la medida de lo posible. Las categorías de edad recomendadas para la

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 57 de 69


población pediátrica incluyen recién nacidos prematuros y a término, desde bebés hasta niños pequeños, niños y adolescentes.

Algunos bioterapéuticos derivados del ADNr que pueden ser de particular importancia para los pacientes de edad avanzada son los desarrollados para el cáncer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad coronaria y la diabetes mellitus. Es importante determinar si el perfil farmacocinético de un bioterapéutico derivado de ADNr es diferente en sujetos de edad avanzada en comparación con sujetos más jóvenes, ya que la alteración de la función orgánica, como la función renal o hepática, es más frecuente en una población de edad avanzada. La subpoblación de ancianos también debe estar suficientemente representada en los ensayos clínicos para permitir la comparación de los efectos del tratamiento, la respuesta a la dosis y la seguridad entre pacientes mayores y más jóvenes. Cuando la enfermedad a tratar se asocia característicamente con el envejecimiento, se espera que los pacientes de edad avanzada constituyan la mayor parte de la base de datos clínica.

El alcance de los estudios necesarios en niños depende de la posibilidad de extrapolación de adultos y niños de otros grupos de edad. Algunos bioterapéuticos derivados del ADNr pueden usarse en niños desde las primeras etapas del desarrollo de fármacos, especialmente aquellos que se dirigen a enfermedades genéticas donde las manifestaciones ocurren temprano en la vida. La evaluación debe realizarse en el grupo de edad apropiado y generalmente se recomienda comenzar con niños mayores antes de extender el ensayo a niños más pequeños y luego a bebés. Cuando esté justificado, la extrapolación de los datos de eficacia de pacientes adultos a pacientes pediátricos puede basarse en datos de FC y / o DP (por ejemplo, cuando se puede esperar un efecto similar con una exposición similar). Sin embargo, los datos de seguridad generalmente no se pueden extrapolar y deben generarse en niños.

9.3.3.6 POST-COMERCIALIZACIÓN: FASE IV

Es posible que se requieran ensayos de fase IV para evaluar más a fondo un bioterapéutico derivado del ADNr aprobado y para obtener más información sobre la seguridad o la eficacia, o

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 58 de 69

ambas, especialmente si el bioterapéutico ha sido aprobado sobre la base de un criterio de valoración sustituto.


10. CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

10.1 CONSIDERACIONES GENERALES

La aplicación de principios estadísticos sólidos al diseño, la realización, el análisis y la interpretación de los ensayos clínicos debe considerarse un componente importante e integral del desarrollo general de un bioterapéutico derivado del ADNr. El éxito de un ensayo depende de la idoneidad del diseño del estudio, la realización del ensayo y el análisis de los resultados del ensayo. Los principios estadísticos son relevantes para los tres aspectos del ensayo clínico. En general, los detalles sobre estos aspectos deben especificarse en el protocolo del ensayo, que debe redactarse y completarse antes del inicio del ensayo. Cualquier enmienda posterior al protocolo debe estar claramente justificada, debe documentarse en una enmienda formal al protocolo y debe incluir las consecuencias estadísticas de los cambios propuestos.

La integridad científica del ensayo y la credibilidad de los datos del ensayo dependen sustancialmente del diseño del ensayo. El protocolo del estudio debe incluir una descripción clara del diseño específico seleccionado para un ensayo en particular. También deben incluirse detalles adicionales sobre el criterio de valoración principal, que está directamente relacionado con el objetivo principal del ensayo. Si se definen varios puntos finales primarios, los criterios para lograr el éxito del estudio deben establecerse claramente con el fin de evitar problemas potenciales con la interpretación de los resultados del ensayo. El protocolo también debe definir claramente los puntos finales secundarios, y debe indicarse su papel en la interpretación de los resultados del ensayo. También se deben proporcionar detalles sobre las medidas que se han implementado para evitar o minimizar el sesgo en el ensayo (p. Ej., Asignación al azar y cegamiento).

Con respecto al tipo de hipótesis que se probará en un ensayo específico, debe quedar claro en el protocolo si el ensayo está diseñado para mostrar superioridad, no inferioridad o equivalencia. Los aspectos estadísticos involucrados en el diseño, realización, análisis e interpretación de los ensayos de equivalencia y no inferioridad son complejos y sutiles, y requieren que todos los aspectos de estos

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 59 de 69

ensayos se evalúen cuidadosamente. El tamaño y la potencia de la muestra son importantes para el éxito de un ensayo clínico y se deben considerar cuidadosamente en la etapa de diseño del ensayo. Al determinar el tamaño de la muestra, debe tenerse en cuenta la hipótesis específica que se está probando.


Es importante asegurarse de que el protocolo proporcionará datos de buena calidad que permitan una evaluación adecuada de la eficacia (y seguridad) del producto en desarrollo. Además, si se planifican análisis intermedios formales, los detalles que rigen dichos análisis deben especificarse previamente en el protocolo.

En una era en la que se reconoce que se necesitan mejoras en el proceso de desarrollo de fármacos para aumentar la probabilidad de éxito de los ensayos, reducir los costos y aumentar la eficiencia con la que se comercializan medicamentos eficaces y seguros, los diseños de ensayos clínicos adaptativos se consideran cada vez más. como una herramienta a través de la cual se pueden lograr estas mejoras. El diseño adaptativo se refiere a un diseño de estudio clínico que utiliza la acumulación de datos como base para modificar aspectos del estudio a medida que continúa, sin socavar la validez e integridad del ensayo. Un problema estadístico clave para los diseños adaptativos es la preservación de la tasa de error de Tipo I. Los métodos utilizados para controlar correctamente la tasa de error de Tipo I deben describirse en el protocolo del estudio, con detalles adicionales proporcionados en el Plan de análisis estadístico (SAP).

Los detalles sobre la metodología estadística que se aplicará al ensayo clínico deben proporcionarse en el protocolo, y los detalles más técnicos se deben capturar en el SAP. El SAP debe estar preparado y finalizado antes de desenmascarar el estudio clínico. Cualquier enmienda al SAP también debe finalizar antes de desenmascarar.

10.2 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS PARA BIOTERAPÉUTICOS DERIVADOS DEL ADNr

Dado que los bioterapéuticos derivados del ADNr a menudo están indicados para tratar enfermedades graves y / o potencialmente mortales y enfermedades crónicas, los ensayos de bioterapéuticos derivados del ADNr presentan desafíos estadísticos únicos.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 60 de 69

10.3 ENSAYOS EN POBLACIONES PEQUEÑAS Y ESTUDIOS DE UN SOLO BRAZO


Algunos bioterapéuticos derivados del ADNr están destinados al tratamiento de enfermedades raras para las que la población objetivo es muy pequeña. En consecuencia, los ensayos que se consideran confirmatorios para las indicaciones de enfermedades raras a menudo se basan en un número limitado de sujetos. Si bien estos estudios aún deben diseñarse con el rigor de los ensayos tradicionales, y deben realizarse con alta calidad para proporcionar datos confiables y válidos para evaluar la eficacia y seguridad, se necesita cierta flexibilidad con respecto a los métodos estadísticos que se utilizarán en estos ensayos. En ocasiones, se pueden justificar los estudios de un solo brazo con comparaciones con un control externo.

10.4 CRITERIOS DE VALORACIÓN BASADOS EN TUMORES EN ENSAYOS ONCOLÓGICOS Y CRITERIOS DE VALORACIÓN COMPUESTOS

En los ensayos oncológicos confirmatorios de productos bioterapéuticos derivados del ADNr, no es infrecuente el uso de criterios de valoración basados en tumores, como la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia libre de progresión, como criterio de valoración principal. El uso de un criterio de valoración basado en el tumor como criterio de valoración principal crea varios desafíos estadísticos, y se han debatido las consideraciones para la recopilación y el análisis de dichos criterios de valoración. Los ensayos clínicos pueden implicar el uso de un criterio de valoración principal compuesto que surge de la combinación de múltiples medidas o resultados clínicos (por ejemplo, eventos cardíacos adversos mayores (MACE), que es el criterio de valoración combinado más utilizado en los estudios cardiovasculares). Para un criterio de valoración compuesto de este tipo, es importante que los componentes individuales se analicen por separado (normalmente como criterios de valoración secundarios) para garantizar que el efecto del tratamiento se muestre en todos los componentes y sea de magnitud similar.

10.5 PÉRDIDA DE DATOS

La falta de datos es un problema común en los ensayos a largo plazo de bioterapéuticos derivados del ADNr dirigidos a enfermedades crónicas como la diabetes y la artritis reumatoide, aunque no suele ser un problema en los ensayos a corto plazo. El impacto de los datos faltantes sobre la validez

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 61 de 69


de los resultados de los ensayos debe evaluarse cuidadosamente mediante análisis de sensibilidad con supuestos subyacentes apropiados.

10.6 SEGURIDAD

Se deben obtener datos de seguridad previos a la autorización en un número suficiente de pacientes para caracterizar y cuantificar el perfil de seguridad, incluido el tipo, la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas, de los bioterapéuticos derivados del ADNr. La evaluación de la seguridad debe cubrir un período de tiempo razonable, teniendo en cuenta la duración prevista del uso del fármaco, a fin de evaluar los posibles cambios en el perfil de RAM a lo largo del tiempo y capturar las RAM tardías.

Para los medicamentos destinados al tratamiento a largo plazo de afecciones que no ponen en peligro la vida, se debe considerar una exposición de 12 meses de al menos 100 pacientes al medicamento en investigación en la dosis clínica prevista. Cuando no se observa ninguna RAM grave en un período de exposición de 1 año, este número de pacientes puede proporcionar una seguridad razonable de que la verdadera incidencia acumulada de 1 año no es superior al 3%. Esta estimación se basa en la "regla de tres" estadística que establece que, si no se produjo una RAM importante en un grupo de n personas, puede haber un 95% de confianza de que la probabilidad de una RAM importante es menor de una en $n / 3$ (o de manera equivalente, menos de 3 en n). Esta estimación se considera una buena aproximación para $n > 30$.


La base de datos de seguridad puede necesitar ser más grande o puede requerir una observación más prolongada del paciente si se identifica una señal de seguridad, si se espera que el fármaco cause reacciones adversas de desarrollo tardío o si las reacciones adversas aumentan en gravedad o frecuencia con el tiempo. Las inquietudes que requieren una base de datos de seguridad más grande pueden surgir de datos clínicos tempranos o no clínicos, o de la experiencia con otros productos de la misma clase farmacológica o relacionada. Una base de datos de seguridad más pequeña puede ser aceptable si la población de tratamiento prevista es pequeña. Los datos de seguridad deben obtenerse de estudios prospectivos, y preferiblemente controlados, que incluyan un grupo de placebo o comparador activo, ya que la comparación con un grupo de control externo

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 62 de 69

(por ejemplo, con datos publicados) suele verse obstaculizada por las diferencias en la población de pacientes investigada, el tratamiento concomitante, el período de observación y / o informes. La evaluación de la causalidad, es decir, si el evento adverso observado está relacionado causalmente con el fármaco en investigación, suele ser más fácil en los estudios controlados con placebo. Las definiciones y terminología generalmente aceptadas, así como los procedimientos, son importantes para armonizar la forma de recopilar y, si es necesario, tomar medidas sobre la información de seguridad clínica importante que surja durante el desarrollo clínico. El término "evento adverso" describe cualquier evento médico adverso que se desarrolla con la administración de un producto farmacéutico independientemente de una relación causal. El término "reacción adversa al fármaco", por otro lado, debe usarse solo para eventos adversos que tienen al menos una relación causal razonablemente posible con el agente farmacéutico.

Los informes estandarizados son importantes para la transmisión de información de seguridad previa o posterior a la comercialización, por ejemplo, entre la fuente de notificación o la industria farmacéutica y las autoridades reguladoras, o entre las autoridades reguladoras y el Centro Colaborador de la OMS para la Vigilancia Farmacéutica Internacional. Los elementos de datos que se incluirán en los informes de seguridad de casos individuales deben incluir toda la información importante sobre la fuente principal, la fecha, el remitente y el receptor de la información, el tipo, la gravedad, la duración y el resultado del evento adverso o RAM, las características detalladas del paciente y la información del medicamento. , acciones tomadas con el fármaco (por ejemplo, reducción de dosis, suspensión) y una evaluación del grado de sospecha de relación del fármaco con el evento adverso.

Para facilitar el intercambio internacional de información regulatoria de seguridad para productos médicos utilizados por humanos, se ha desarrollado terminología específica de MedDRA. Esta es una terminología médica estandarizada rica y altamente específica para información de seguridad precisa y consistente que permite la agregación de términos informados en agrupaciones médicamente significativas. Los productos cubiertos por el alcance de MedDRA incluyen productos farmacéuticos, vacunas y productos de combinación de dispositivos de medicamentos.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 63 de 69

Dado que se puede esperar que los datos de seguridad obtenidos de los ensayos clínicos previos a la comercialización detecten RAM principalmente comunes y de corta duración, es necesario un mayor control de la seguridad clínica del producto biológico para detectar efectos adversos raros, pero a veces graves y una evaluación continua de la relación beneficio-riesgo en la fase de post-comercialización.

11. POBLACIONES ESPECIALES

11.1 POBLACIÓN GERIÁTRICA


La seguridad de los bioterapéuticos derivados del ADNr debe investigarse en pacientes de edad avanzada durante el desarrollo clínico del fármaco, excepto cuando no haya intención de utilizar estos bioterapéuticos en este grupo de edad. Los pacientes de edad avanzada son más propensos a sufrir efectos adversos, ya que a menudo tienen comorbilidades y están tomando medicamentos concomitantes que podrían interactuar con el fármaco en investigación. Los efectos adversos pueden ser más graves o menos tolerados y pueden tener consecuencias más graves que en la población no anciana. Dependiendo del mecanismo de acción del fármaco y / o de las características de la enfermedad, se deben investigar los efectos específicos sobre la función cognitiva, el equilibrio y las caídas, la incontinencia o retención urinaria, la pérdida de peso y la sarcopenia.

Los pacientes de edad avanzada pueden incluirse en los estudios principales de fase III o II / III, o en estudios separados. La inclusión de pacientes más jóvenes y ancianos en los mismos estudios tiene la ventaja de permitir comparaciones directas utilizando datos recopilados de manera similar. Sin embargo, ciertas evaluaciones, como los estudios de función cognitiva, requieren una planificación especial y se pueden realizar mejor en estudios separados.

Cuando la inscripción de pacientes de edad avanzada haya sido insuficiente a pesar de los esfuerzos del solicitante, se debe presentar un plan específico para recopilar datos posteriores a la comercialización en la solicitud de comercialización.

11.2 POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Se deben generar datos sobre la seguridad de los medicamentos en la población pediátrica a menos que su uso sea claramente inadecuado. Durante el desarrollo clínico, el momento de los estudios

 GOBIERNO DE EL SALVADOR DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 64 de 69


pediátricos dependerá del medicamento, el tipo de enfermedad que se esté tratando, las consideraciones de seguridad y la eficacia y seguridad de los tratamientos alternativos. La justificación del calendario y el enfoque del programa clínico debe abordarse claramente con las autoridades reguladoras.

Los medicamentos pueden afectar el crecimiento y el desarrollo físico y cognitivo, y el perfil de eventos adversos puede diferir en pacientes pediátricos en comparación con pacientes adultos. Además, es posible que los efectos adversos no se observen de inmediato, sino que se hagan evidentes solo en una etapa posterior del desarrollo. Es posible que se necesiten estudios a largo plazo o datos de vigilancia mientras los pacientes están en terapia crónica y / o durante el período posterior a la terapia, para determinar los posibles efectos sobre la maduración y el desarrollo esquelético, conductual, cognitivo, sexual e inmunológico.

12. INMUNOGENICIDAD

Los bioterapéuticos derivados del ADNr pueden inducir respuestas inmunes humorales y / o celulares no deseadas en los receptores. Por tanto, la inmunogenicidad de los productos bioterapéuticos derivados del ADNr siempre debe investigarse antes de la autorización. Dado que los datos en animales no suelen predecir la respuesta inmunitaria en los seres humanos, es necesario investigar la inmunogenicidad en la población objetivo. Aunque el modelado *in silico* puede ayudar a identificar los epítopos de células T relacionados con la inmunogenicidad (es decir, los epítopos T-helper), no predice si se producirá inmunogenicidad. La frecuencia y el tipo de anticuerpos del producto inducidos contra el principio activo, impureza o excipiente, así como las posibles consecuencias clínicas de la respuesta inmune, deben evaluarse minuciosamente.


La respuesta inmune contra un bioterapéutico está influenciada por muchos factores, como la naturaleza del fármaco, las impurezas relacionadas con el producto y el proceso (por ejemplo, proteínas de la célula huésped, agregados), los excipientes y la estabilidad del producto, la vía de administración (La administración subcutánea suele ser más inmunogénica que la intravenosa), el régimen de dosificación (el uso intermitente suele ser más inmunogénico que el uso continuo) y los factores relacionados con el paciente, relacionados con la enfermedad y / o la terapia (por ejemplo, el

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 65 de 69

desarrollo de anticuerpos es más probable en un paciente inmunológico). competente que en un estado inmunosuprimido y se potencia potencialmente en presencia de una enfermedad autoinmune). Las consecuencias de la inmunogenicidad no deseada sobre la seguridad pueden variar considerablemente, desde reacciones clínicamente irrelevantes hasta reacciones graves y potencialmente mortales (por ejemplo, reacciones anafilácticas/graves). Los anticuerpos neutralizantes pueden alterar directamente el efecto de DP de un producto (es decir, bloqueando el sitio activo de la proteína), lo que lleva a una reducción o pérdida de eficacia. Los anticuerpos de unión a menudo afectan la farmacocinética y pueden influir indirectamente en la farmacodinámica. Por tanto, un efecto alterado del producto a lo largo del tiempo debido a la formación de anticuerpos antifármacos podría ser una combinación de efectos farmacocinéticos, de FD y de seguridad.

La estrategia de prueba de anticuerpos propuesta, incluida la selección, evaluación y caracterización de los ensayos, la identificación de los momentos de muestreo apropiados (incluidas las muestras de referencia), el almacenamiento y el procesamiento de las muestras y la selección de métodos estadísticos para el análisis de datos, debe estar debidamente justificada. Los estudios que se deben considerar para las pruebas de inmunogenicidad (por ejemplo, ensayos clínicos a corto y / o largo plazo o incluso estudios de dosis única) y los momentos de muestreo dependen de la aparición esperada de anticuerpos y las consecuencias clínicas de dichos anticuerpos. Por ejemplo, algunos bioterapéuticos derivados del ADNr son altamente inmunogénicos y pueden provocar una respuesta inmune después de la primera dosis, otros pueden requerir una exposición prolongada o intermitente para generar una respuesta inmune y algunos pueden tener un potencial inmunogénico muy bajo. El cribado de anticuerpos antiproducción y la posterior caracterización para confirmación, título, actividad neutralizante, isotipo, subclase, etc. deben determinarse pronto, ya que el patrocinador realiza una evaluación de riesgo de inmunogenicidad, estrategia de mitigación y manejo. La evaluación debe considerar los factores inmunogénicos enumerados anteriormente y las posibles consecuencias clínicas si se desarrollan anticuerpos.


Los ensayos de anticuerpos (detección, confirmación y neutralización) deben validarse para su propósito previsto. Los estudios de validación deben establecer respuestas lineales adecuadas a los analitos relevantes, así como la exactitud, precisión, sensibilidad, especificidad y solidez apropiadas

 GOBIERNO DE EL SALVADOR	DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código
		REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
		EVALUACIONES	Versión No. 02
		GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 66 de 69

de los análisis. Debe tenerse en cuenta la posible interferencia del antígeno circulante con el ensayo de anticuerpos. Se debe utilizar un ensayo de cribado de alta sensibilidad para la detección de anticuerpos y se debe utilizar un ensayo de confirmación para confirmar la presencia de anticuerpos y eliminar los resultados falsos positivos. Para lograr la confirmación de la especificidad, es necesario incluir un ensayo que evalúe la especificidad. Debe estar disponible un ensayo de neutralización para una caracterización adicional de los anticuerpos. La determinación de la fase de la prueba clínica en la que se justifica la necesidad de caracterización (por ejemplo, neutralización, isotipo, subclase, etc.) de los anticuerpos antidrogas detectados, es acorde con el riesgo potencial de seguridad para los pacientes y puede basarse en el conocimiento, y experiencia con la clase de sustancias.

Si el bioterapéutico derivado del ADN es un anticuerpo monoclonal (mAb), el desarrollo de ensayos para detectar anticuerpos contra este mAb puede ser un desafío técnico. Muchos formatos de ensayo estándar implican el uso de reactivos antiinmunoglobulinas tales como anticuerpos contra inmunoglobulinas, proteína A o proteína G, pero estos son inapropiados para su uso en la detección de anticuerpos contra mAb ya que a menudo se unen al producto en sí. Se han desarrollado diferentes enfoques de ensayo para superar este problema, como el formato de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA) o los procedimientos de resonancia superficial (SPR) que no requieren reactivos antiinmunoglobulina, pero pueden ser menos sensibles que otros métodos de inmunoensayo.

Los anticuerpos detectados deben caracterizarse adicionalmente con respecto al contenido de anticuerpos (concentración / título) y posiblemente, dependiendo de las consideraciones de cada caso, otros criterios como la clase y subclase de anticuerpos (isotipo), la afinidad y la especificidad. Por ejemplo, se podría determinar el isotipo de los anticuerpos si esto puede predecir la seguridad (como el desarrollo de anticuerpos IgE que causan respuestas alérgicas y anafilácticas). Siempre se deben evaluar las posibles implicaciones clínicas de los anticuerpos detectados con respecto a la seguridad, eficacia y farmacocinética. Se debe prestar especial atención a la posibilidad de que la respuesta inmune afecte seriamente a la proteína endógena y a su función biológica única (por ejemplo, neutralizar los anticuerpos anti-eritropoyetina que reaccionan de forma cruzada con la eritropoyetina endógena y causan aplasia pura de glóbulos rojos).

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 67 de 69

El período de observación / monitoreo requerido para las pruebas de inmunogenicidad dependerá de la duración prevista de la terapia y el tiempo esperado de desarrollo de anticuerpos, si se conoce, y debe estar justificado. En el caso de la administración crónica, los datos de un año normalmente serán apropiados antes de la autorización para evaluar la incidencia de anticuerpos y las posibles implicaciones clínicas. Si se considera clínicamente relevante, el desarrollo de títulos de anticuerpos, su persistencia en el tiempo, los cambios potenciales en el carácter de la respuesta de los anticuerpos y las posibles implicaciones clínicas deben evaluarse antes y después de la comercialización.


Dado que los datos de inmunogenicidad previos a la autorización suelen ser limitados, puede ser necesaria una caracterización adicional del perfil de inmunogenicidad después de la comercialización, especialmente si se han encontrado reacciones adversas raras relacionadas con anticuerpos, pero clínicamente significativas o incluso graves, con agentes biológicos de la misma sustancia o de una sustancia relacionada. clase que probablemente no se detecten en la fase previa a la comercialización.

13. PLANIFICACIÓN DE FARMACOVIGILANCIA Y GESTIÓN DE RIESGOS

Las ARN deben estar atentas para garantizar que se proteja la salud del público. El objetivo es garantizar que los riesgos asociados con los bioterapéuticos derivados del ADNr se minimicen activamente. La seguridad del paciente es una preocupación clave para todos los medicamentos que están en el mercado y los bioterapéuticos derivados del ADNr no son una excepción. Debido a las características específicas de los bioterapéuticos derivados del ADNr ya discutidos en estas Directrices, las actividades de farmacovigilancia necesarias para los bioterapéuticos derivados del ADNr pueden diferir en algunos aspectos de las requeridas para los fármacos de moléculas pequeñas. Por ejemplo, el uso bioterapéutico puede conducir a la formación de anticuerpos con consecuencias para la eficacia clínica y / o seguridad.

La ARN debe presentar y aprobar un plan de gestión de riesgos. Los componentes clave de un plan de gestión de riesgos pueden incluir:


- Especificaciones de seguridad, que resumen los problemas de seguridad conocidos y potenciales y la información faltante sobre el bioterapéutico derivado del ADNr;

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 68 de 69

- Un plan de farmacovigilancia para evaluar más a fondo los problemas importantes de seguridad conocidos o potenciales y para proporcionar datos posteriores a la comercialización cuando falta información relevante;
- Un plan de minimización de riesgos, que proporciona propuestas sobre cómo minimizar cualquier riesgo de seguridad identificado o potencial.

En el plan de gestión de riesgos, los riesgos conocidos o potenciales pueden describirse con farmacovigilancia, y pueden proponerse actividades de minimización de riesgos para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos relacionados con el uso de bioterapéuticos derivados del ADNr, para evaluar la eficacia de estas intervenciones y comunicar esos riesgos tanto a los pacientes como a los proveedores de atención médica.

Las actividades de farmacovigilancia y minimización de riesgos que podrían incluirse en un plan de gestión de riesgos generalmente se dividen en dos categorías: (a) actividades de rutina, que generalmente se realizarían para cualquier medicamento en el que no hayan surgido preocupaciones especiales de seguridad; y (b) actividades adicionales diseñadas para abordar los problemas de seguridad identificados y potenciales que podrían tener un impacto en el balance beneficio-riesgo de un producto. Las actividades de farmacovigilancia de rutina incluirían el seguimiento y la notificación de eventos adversos espontáneos posteriores a la aprobación y cualquier evaluación de seguridad incorporada en los ensayos clínicos que el titular de la autorización de comercialización pueda iniciar después de la autorización de comercialización por una amplia variedad de razones. En caso de que existan problemas de seguridad relevantes, las ARN pueden solicitar actividades de farmacovigilancia adicionales en forma de vigilancia activa (por ejemplo, registros), estudios epidemiológicos, estudios clínicos adicionales y estudios de utilización de medicamentos. Las actividades de minimización de riesgos de rutina garantizarían que las contraindicaciones y advertencias adecuadas se incluyan en la información del producto y que esta información se actualice de forma continua. Un plan de minimización de riesgos puede especificar además otras actividades de minimización de riesgos, según corresponda, que podrían incluir: (a) material educativo específico sobre el producto y su uso; (b) programas de formación orientados al paciente o al médico; (c) uso restringido del producto; y (d) programas de registro para pacientes, médicos y / o farmacéuticos.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI10
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN	Página 69 de 69

Una vez en el mercado, los fabricantes deben monitorear la efectividad de sus planes de minimización de riesgos y revisarlos si se identifican nuevos problemas de seguridad y efectividad. Los cambios en los procesos de fabricación introducidos después de la comercialización también podrían influir en el perfil de seguridad (p. Ej., Mejorando la inmunogenicidad) de los productos bioterapéuticos derivados del ADNr y pueden requerir una mayor vigilancia de la seguridad.

En caso de que ocurra un evento adverso relevante o incluso grave potencialmente relacionado con el medicamento, es importante poder identificar el biológico específico que causa este evento. Por lo tanto, todos los informes de ADR deben contener información exclusiva del producto, incluido el nombre de la propiedad (marca), la DCI, el código de identificación (si hay uno) y la información del lote del biológico respectivo para ayudar a rastrear un ADR a un específico. producto y determinar cualquier relación con la causalidad.

Un plan de gestión de riesgos no reducirá los estándares científicos y clínicos o los requisitos de datos para la autorización de comercialización de bioterapéuticos derivados del ADNr, ni reemplazará el enfoque de precaución que se adopta para gestionar los riesgos asociados con esos productos. Por el contrario, la implementación de un plan de gestión de riesgos fortalecerá aún más el rigor de la vigilancia posterior a la comercialización, lo que permitirá una identificación más temprana de los riesgos asociados con los bioterapéuticos derivados del ADNr e intervenciones más tempranas para minimizar esos riesgos.

14. CONTACTO

- Correo: ensayos.clinicos@medicamentos.gob.sv
- Teléfono: 2522-5000