



## MODULOS DE CAPACITACIÓN PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS FEDEFARMA

Los productos bioterapéuticos contribuyen de manera significativa al restablecimiento de la salud de muchos pacientes de la región centroamericana al utilizarse como parte integral del manejo de enfermedades complejas, las cuales representan hoy día un reto para los sistemas de salud pública en los diferentes países de la región.

Estos productos son el resultado de una combinación de factores entre los cuales cabe mencionar una línea celular única y un proceso de fabricación altamente estandarizado y complejo, los cuales determinan sus características únicas y calidad.

En la región de Centroamérica y República Dominicana se han estado creando normativas y actualizando las ya existentes en relación al marco regulatorio de los productos bioterapéuticos, por lo que se considera de suma importancia fortalecer los procesos de formación en estos temas. En esta dirección, Fedefarma ha elaborado la siguiente propuesta, que tiene como objetivo general contar con módulos de capacitación dirigidos a los tomadores de decisión y otros actores clave, dentro de los sistemas de salud y gobiernos de diferentes países a nivel centroamericano, en los temas relacionados a medicamentos bioterapéuticos.

La estructura esta compuesta por 7 módulos que se detalla a continuación

### MODULO I: GENERALIDADES

#### INTRODUCCIÓN:

Los medicamentos biotecnológicos son generalmente derivados de células vivas (por ejemplo, animal, humano o microorganismo) con una estructura altamente compleja y heterogénea. Este tipo de medicamentos han revolucionado el manejo de enfermedades crónicas, autoinmunes, catastróficas como es el cáncer, artritis reumatoide, entre otros.

Recientemente, las patentes de los medicamentos biotecnológicos innovadores han expirado y/o se encuentran próximas a vencer por lo que aparecen los medicamentos biosimilares, los cuales han demostrado a través de un ejercicio de biosimilaridad que tienen un perfil de seguridad, calidad, eficacia e inmunogenicidad similar a los medicamentos innovadores más no son copias exactas debido a que el proceso de fabricación involucra una línea celular única e irrepetible, así como procesos altamente complejos y específicos.

Ante el ingreso en nuestros sistemas de salud de Centroamérica y República Dominicana de medicamentos biosimilares, es prioritario que los actores claves comprendan las diferencias entre este

tipo de moléculas y los medicamentos genéricos además de la diferencia entre un producto biológico no comparable y un medicamento biosimilar. Adicionalmente, conocer conceptos claves que toman relevancia en el tema de medicamentos biotecnológicos.

**OBJETIVO DEL MODULO:**

Comprender los conceptos generales en el tema de biotecnológicos especialmente para medicamentos biosimilares, así como la diferenciación entre medicamentos de síntesis química y biotecnológicos.

Tema	Contenidos
DEFINICIONES	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoridades Sanitarias Estrictas o de Referencia</li> <li>• Biotecnología</li> <li>• Ejercicio de biosimilitud</li> <li>• Ejercicio de comparabilidad</li> <li>• Farmacovigilancia</li> <li>• Informe Periódico de Seguridad</li> <li>• Inmunogenicidad</li> <li>• Intercambiabilidad</li> <li>• Medicamento</li> <li>• Medicamento biológico</li> <li>• Medicamento bioterapéutico</li> <li>• Medicamentos de síntesis química</li> <li>• Medicamentos genéricos</li> <li>• Medicamento innovador</li> <li>• Plan Manejo de Riesgos</li> <li>• Población sensible</li> <li>• Producto biosimilar o producto bioterapéutico similar (PBS)</li> <li>• Producto bioterapéutico de referencia (PBR)</li> <li>• Producto biológico no comparable</li> <li>• Respuesta inmunitaria</li> <li>• Similaridad</li> <li>• Sustancia activa</li> <li>• Sustitución Automática</li> <li>• Trazabilidad</li> <li>• Tecnología de ADN recombinante</li> </ul>
CONCEPTOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diferencias entre medicamentos de síntesis química y productos biotecnológicos</li> <li>• Diferencias entre medicamentos genéricos y productos biosimilares</li> </ul>



## MÓDULO II: MANUFACTURA

### INTRODUCCIÓN:

Los medicamentos biológicos se producen a partir de células vivas y requieren de un proceso de alta complejidad en sus pasos y purificación. Esto involucra el desarrollo de una línea celular, el cultivo celular, su reproducción, formulación del producto final, llenado y empaque.

Los medicamentos biológicos son relativamente una mezcla heterogénea de entidades moleculares que incluyen al componente activo, sus variantes estructurales e impurezas. En comparación con moléculas pequeñas que son químicamente sintetizadas, el proceso de manufactura de los biológicos es más sensible a los cambios, y sus procesos deben ser rígidos, y la consistencia de este es finalmente asegurada utilizando robustos sistemas de calidad.

Cambios en los parámetros de fabricación de los productos biológicos, pueden resultar en desviaciones, que pueden ser desconocidas o no intencionadas, o bien, cambios conocidos que lleven a una evolución de dicho proceso. Aunque la variabilidad en los procesos es aceptable, cualquier cambio debe ser investigado rigurosamente y controlado a través de los sistemas de calidad.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), basándose en el mandato para asegurar la calidad de productos bioterapéuticos a nivel mundial, ha proporcionado recomendaciones y estándares aceptados globalmente para evaluación de estos productos. El Comité de Expertos para Estandarización de Biológicos (ECBS por sus siglas en inglés) emitió un documento que tiene la intención de proveer a las autoridades regulatorias nacionales y fabricantes con guías sobre la calidad, seguridad y eficacia de productos bioterapéuticos proteicos fabricados por tecnología de ADN recombinante, para uso en humanos.

### OBJETIVOS DEL MODULO:

- Facilitar el proceso de adquisición de conocimiento sobre los elementos clave del descubrimiento y desarrollo de biológicos desde el laboratorio hasta la comercialización.
- Mostrar el proceso de manufactura que da a lugar a la generación de datos que luego apoyan los paquetes sometidos a agencias regulatorias para productos biológicos.

Tema	Contenidos
PROCESO DE DESARROLLO Y MANUFACTURA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOSIMILARES	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complejidad de los productos biológicos y las líneas celulares</li> <li>• Desarrollo del proceso de manufactura</li> <li>• Diferencias entre el proceso de manufactura de un biológico innovador y un biosimilar</li> <li>• Captura y Purificación</li> <li>• Control de Calidad</li> </ul>

## MÓDULO III: INMUNOGENICIDAD

### INTRODUCCIÓN:

Inmunogenicidad es la cualidad de inmunogénico, es decir, la propensión de un medicamento a inducir una respuesta inmunitaria. Salvo en el caso de las vacunas, se trata de un fenómeno no deseado, atribuido fundamentalmente a medicamentos biológicos. La respuesta inmunitaria contra un medicamento puede, o no, tener consecuencias clínicas que pueden alterar su eficacia y/o su seguridad. Por esta característica tan propia de los medicamentos de origen biológico, es importante conocer todos los mecanismos que pueden desencadenar este tipo de reacciones y también poder clasificar aquellas que podrían tener consecuencias clínicas para definir lo más certeramente posible, el impacto en el tratamiento farmacoterapéutico correspondiente o en el individuo que recibe dicho medicamento.

### OBJETIVO DEL MÓDULO:

Fortalecer los conceptos de inmunogenicidad, así como las formas de evaluar la misma. Comprender las posibles consecuencias clínicas y la importancia del perfil inmunogénico en los productos biológicos.

Tema	Contenidos
INMUNOGENICIDAD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conceptos de Inmunogenicidad y factores que desencadenan y afectan la respuesta inmune</li> <li>• Inmunogenicidad y su efecto sobre la</li> </ul>

	<p>seguridad y eficacia (respuesta terapéutica) de un producto biotecnológico</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Métodos y pruebas para evaluar y caracterizar los anticuerpos-antidroga (ADA).</li> <li>• Diferencia e impacto de anticuerpos neutralizantes vs no neutralizantes</li> <li>• Reacciones inmunogénicas más comunes según grupo terapéutico biológico/biotecnológico</li> <li>• Las impurezas en el proceso de fabricación de medicamentos biológicos y su relación con reacciones de inmunogenicidad (la importancia de la pureza del producto final)</li> <li>• Guías de inmunogenicidad aplicables en Autoridades de Referencia y ejemplos de aplicación en América Latina</li> </ul>
--	---

## MODULO IV: MARCO REGULATORIO

### INTRODUCCIÓN:

El marco regulatorio de la industria farmacéutica está en constante cambio a nivel global en donde cada vez más agencias conocidas como de referencia o alto estándar han realizado actualizaciones importantes en materia de regulaciones aplicables al manejo de los procesos de registro sanitario de productos biológicos, biotecnológicos y biosimilares. Para estos productos en específico es claro que, debido a su complejidad en proceso de manufactura y desarrollo, no deben ser evaluados de la misma forma que las moléculas de síntesis química.

El contar con un conocimiento real de cómo estas autoridades de alto estándar están estructurando sus respectivos marcos regulatorios, es clave para desarrollar un criterio que permita entender si las regulaciones a nivel país definidas para estos productos, contemplan los requisitos mínimos requeridos que garanticen que en cada proceso de registro se estén evaluando de manera correcta los requerimientos necesarios que garanticen la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos.

Es importante considerar que actualmente a nivel de Centroamérica, si bien es cierto existen regulaciones armonizadas para varios de los mercados de la región en materia de proceso de registro sanitario, estas regulaciones están enfocadas únicamente en moléculas de síntesis química. Mientras que, a nivel de la evaluación de procesos de registro para medicamentos biológicos, biotecnológicos y biosimilares, los avances en las regulaciones de la región han sido el resultado de esfuerzos aislados por parte de cada autoridad regulatoria. Es una realidad que muchas de estas regulaciones han intentado tomar como base las guías internacionales y requerimientos establecidos por autoridades de referencia, sin embargo, la experiencia en la implementación de estas guías nos dice que aún es necesario asegurar que haya un adecuado entrenamiento y uso de estas regulaciones tanto a nivel de la industria



involucrada en el desarrollo y manufactura de este tipo de medicamentos, como a nivel de las autoridades regulatorias.

La evaluación y definición de estos requisitos mínimos a nivel local basados en guías internacionales y en la experiencia de autoridades de alto estándar, debe ser la base fundamental para asegurar no sólo el establecimiento de procesos aptos de registro sanitario sino también a nivel de proceso de precalificación o inclusión de este tipo de medicamentos biológicos, biotecnológicos y biosimilares en listados oficiales de medicamentos.

#### **OBJETIVOS DEL MODULO:**

- Asegurar el conocimiento sobre el estatus a nivel global de las regulaciones existentes para producto biológicos/biotecnológicos en países con autoridades de alto estándar definidas como de referencia, tal como FDA, EMA, Health Canada y Australia, que permita hacer una evaluación objetiva de la realidad regulatoria vigente en la región de Centroamérica y Caribe para los procesos de registro de este tipo de medicamentos.
- Definir los requisitos regulatorios mínimos requeridos en los procesos de precalificación e ingreso a listados oficiales para productos biológicos, biotecnológicos y biosimilares, a la luz de las guías internacionales.

Tema	Contenidos
MARCO REGULATORIO	<ul style="list-style-type: none"><li>a. Panorama regulatorio global: autoridades de referencia (FDA, EMA, Health Canada, Australia)</li><li>b. Listado de Regulaciones Vigentes en la Región Centroamericana y República Dominicana</li><li>c. Criterios de evaluación para aprobación regulatoria de medicamentos biológicos y biosimilares y su inclusión de listados oficiales de medicamentos<ul style="list-style-type: none"><li>I. Química, Manufactura y Controles (CMC)</li><li>II. Estudios Clínicos</li></ul></li></ul>

## **MODULO V: EXTRAPOLACION DE INDICACIONES**

#### **INTRODUCCIÓN:**

La extrapolación de indicaciones es un principio científico y normativo que se refiere a la aprobación de un biosimilar para su uso en una indicación autorizada en el producto de referencia, pero no estudiada directamente en un ensayo clínico comparativo con un biosimilar. Se puede considerar la extrapolación de datos de eficacia y seguridad de una indicación a otra si la biosimilitud con el producto de referencia ha sido demostrada por un programa de desarrollo evaluando la comparabilidad integralmente,

incluyendo también seguridad, eficacia e inmunogenicidad en una indicación clave que sea adecuada para detectar diferencias potencialmente clínicamente relevantes.

Además de esto debe existir una justificación científica relevante para validar la extrapolación de indicaciones. Dentro de los aspectos que se pueden considerar para la justificación científica de la extrapolación se pueden incluir el mecanismo de acción (MOA) en cada indicación, farmacocinética y biodistribución y las toxicidades esperadas, entre otros. Por lo tanto, la extrapolación no es automática y se considera solo después de establecer la biosimilitud basada en la totalidad de la evidencia.

### **OBJETIVO DEL MODULO:**

Fortalecer el conocimiento en materia de extrapolación de indicaciones para productos biotecnológicos.

Tema	Contenidos
EXTRAPOLACIÓN DE INDICACIONES	<ul style="list-style-type: none"><li>• El concepto de extrapolación de indicaciones y los factores que afectan su aplicación</li><li>• Lineamientos clínicos y científicos que deben aplicarse para extrapolar indicaciones de un medicamento de referencia a un biosimilar</li><li>• Revisión de los Criterios de Autoridades de Referencia para la extrapolación de indicaciones (FDA, EMA, Health Canada, Australia)</li></ul>

## **MÓDULO VI: INTERCAMBIABILIDAD / SUSTITUCIÓN**

### **INTRODUCCIÓN:**

La intercambiabilidad se define como la posibilidad de que dos productos puedan ser intercambiados entre sí, sin la intervención del médico que prescribe el producto de referencia, y sin un riesgo significativo de resultado adverso para la salud. La intercambiabilidad es una designación hecha por las autoridades sanitarias más allá de la demostración de biosimilaridad.

Para denominar un producto como intercambiable, la información de un producto debe ser suficiente para mostrar que 1) el producto biológico es biosimilar al producto de referencia y se espera que produzca el mismo resultado que el producto de referencia en cualquier paciente y 2) para un producto biológico que es administrado en más de una ocasión al individuo, el riesgo en términos de seguridad o eficacia disminuida de la alternancia o sustitución entre el uso de un producto biológico y el producto

de referencia no es mayor que el riesgo de usar el producto de referencia sin este intercambio o sustitución.

La sustitución automática corresponde a la práctica de la sustitución al momento de dispensar el producto, cuando el farmacéutico elige cambiar el producto sin contar con el consentimiento previo del médico prescriptor.

#### **OBJETIVO DEL MODULO:**

Analizar y discutir los conceptos de intercambiabilidad y sustitución de productos biotecnológicos, así como las regulaciones internacionales que rigen ambos temas.

Tema	Contenidos
INTERCAMBIABILIDAD Y SUSTITUCIÓN	<ul style="list-style-type: none"><li>• Definiciones</li><li>• Posición de las Autoridades Regulatorias de Referencia en relación a la Intercambiabilidad y sustitución</li><li>• Aspectos clínicos para la evaluación de la intercambiabilidad entre un biológico de referencia y el biosimilar</li><li>• Implicaciones de la sustitución no médica en el seguimiento a largo plazo de los perfiles de seguridad y eficacia</li></ul>

## **MÓDULO VII: TRAZABILIDAD Y FARMACOVIGILANCIA**

#### **INTRODUCCIÓN:**

Existe un aumento importante en el número de biológicos innovadores y biosimilares que se están desarrollando y sometiendo a aprobación a las diferentes autoridades regulatorias a nivel mundial. Incluso, hoy, ya se cuentan con varios biosimilares aprobados de un mismo medicamento biológico de referencia.

Considerando esto, se torna fundamental el poder llevar a cabo programas de farmacovigilancia para que los diferentes autores involucrados en la prescripción, dispensación y uso de este tipo de medicamentos puedan reportar los eventos adversos. De esta forma se pueden detectar cambios en el perfil de eventos adversos o eficacia que no se hayan detectado previamente y así complementar la

información de los estudios clínicos para comprender mejor el perfil del medicamento según el uso de la vida real.

Sin embargo, para que estos programas de farmacovigilancia sean efectivos, deben considerar los requisitos existentes para la trazabilidad e intercambiabilidad/sustitución automática. Es decir, para identificar el medicamento que causa un posible evento adverso, es importante conocer qué producto(s), lotes, etc. ha recibido el paciente para realizar un análisis detallado del reporte.

## OBJETIVO DEL MODULO:

Conocer y entender los criterios de farmacovigilancia relacionados con los medicamentos biotecnológicos y la importancia de su adecuado seguimiento, basándose en un adecuado sistema de trazabilidad de reacciones adversas para garantizar la seguridad de los pacientes.

Tema	Contenidos
TRAZABILIDAD DE REACCIONES ADVERSAS Y FARMACOVIGILANCIA	<ul style="list-style-type: none"><li>• Definiciones, bases regulatorias para el ejercicio de la Farmacovigilancia</li><li>• Nomenclatura de biológicos y biosimilares, y su relación a un adecuado ejercicio de Farmacovigilancia y trazabilidad, revisión de las autoridades de referencia</li><li>• Farmacovigilancia para la toma de decisiones.</li><li>• Retos globales y locales de la Farmacovigilancia de biológicos y biosimilares</li><li>• Plan de manejo de Riesgos y requisitos post-aprobación los medicamentos biológicos. Importancia de la trazabilidad en la eficacia y seguridad en los medicamentos biológicos.</li><li>• Ejemplos de la importancia de la trazabilidad en la eficacia y seguridad de los medicamentos biosimilares</li></ul>