



## EVALUACIÓN DE EXPOSICIÓN MÁXIMA PERMITIDA DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

*Las Good Manufacturing Practices establecieron recientemente criterios más claros y armonizados en lo referente a equipos e instalaciones compartidas y validaciones de limpieza para asegurar que los pacientes no se exponen a sustancias indeseadas. No obstante, con el fin de eliminar toda posibilidad de dudas la Agencia Europea del Medicamento y la OMS publicaron otras guías complementarias.*

**Ana M<sup>a</sup> Castro**, Scientific Production Director en Azierta

**HACE YA UNOS AÑOS QUE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN (GMP)** actualizaron los capítulos 3, 5 y el Anexo XV a fin de establecer criterios más claros y armonizados en cuanto a equipos e instalaciones compartidas y validaciones de limpieza.

Según lo indicado en las GMP y a fin de asegurar que el paciente no está expuesto a sustancias indeseadas,

en instalaciones no dedicadas se hace necesaria una evaluación cuando:

1. El riesgo no está bajo control por mediciones operativas y/o técnicas.
2. Los datos científicos del perfil toxicológico de las sustancias y productos fabricados indican un alto riesgo o,

3. Los límites de los residuos pertinentes de la evaluación toxicológica no pueden determinarse mediante un método analítico validado.
4. Los límites de concentración de impurezas procedentes otras etapas de fabricación anteriores o "arrastres" deberán basarse en la evaluación toxicológica del producto

Se debe utilizar un proceso de gestión de riesgos de calidad, que incluya una evaluación toxicológica, para evaluar y controlar los riesgos de contaminación cruzada que presentan los productos fabricados.

A fin de armonizar la metodología y criterios para elaborar esos análisis de riesgos y establecer los valores de exposición diaria permitida (*Permitted Daily Exposure*, PDE) para cada sustancia en cuestión, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) publicó en 2012 una guía que se complementó con el documento de *Questions & Answers* publicado en 2018 (EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012 and EMA/CHMP/CVMP/SWP/246844/2018). Dichos documentos son la base para elaborar la evaluación toxicológica en la que han de basarse los límites de concentración de impurezas que se utilizan en la matriz del análisis de riesgo.

No obstante, para recoger todas las aproximaciones de los distintos organismos regulatorios, en el pasado año 2020 se publicó una norma ASTM (ASTM E-3219-20 - *Standard Guide for Derivation of Health-Based Exposure Limits* (HBELs)) y en este año 2021, el Comité de expertos en especificaciones para producto farmacéutico de la OMS publicó una guía complementaria en la que se incluye un punto que especifica los criterios mínimos para establecer dichos valores límite (HBEL) (*WHO Technical Report Series*, No. 1033, 2021).

Por definición, el valor PDE (o HBEL) está basado en el efecto crítico, debe asegurar la protección de todas las poblaciones teniendo en cuenta las diferentes rutas de administración y debe ser el resultado de una evaluación científica de todos los efectos farmacológicos y datos toxicológicos, incluidos datos no clínicos y clínicos que haya disponibles. El informe científico y el valor calculado de PDE deben utilizarse al definir los límites utilizados en la validación de la limpieza.

En dicha evaluación, el punto de partida, PoD, es el punto dosis-respuesta que marca el comienzo de una extrapolación a dosis bajas para derivar un HBEL. Este punto puede ser un NOAEL/NOEL, LOAEL/LOEL, o BMDL para un efecto observado. La determinación del PoD se basa en los datos recogidos, la evaluación

dosis-respuesta e identificación de los efectos críticos candidatos.

La búsqueda de estos valores utilizados como punto de partida debe realizarse a través de todos los datos disponibles en animales y humanos:

- Para cada compuesto
- A través de todas las fuentes confiables
- Sitios web de la Agencia Nacional de Medicamentos
- Manuales
- Monografías
- Base de datos científica electrónica (médica, toxicológica,...)

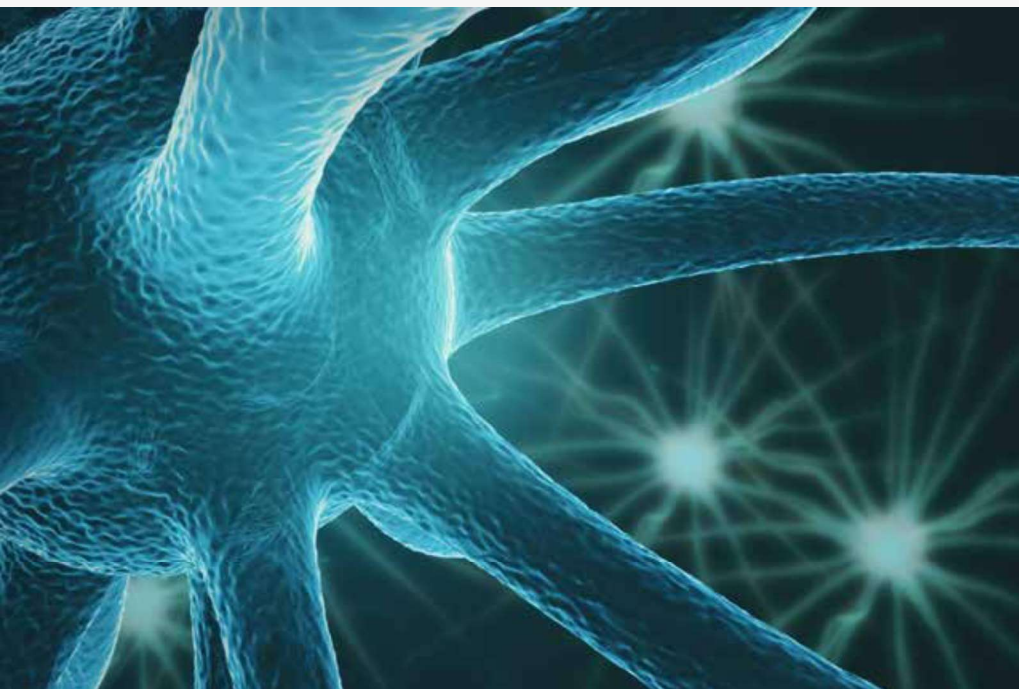
El procedimiento general de derivación de un HBEL consta de 4 etapas bien definidas:

1. Identificación de peligros
2. Identificación de efecto(s) crítico(s)
3. Determinación y selección del punto de partida
4. Aplicación de factores de ajuste

Siendo todas ellas recogidas en un informe estandarizado que debe contener, al menos, la siguiente información cuando aplique:

- Identificación de sustancias
- Estructura química
- Indicación clínica
- Modo de acción
- Vía de administración (Nota: cuando hay más de una vía de administración, se deben derivar HBELs separados para cada vía)
- Datos preclínicos/no clínicos, por ejemplo, de dosis agudas y repetidas
- Datos de toxicidad:
  - Datos de genotoxicidad
  - Datos de carcinogenicidad
  - Datos sobre toxicidad para la reproducción y el desarrollo
  - Datos de inmunotoxicidad y sensibilización
- Datos clínicos
- Farmacodinámica y farmacocinética
- Identificación del efecto o efectos críticos
- Punto de partida para el cálculo o cálculos hbel
- Factores de ajuste
- Justificación de la justificación del plomo seleccionado (si los cálculos se hicieron diferentes puntos de partida)

En el caso de las biomoléculas, se sabe que las macromoléculas y péptidos terapéuticos se degradan y desnaturalizan cuando se exponen a pH extremos y / o calor, y pueden llegar a ser farmacológicamente inactivas. La limpieza de los equipos de fabricación biofarmacéutica



es típicamente realizada en condiciones que exponen las superficies del equipo a pH extremos y/o calor, que conduciría a la degradación e inactivación de los productos basados en proteínas. En vista de ello, es posible que no se requiera la determinación de los límites de exposición (PDE) basados en la salud utilizando producto activo e intacto. No obstante, cuando existen otras posibles vías de contaminación cruzada, los riesgos planteados deben considerarse caso por caso.

El uso del valor PDE impacta directamente en los criterios de aceptación/rechazo y en otros parámetros de la validación de limpieza tales como: concentración máxima segura de arrastre (MSC) y concentración máxima segura de residuos superficiales (MSSR). Estos cálculos y datos deben estar disponibles y cumplir con los principios de integridad de los datos. El cálculo debe incluir valores de PDE, dosis diaria máxima, tamaño del lote y total compartido áreas de superficie del equipo, áreas de muestra, volúmenes de dilución de muestras y factores de recuperación.

Dichos factores y los valores de MSC y MSSR deben calcularse y presentarse, por ejemplo, en un formulario de tabla que enumera los valores de producto anteriores y siguientes. La capacidad de limpieza y el valor obtenido deben tenerse en cuenta para determinar la aceptabilidad del procedimiento(s) y si otros controles, incluidas instalaciones separadas y específicas, son obligatorios (por ejemplo, de los PME, véase EudraLex Volumen 4 Parte 1 Capítulo 3.6, Anexo 15, Anexo 13). Asimismo,

debe identificarse el margen de seguridad.

Pero, ¿qué pasa cuando tenemos biomoléculas que no se degradan en las condiciones de limpieza o no se tiene información fiable sobre el comportamiento en dichas condiciones? Entonces, el valor PDE se hace necesario.

Para este tipo de moléculas y, sobre todo, para los biofármacos en desarrollo, existe una limitación adicional: la información requerida para hacer una evaluación exhaustiva de los puntos anteriormente señalados es muy limitada.

Las vacunas, las terapias génicas, los biomarcadores, etc.,

suelen ser productos sobre los que la información preclínica y clínica está limitada a los estudios realizados durante el desarrollo tales como *pivotal studies*, *clinical trials* Fase I y II, etc.

En estos casos, tal y como dicen las guías, los conjuntos de datos incompletos implican grandes incertidumbres inherentes a tal situación. Por ejemplo, en nuevos medicamentos en investigación en fase temprana, los ensayos clínicos tienen datos limitados como los clínicos y no clínicos, los datos del perfil de seguridad y eficacia se están acumulando según avanza en el desarrollo la molécula. Como fármaco en investigación según progrese el desarrollo, generalmente se espera que haya más datos disponibles, los factores de ajuste se pueden llegar a reducir y los HBELs aumentan a medida que las incertidumbres disminuyen. De hecho, en el desarrollo temprano, se ha de prestar gran atención a la asignación de un AF para una incertidumbre específica para que la misma incertidumbre no se contemple más de una vez. Cuando grandes incertidumbres resultan de una combinación de falta de datos y falta de comprensión conceptual (por ejemplo, un nuevo mecanismo de acción a una dosis baja), el juicio experto puede aplicarse para determinar un pragmático y HBEL conservador.

En estos casos es cuando los fabricantes deben considerar periódicamente nuevos datos e información a incluir en los informes de los HBELs. Asimismo, deben adoptarse medidas adecuadas, como la actualización de los informes sobre los PDE ☺