

1 **VISTO** el expediente EX-2025-05661793- -APN-INAME#ANMAT, la Ley N°
2 16.643, sus Decretos Reglamentarios Nros. 9.763 del 2 diciembre de 1964, 150 del 20
3 de enero de 1992 (T.O. 1993), el Decreto N° 1490 del 20 de agosto de 1992, y las
4 Disposiciones ANMAT Nros. 7075 del 14 de octubre de 2011 y 7729 del 14 de noviembre
5 de 2011 y sus modificatorias; y

6
7 **CONSIDERANDO**

8 Que el artículo 10 de la Ley 16463 establece que "quedan sometidos a la presente
9 ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación,
10 producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción
11 nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos,
12 reactivos , formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro
13 producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o
14 ideal que intervengan en dichas actividades",

15 Que el artículo 20 de la citada ley establece que las actividades mencionadas solo
16 podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en
17 establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional
18 universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que
19 establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada
20 actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la
21 economía del consumidor.

22 Que asimismo el artículo 30 del mencionado cuerpo legal prescribe que los
23 productos comprendidos en la citada ley deberán reunir las condiciones establecidas en
24 la Farmacopea Argentina, y en caso de no figurar en ella, las que surgen de los patrones
25 internacionales y de los textos de reconocido valor científico, debiendo a la vez ser
26 inscriptos por ante esta Administración Nacional de conformidad a lo establecido en el
27 Decreto NO 150 /92 (T.O. 1993).

28 Que el artículo 1° del Decreto NO 9763/64, reglamentario de la Ley 16463,
29 establece que el ejercicio del poder de policía sanitaria referido a las actividades
30 indicadas en el artículo 10 de la mentada ley, y a las personas de existencia visible o
31 ideal que intervengan en las mismas, se hará efectivo por el Ministerio de Asistencia

32 Social y Salud Pública de la Nación (hoy Ministerio de Salud), en las jurisdicciones que
33 allí se indican.

34 Que por su parte el Decreto N° 1490/92, crea esta Administración Nacional de
35 Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), como organismo
36 descentralizado de la Administración Pública Nacional, con un régimen de autarquía
37 financiera y económica, con jurisdicción en todo el territorio nacional, asumiendo dichas
38 funciones.

39 Que en virtud del artículo 30, inciso a) del mencionado decreto, esta
40 Administración Nacional tiene competencia, entre otras materias, en todo lo referente al
41 control y fiscalización sobre la sanidad y la calidad de las drogas, productos químicos,
42 reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, materiales y
43 tecnologías biomédicas y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana.

44 Que esta Administración Nacional es la autoridad reguladora de medicamentos, y
45 está facultada para otorgar su registro sanitario, de acuerdo a los requisitos y
46 procedimientos establecidos en cada caso.

47 Que el Decreto N° 150/92 (T.O. 1993), reglamentario de la Ley de Medicamentos
48 N° 16.463, estableció una serie de definiciones, normas y procedimientos, que
49 constituyen la base sobre la cual se sustenta todo lo relacionado con el registro,
50 elaboración, fraccionamiento, expendio, comercialización, exportación e importación de
51 medicamentos y especialidades medicinales.

52 Que de conformidad a las prescripciones de dicho decreto se entiende por
53 medicamento a "toda preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención,
54 diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar
55 sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le administra"(art 10 inciso
56 a).

57 Que por su parte el inciso b) del citado artículo define principio activo o droga
58 farmacéutica como "toda sustancia o mezcla de sustancias relacionadas, de origen
59 natural o sintético que, poseyendo un efecto farmacológico específico, se emplea en
60 medicina humana.

61 Que asimismo el inciso e) define nombre genérico como "denominación de un
62 principio activo o droga farmacéutica, o cuando corresponda, de una asociación o

63 combinación de principios activos a dosis fijas, adoptada por la autoridad sanitaria
64 nacional, o, en su defecto, la denominación común internacional de un principio activo
65 recomendada por la Organización Mundial de la Salud".

66 Que finalmente el inciso d) define especialidad medicinal como "todo
67 medicamento designado por su nombre convencional, sea o no una marca de fábrica o
68 comercial, o por el nombre genérico que corresponda a su composición y contenido,
69 preparado y envasado uniformemente para su distribución y expendio, de composición
70 cuantitativa definida, declarada y verificable, de forma farmacéutica estable y acción
71 terapéutica comprobable".

72 Que el concepto de medicamento comprende, entre otros, a aquellos de origen
73 sintético, semisintético y a los de origen biológico, cuya diferencia consiste básicamente
74 en que éstos últimos se encuentran compuestos por proteínas, ácidos nucleicos,
75 azúcares o una combinación compleja de esas sustancias o son entidades vivientes tales
76 como células o tejidos o son derivados de éstos, pudiendo ser aislados de una variedad
77 de fuentes naturales de origen humano, animal o microorganismos, u obtenidos por
78 métodos biotecnológicos u otras tecnologías, siendo por ende más complejos de
79 caracterizar, requiriéndose para ello una descripción más detallada de su estructura y de
80 su proceso de manufactura.

81 Que en este sentido, los medicamentos de origen biológico incluyen un amplio
82 espectro de productos tales como las vacunas, la sangre y sus derivados, alergenicos,
83 células, terapias génicas, proteínas recombinantes de uso terapéutico y/ o diagnóstico,
84 todo producto de origen animal o celular con actividad terapéutica y/o diagnóstica
85 específica.

86 Que la Disposición ANMAT N° 7075/11 estableció los requisitos y exigencias para
87 el registro de especialidades medicinales con origen biológico.

88 Que por su parte, los artículos 3° y 4° del Decreto 150/92 (T.O. 1993) establecen,
89 entre otros, los requerimientos y condiciones para el registro de especialidades
90 medicinales elaboradas en el país y/o importadas que resulten similares o
91 bioequivalentes a otras ya inscriptas en el REM, o de especialidades medicinales a
92 elaborarse en nuestro país, autorizadas para su consumo público en otros países aún
93 cuando se tratara de una novedad dentro del registro de la autoridad sanitaria nacional.

94 Que por Disposición A.N.M.A.T 5.755/96 se han establecido los procedimientos
95 para la solicitud de inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM).

96 Que en los artículos 5° y 6° de la Disposición 5.755/96 se encuentra definido el
97 concepto de especialidad medicinal o farmacéutica similar a otra, con sus posibles
98 definiciones alternativas.

99 Que, dado que los productos de origen biológico presentan una complejidad
100 mayor a los obtenidos por síntesis química, resulta conveniente contar con conceptos
101 unívocos respecto a la información y documentación que deben sustentar los conceptos
102 vertidos en los artículos 5° y 6° de la Disposición 5.755/96.

103 Que los nuevos avances en el área de las ciencias y la tecnología, y el
104 consiguiente desarrollo de nuevos tipos de medicamentos se han constituido en un gran
105 desafío para las autoridades sanitarias requiriendo en forma imperativa de la
106 actualización de los estándares, normas y legislación vigentes como así también del
107 desarrollo e implementación de nuevos métodos y ensayos para hacer frente a productos
108 y procesos innovadores que pretendan introducirse en el mercado de la salud.

109 Que los avances en ingeniería genética junto con el desarrollo de líneas celulares
110 bien caracterizadas han permitido la generación de nuevos fármacos, haciendo posible,
111 por un lado, la producción de numerosas proteínas biológicamente activas en cantidades
112 difíciles de obtener de sus fuentes naturales, y por otro la manipulación controlada de la
113 secuencia con el fin de mejorar la eficacia terapéutica y la seguridad de las mismas.

114 Que otro avance importante para el desarrollo de los medicamentos obtenidos por
115 procesos biotecnológicos ha sido la mejora de las técnicas de purificación y análisis de
116 proteínas, lo cual, en muchos casos ha permitido asegurar una buena caracterización
117 del producto.

118

119 Que esta Administración consideró necesario mejorar los procesos de evaluación
120 y autorización de productos de forma tal de permitir el ingreso al mercado de productos
121 de calidad y seguridad establecida y su accesibilidad en tiempo y forma en particular de
122 aquellos productos biotecnológicos desarrollados a partir de nuevas tecnologías.

123 Que a tal fin se establecieron los mecanismos necesarios en la Disposición
124 ANMAT 7729/11, aprobándose los requisitos y lineamientos para el registro de
125 especialidades medicinales de origen biológico cuya composición cuali- cuantitativa,
126 indicación terapéutica y vía de administración propuestas, tienen antecedentes en otras
127 especialidades medicinales de origen biológico autorizadas y registradas ante esta
128 Administración.

129 Que en la norma citada se estableció la necesidad que el solicitante presentase
130 la información fisicoquímica, farmacéutica y biológica descrita en la Disposición
131 A.N.M.A.T. 7075/11 conjuntamente con estudios efectuados que permitan, por un lado,
132 demostrar similar comportamiento en términos de identidad, potencia y perfil de pureza
133 del producto a registrar con el seleccionado como comparador o referente del mismo
134 (ejercicio de comparabilidad)

135 Que de la misma manera se indicó que el ejercicio de comparabilidad debería
136 estar diseñado de forma tal que permita demostrar que el medicamento que se pretende
137 registrar tiene atributos de calidad muy similares al medicamento de referencia, debiendo
138 utilizarse ensayos fisicoquímicos y biológicos adecuados que permitan la caracterización
139 detallada del producto.

140 Que el propósito de la norma se vinculaba con que la autorización de las
141 especialidades medicinales de origen biológico se realizaría solo en aquellas
142 formulaciones que contengan proteínas bien caracterizadas a través del ejercicio de
143 comparabilidad previsto en la misma norma y cuyos resultados hayan demostrado similar
144 comportamiento en términos de calidad, seguridad y eficacia al producto referente.

145 Que se consideró en la norma como un elemento clave al momento de planificar
146 el ejercicio de comparabilidad la aplicación de técnicas apropiadas para determinar las
147 propiedades físico-químicas, actividad biológica, inmunoquímica (de corresponder) e
148 impurezas, todo ello teniendo en cuenta la complejidad de la entidad molecular del
149 medicamento de origen biológico,

150 Que en el momento del dictado de la Disposición ANMAT 7729/11, esta
151 Administración indicó que se establecerían en forma complementaria los requerimientos,
152 lineamientos y criterios a ser considerados al realizar el ejercicio de comparabilidad,
153 como así también las Guías Complementarias necesarias para implementación efectiva
154 de dicha disposición.

155 Que habiendo considerado el tiempo transcurrido y la experiencia obtenida desde
156 esta Administración, como así también en organismos regulatorios de elevados
157 estándares de calidad en la revisión y registro de formulaciones biológicas con intención
158 de similaridad.

159 Que en los propios considerandos de la Disposición referida se da cuenta de las
160 particulares características del mercado de medicamentos y que en tal sentido resulta
161 oportuno lograr una mayor transparencia y competencia del mismo y permitir una mejor
162 accesibilidad a las nuevas terapéuticas.

163 Que además se torna necesario reforzar el fomento de la visibilidad de los
164 procesos de evaluación inicial, aprobación de los medicamentos, mantenimiento del
165 registro y cambios ulteriores al registro de los productos de origen biológico.

166 Que conforme los lineamientos desarrollados por el Comité de Expertos en
167 Estandarización Biológica de la Organización Mundial de la Salud para la evaluación de
168 Productos Biosimilares se estableció que una de las responsabilidades de las agencias
169 nacionales de regulación consiste en el establecimiento de una vigilancia regulatoria
170 apropiada para la autorización y vigilancia posteriores a la comercialización de los
171 Productos Biosimilares que sean desarrollados y/o usados en su área de jurisdicción y
172 que la experiencia y conocimiento de las agencias para evaluar los productos Biológicos
173 es un prerrequisito para la supervisión regulatoria adecuada de estos productos, y que
174 en aras a dicho propósito se pueden enmendar las vías existentes para este fin o elegir
175 crear procedimientos nuevos.

176 Que la propia O.M.S ha destacado que el desarrollo de productos Biológicos es
177 un área de evolución rápida, que requiere un funcionamiento adecuado y actualizado

178 Que para la consecución de dicho propósito resulta útil profundizar el marco
179 normativo para la aprobación de nuevos productos biosimilares, con foco en las
180 regulaciones que establezcan en detalle los requisitos para la demostración de la
181 biosimilitud, acorde a los lineamientos internacionales de alta vigilancia sanitaria,
182 asegurando una mayor especificidad sobre cómo realizar los estudios de
183 comparabilidad.

184 Que en el propio caso de la experiencia de la agencia regulatoria europea (EMA)
185 en donde se han aprobado y registrado desde el año 2006 un volumen significativo de

186 medicamentos biológicos similares a los productos de referencia, allí a través del
187 despliegue de distintos marcos normativos se pudo asegurar la seguridad, eficacia y
188 calidad de esos productos, destacando que los sistemas de control, farmacovigilancia,
189 planes de gestión de riesgos, no han dado cuenta de la presencia de evento adverso
190 alguno en el uso de productos biosimilares.

191 Que desde el punto de vista operativo es conveniente adoptar la modalidad de
192 gestión descripta en la Disposición ANMAT N° 5755/97, o la que en el futuro la sustituya.

193 Que la Dirección de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su
194 competencia.

195 Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92
196 y 425/10.

197

198 Por ello,

199

200 LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
201 MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

202

DISPONE:

203 ARTÍCULO 1°: Establécese la presente como Guía Complementaria para la
204 implementación efectiva de la Disposición ANMAT 7729/11 y los “Requerimientos,
205 Lineamientos y Criterios para el ejercicio de comparabilidad de especialidades
206 medicinales de origen biológico” que obran en el Anexo I de la presente disposición y
207 que forma parte integrante de la misma.

208

209 ARTÍCULO 2°: Esta Administración a través de la presente y las Disposiciones ANMAT
210 7075/11; 7729/11 y 3397/12, solo realiza el procedimiento y evaluación previstos para el
211 registro y autorización de comercialización de especialidades medicinales de origen
212 biológico.

213

214 ARTÍCULO 3°: La presente disposición entrará en vigencia a partir del día siguiente al
215 de su publicación en el Boletín Oficial.

216

217 ARTÍCULO 4°: Regístrese. Comuníquese a quienes corresponda. Notifíquese a CAEME,
218 CILFA, COOPERALA, CAPGEN, COFA y a otras entidades representativas del sector.
219 Dese a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Cumplido,
220 archívese permanente.

221

222

223

224

225

226

227

228

229

230

231

232

233

234

235

236

237

238

239

240

241

242

243

244

245

246

247

248

249

250

251

252

253

254

ANEXO I

255

**REQUERIMIENTOS, LINEAMIENTOS Y CRITERIOS PARA EL EJERCICIO DE
COMPARABILIDAD DE ESPECIALIDADES MEDICINALES DE ORIGEN BIOLÓGICO**

258

DEFINICIONES

260

Biosimilar: Producto biológico que ha demostrado ser altamente similar en términos de calidad, seguridad y eficacia, a un producto de referencia previamente autorizado.

263

Comparación directa: Comparación directa de las propiedades de un biosimilar con su producto de referencia correspondiente. La comparación basada en datos históricos no es aceptable.

267

Ejercicio de comparabilidad: Estudio comparativo directo de un producto biológico con un producto de referencia con el objetivo de establecer la biosimilaridad en términos de calidad, seguridad y eficacia.

271

Lote PPQ (Process Performance Qualification): Lote de producción que se utiliza durante la calificación de desempeño del proceso para demostrar que el proceso de fabricación puede producir productos de manera consistente y repetida cumpliendo con las especificaciones de calidad establecidas.

276

Medicamentos biológicos: Productos obtenidos a partir de organismos vivos o células.

278

Medicamento Biotecnológico o recombinante: Producto obtenido a partir de sistemas vivos en los que se ha implantado material genético con la tecnología del ADN recombinante.

282

Métodos ortogonales: Técnicas analíticas complementarias que se utilizan para analizar o caracterizar un producto desde diferentes perspectivas o bajo distintos

284

285 principios. En el contexto de la caracterización de biosimilares, estos métodos permiten
286 obtener una evaluación más completa y robusta del producto.

287

288 **Process Performance Qualification (PPQ):** Etapa final de la validación del proceso,
289 donde se verifica y documenta que los procedimientos y controles establecidos son
290 adecuados para garantizar la calidad del producto.

291

292 **Producto de referencia (PR):** Producto biológico utilizado como comparador en un
293 estudio comparativo directo con un biosimilar, con el fin de demostrar biosimilaridad en
294 términos de calidad, seguridad y eficacia. Únicamente un producto innovador aprobado
295 sobre la base de un expediente completo en el registro y comercializado durante un
296 período de tiempo adecuado con calidad, seguridad y eficacia demostradas puede servir
297 como PR.

298

299

300 **Similaridad:** Ausencia de cualquier diferencia relevante en el parámetro de interés.

301

302 **ALCANCE**

303 Los lineamientos establecidos en la presente guía se aplican a productos biológicos que
304 pueden ser bien caracterizados, como péptidos y proteínas terapéuticas derivadas de
305 tecnología de ADN recombinante. Algunos de los principios de la guía pueden aplicarse
306 a heparinas de bajo peso molecular y a análogos recombinantes de productos derivados
307 de plasma. Se excluyen de la presente guía a las vacunas preventivas, a los productos
308 derivados de plasma y a los medicamentos de terapia de avanzada.

309

310 **CONSIDERACIONES GENERALES DE BIOSIMILARIDAD**

311 **DEL PRODUCTO PROPUESTO COMO BIOSIMILAR:**

312 Debe reunir las siguientes características:

313 a.- La posología y la vía de administración deberá ser la misma para el biosimilar
314 propuesto que para el PR.

315 b.- Las indicaciones de uso del producto cuya autorización se solicita deberán ser las
316 mismas para las cuales fuera aprobado el tomado como PR.

- 317 c.- El ingrediente farmacéutico activo (IFA) de un biosimilar debe ser similar, en términos
318 moleculares y biológicos, al del PR. Por ejemplo, para un IFA que sea una proteína, la
319 secuencia de aminoácidos se espera que sea idéntica.
- 320 d.- Diferencias del PR en cuanto a concentración, forma farmacéutica, formulación,
321 excipientes o presentación requieren justificación y podría requerir información adicional.
322 Cualquier diferencia no debe comprometer la seguridad del producto.
- 323 e.- Los cambios destinados a mejorar la eficacia respecto al PR no son compatibles con
324 el enfoque de biosimilaridad, con lo cual si el producto presenta dichas diferencias no
325 reúne las características de biosimilaridad. No obstante, las diferencias en cuanto a
326 ventajas en seguridad podrían ser aceptables.
- 327 f.- El PR puede tener más de una indicación terapéutica. Cuando se ha demostrado la
328 comparabilidad de biosimilares en una indicación, la extrapolación de los datos clínicos
329 a otras indicaciones del PR podría ser aceptable, pero debe justificarse científicamente.
330 En caso de que no esté claro si la seguridad y la eficacia confirmadas en una indicación
331 serían pertinentes para otra indicación, se necesitarán datos adicionales.
- 332 g.- Los estudios de estabilidad en tiempo real determinarán las condiciones de
333 conservación y vida útil del biosimilar, que puede o no ser la misma que para el PR. Los
334 estudios de estabilidad para el IFA deben realizarse utilizando envases y condiciones
335 representativas del envase y condiciones reales. Los estudios de estabilidad del producto
336 terminado deben realizarse en el sistema de cierre-envase comercial propuesto.

337

338 **DEL PRODUCTO DE REFERENCIA (PR)**

339 Debe reunir las siguientes condiciones:

- 340 a.- Estar autorizado según la evaluación de un expediente de registro completo,
341 incluyendo requerimientos de calidad, no clínicos y clínicos; comercializado durante un
342 período de tiempo adecuado con calidad, seguridad y eficacia demostradas y con
343 suficiente evidencia de su perfil riesgo-beneficio.
- 344 b.- Debe encontrarse autorizado por ANMAT y demostrar comercialización efectiva en
345 nuestro país. No obstante, una especialidad medicinal autorizada por otra Autoridad
346 Sanitaria de referencia diferente a esta Administración, podrá ser considerada como
347 referente en la medida que se disponga suficiente experiencia y conocimiento respecto
348 de su uso y existencia en el mercado.

349 c.- Ser un producto que pueda ser bien caracterizado mediante el uso de un conjunto
350 establecido de métodos analíticos.

351 d.- Durante todo el ejercicio de comparabilidad y registro del biosimilar, deberá utilizarse
352 el mismo PR.

353 e.- El primer paso en el desarrollo de un biosimilar es la caracterización y evaluación de
354 los atributos de calidad de múltiples lotes de PR, con el fin de obtener una comprensión
355 del perfil de calidad general, así como de la variabilidad de los lotes de PR del mercado.
356 Es recomendable identificar y clasificar los atributos de calidad del PR según su impacto
357 en el desempeño clínico del producto. Se sugiere desarrollar una herramienta de
358 clasificación de riesgos que considere el impacto en la seguridad, eficacia,
359 farmacocinética e inmunogenicidad.

360

361 **DEL PROCESO DE FABRICACIÓN**

362 El proceso de fabricación del biosimilar debe desarrollarse en base al conocimiento
363 exhaustivo del PR, obtenido a partir de los estudios de caracterización de un número
364 suficiente de lotes del PR.

365 Para producir un biosimilar de alta calidad y lo más similar posible al PR, el fabricante
366 debe recopilar todo el conocimiento disponible sobre el mismo, incluyendo el tipo de
367 célula huésped, la formulación del producto y el sistema de cierre del envase utilizado
368 en su comercialización. Aunque el biosimilar podría no estar expresado en el mismo tipo
369 de célula huésped que el PR, se recomienda utilizar un tipo de célula huésped similar
370 para minimizar el riesgo de cambios críticos en los atributos de calidad de la proteína,
371 las modificaciones postraduccionales, y los perfiles de impurezas relacionadas tanto con
372 el producto como con el proceso, que podrían afectar los resultados clínicos y la
373 inmunogenicidad. Si se emplea una célula huésped diferente (por ejemplo, para evitar
374 estructuras glicosídicas no deseadas y potencialmente inmunogénicas presentes en el
375 PR), es crucial considerar cuidadosamente los cambios introducidos en cuanto a
376 sustancias relacionadas con el producto, así como las impurezas vinculadas al producto
377 y al proceso.

378 El proceso de fabricación utilizado puede afectar significativamente la estructura del IFA
379 y, por lo tanto, impactar en la potencia del producto. Por ejemplo, en el caso de los
380 anticuerpos monoclonales (mAbs), al decidir sobre el sistema de expresión a emplear,
381 los fabricantes deben guiarse por el potencial de modificaciones tanto enzimáticas como

382 no enzimáticas, tales como la formación incompleta de enlaces disulfuro, formación de
383 agregados, glicosilación, ciclización de pirrolidona N-terminal, procesamiento de lisina C-
384 terminal, desamidación, isomerización y oxidación, modificación de los aminoácidos N-
385 terminales por ácido maléurico y amidación del aminoácido C-terminal

386 El fabricante debe demostrar la consistencia y robustez del proceso de fabricación
387 mediante la implementación de procedimientos de control de calidad y garantía de
388 calidad de vanguardia, controles durante el proceso y validación del proceso.

389 Como en cualquier producto biológico, si se introducen cambios en el proceso durante
390 el desarrollo de un biosimilar, el impacto de los cambios debe evaluarse mediante un
391 ejercicio de comparabilidad, según ICH Q5E (*Comparability of biotechnological/biological*
392 *products subject to changes in their manufacturing process*)

393 Aunque se siguen muchos de los mismos principios, la evaluación de los cambios en el
394 proceso de fabricación debe abordarse por separado del ejercicio de comparabilidad
395 realizado para demostrar la biosimilaridad con el PR. Los datos fundamentales utilizados
396 para demostrar la biosimilaridad deben generarse utilizando lotes del biosimilar
397 fabricados con el proceso de fabricación comercial y que representen el perfil de calidad
398 de los lotes que se comercializarán.

399

400

401 **DOCUMENTACIÓN A PRESENTAR**

402 Para solicitar la inscripción en el REM de un producto biosimilar el solicitante deberá
403 confeccionar un expediente de registro que contenga la totalidad de la documentación e
404 información respaldatoria que sustente la demostración de calidad, seguridad y eficacia
405 del producto adoptándose el formato Documento Técnico Común (*M4-Common*
406 *Technical Document for the Registration of Pharmaceutical for Human Use/CTD*).

407 Se deberá presentar la información físico-química, farmacéutica y biológica descrita en
408 la Disposición A.N.M.A.T. N° 7075/11, o la que en el futuro la sustituya, juntamente con
409 estudios efectuados que permitan, por un lado, demostrar similar comportamiento en
410 términos de identidad, potencia y perfil de pureza del producto a registrar con el
411 seleccionado como PR (ejercicio de comparabilidad acorde a los requisitos de la
412 presente guía) y, por otro lado, generar la evidencia que permita juzgar comportamiento
413 similar en cuanto a su seguridad y eficacia.

414

415 EJERCICIO DE COMPARABILIDAD

416 Los estudios de comparabilidad son fundamentales en el desarrollo de los biosimilares y
417 deben ser realizados a fin de establecer la biosimilaridad con el PR. La comparabilidad
418 se entiende como un proceso escalonado específico para cada producto; los
419 conocimientos de los estudios iniciales de comparabilidad de la calidad (paso 1) se
420 utilizan para determinar la medida y el tipo de los estudios no clínicos (paso 2) y de los
421 estudios clínicos (paso 3) que se exigen en la siguiente fase de desarrollo, siempre con
422 el objetivo de descartar diferencias en los parámetros clínicos entre el biosimilar y el PR.

423

424 1. INFORMACIÓN DE CALIDAD

425 a) La calidad del medicamento biológico sujeto a registro constituye un aspecto
426 fundamental a considerar. En el marco del ejercicio de comparabilidad analítica, se
427 deberá prestar particular atención a las implicancias que sobre la seguridad y eficacia
428 del producto puedan derivarse de las posibles diferencias existentes entre el biosimilar
429 propuesto y el seleccionado como PR. En este sentido, el enfoque escalonado se
430 presenta como la estrategia más idónea para mitigar el riesgo asociado a diferencias
431 menores en los atributos de calidad entre los productos comparados. norma

432

433 b) Antes de iniciar el ejercicio de comparabilidad, se recomienda identificar y clasificar
434 los atributos de calidad del PR según su impacto clínico. Para este fin, se sugiere el
435 desarrollo de una herramienta de clasificación de riesgos, la cual considere el impacto
436 del atributo de calidad en la seguridad, eficacia, farmacocinética e inmunogenicidad. Por
437 ejemplo, en los casos donde la relevancia clínica de un atributo de calidad es
438 desconocida se deben asignar puntuaciones de riesgo más altas.

439

440 c) Durante el ejercicio de comparabilidad analítica deberá realizarse la caracterización
441 completa fisicoquímica y biológica del biosimilar propuesto. Esta caracterización se
442 llevará a cabo mediante comparaciones directas con el PR seleccionado, en igualdad de
443 condiciones. El objetivo principal es evaluar exhaustivamente los aspectos de calidad y
444 heterogeneidad del producto en desarrollo. Se incluirá la determinación de propiedades
445 fisicoquímicas, actividad biológica, propiedades inmunológicas, pureza, impurezas y
446 contaminantes, así como otros atributos relevantes de acuerdo al tipo de producto.

447

448 d) Si se detectan diferencias relevantes entre el biosimilar propuesto y el PR, el solicitante
449 deberá realizar una justificación razonable y aceptable, evaluándose el potencial impacto
450 que las mismas pudiesen tener en los atributos de seguridad y eficacia del producto
451 sometido a evaluación y registro, debiendo aportar datos bibliográficos o estudios propios
452 que permitan justificarlas y/o considerarlas. En caso de presencia de diferencias
453 significativas, esta Administración determinará la cancelación del proceso de evaluación
454 y registro a través del acto administrativo correspondiente.

455

456 e) Las diferencias entre el biosimilar propuesto y el PR se evaluarán de acuerdo con los
457 criterios de biosimilaridad establecidos previamente en el protocolo del ejercicio de
458 comparabilidad. Estos criterios de biosimilaridad deben estar debidamente justificados y,
459 cuando sea posible, se establecerán de forma cuantitativa. Como las diferencias
460 permitidas en los atributos de calidad entre el biosimilar propuesto y el PR suelen ser
461 difíciles de establecer basándose únicamente en consideraciones clínicas, la variabilidad
462 entre lotes del PR se podría utilizar normalmente para determinar los rangos de
463 aceptación de los atributos de calidad. Los rangos de aceptación no deben exceder la
464 variabilidad entre lotes del PR, a menos que se pueda justificar cuáles diferencias serían
465 aceptables. Por ejemplo, un menor nivel de impurezas podría considerarse aceptable si
466 se justifica. No se deben utilizar rangos amplios de similitud basados en un uso
467 inapropiado de métodos estadísticos.

468 Para establecer los rangos de similitud, es aceptable utilizar diversos intervalos
469 estadísticos, como la media \pm x desviaciones estándar (SD), el rango mínimo-máximo y
470 los intervalos de tolerancia.

471 - El multiplicador "x" del enfoque "media \pm x SD" de los datos de lotes de PR" debe
472 ser justificado, y su establecimiento debe basarse en la criticidad del atributo de
473 calidad evaluado, siendo el multiplicador más pequeño para los atributos de
474 calidad altamente críticos.

475 - El uso de otros enfoques debe ser debidamente justificado. Un enfoque más
476 conservador, como el de rango mínimo-máximo obtenido de los estudios de
477 caracterización del PR, puede asociarse con falsos negativos, mientras que un
478 enfoque como el de intervalos de tolerancia, cuando el número de lotes de PR
479 utilizados es limitado, puede asociarse con falsos positivos.

480 - Los criterios de biosimilaridad más frecuentemente aplicados requieren que un
481 porcentaje de los lotes del biosimilar propuesto (entre el 90 % y el 100 %) se
482 encuentren dentro del rango de biosimilaridad. Estos criterios deben ser
483 establecidos en el protocolo previo al inicio de la evaluación de biosimilaridad.

484 Cabe señalar que, los rangos aceptables utilizados para el ejercicio de comparabilidad
485 deben manejarse por separado de las especificaciones de liberación.

486

487 f) En el estudio de comparabilidad deberán utilizarse múltiples lotes diferentes (tanto de
488 PR como del biosimilar propuesto) para proporcionar datos sólidos de comparabilidad y
489 así generar un perfil de calidad representativo. El número de lotes dependerá de la
490 criticidad del atributo de calidad en estudio y del enfoque elegido para demostrar la
491 biosimilaridad. Deberá justificarse el número de lotes seleccionados y su antigüedad.
492 Además, se deberán evaluar diferentes potencias y presentaciones disponibles.

493

494 *Lotes de PR:* Para la caracterización de lotes independientes del PR, se recomienda que
495 los lotes sean obtenidos durante un período de tiempo prolongado. Estos lotes deben
496 incluir aquellos utilizados en los estudios clínicos de comparabilidad con el biosimilar. En
497 general, un mayor número de lotes de PR proporcionará una mejor estimación de la
498 variabilidad real entre lotes y permitirá una comparación estadística más sólida con el
499 biosimilar. Los lotes de PR deben transportarse y almacenarse de acuerdo a las
500 condiciones de almacenamiento aprobadas y deben utilizarse dentro de su vida útil. El
501 PR utilizado en el ejercicio de comparabilidad de biosimilares debe estar claramente
502 identificado (por ejemplo, nombre comercial, forma farmacéutica, formulación, dosis, sitio
503 de elaboración, número de lotes). Deben utilizarse varios lotes diferentes del PR para
504 proporcionar datos sólidos de comparabilidad con el fin de generar un perfil de calidad
505 representativo. Cuando se disponga de varias dosis o presentaciones, su selección
506 deberá estar debidamente justificada. La antigüedad de los diferentes lotes de PR (en
507 relación con las fechas de caducidad) también debe tenerse en cuenta a la hora de
508 establecer el perfil de calidad objetivo.

509

510 *Lotes del biosimilar propuesto:* Los lotes de biosimilar a incluirse en el estudio de
511 comparabilidad deben ser elaborados utilizando el proceso comercial propuesto y deben
512 preferentemente ser originados a partir de diferentes lotes de IFA. Generalmente, cada

513 valor de un atributo evaluado para un biosimilar debe ser aportado por un lote
514 independiente. Por ejemplo, un lote de producto elaborado a partir de un lote de un IFA
515 se considera un lote independiente, mientras que diferentes lotes de producto elaborados
516 a partir del mismo lote de IFA, no se consideran independientes. Adicionalmente, lotes a
517 pequeña escala o piloto pueden incluirse en el estudio, siempre que se establezca
518 previamente la comparabilidad entre la pequeña escala y la escala comercial, según ICH
519 Q5E. Generalmente se deben incluir en el estudio de comparabilidad, tanto los lotes
520 elaborados a escala comercial, como los lotes PPQ y los lotes utilizados en los ensayos
521 clínicos.

522

523 g) Se debe llevar a cabo una caracterización exhaustiva tanto del PR como del biosimilar
524 propuesto. La caracterización deberá incluir detalles sobre la estructura primaria y de
525 orden superior, modificaciones postraduccionales (incluidas las glicofomas), actividad
526 biológica, pureza, sustancias relacionadas con el producto (variantes) y las propiedades
527 inmunoquímicas, cuando sea pertinente.

528

529 h) Los métodos y ensayos analíticos empleados en el ejercicio de comparabilidad deben
530 estar fundamentados en el estado actual del conocimiento científico y abarcar diversos
531 principios metodológicos, fisicoquímicos y biológicos. La selección de métodos debe
532 estar debidamente justificada, considerando sus alcances y limitaciones, así como las
533 estrategias para minimizar el impacto de estas últimas. Se debe adoptar un enfoque
534 ortogonal, utilizando métodos que exploten diferentes propiedades fisicoquímicas del
535 producto para detectar y caracterizar potenciales diferencias entre el biosimilar propuesto
536 y el PR. La cromatografía de intercambio iónico, el enfoque isoeléctrico y la electroforesis
537 capilar son ejemplos de métodos ortogonales para la separación de proteínas; como
538 resultado, cada método puede detectar variantes que otros métodos no detectan.

539 Si bien no es necesario que los ensayos utilizados en los estudios de caracterización
540 estén validados, los mismos deben proporcionar resultados que sean significativos y
541 confiables.

542 Se deben proporcionar datos brutos representativos para los métodos analíticos,
543 incluyendo reproducciones de alta calidad de geles y cromatogramas. Adicionalmente,
544 se deben presentar datos tabulados que resuman el conjunto de datos completo y que
545 muestren los resultados de todos los análisis de liberación y caracterización realizados

546 con el biosimilar propuesto y el PR. Cuando sea posible, se debe generar una
547 representación gráfica de los conjuntos de datos que permita comparar visualmente los
548 datos analíticos del biosimilar y el PR. Los resultados deben ir acompañados de una
549 interpretación y discusión exhaustivas de los hallazgos, destacando las similitudes y
550 diferencias observadas entre el biosimilar y el PR.

551 Los métodos utilizados para medir los atributos de calidad en la liberación del lote deben
552 validarse de acuerdo con las directrices pertinentes. Debido a la falta de disponibilidad
553 del IFA para el PR, el fabricante de biosimilares normalmente utilizará un producto
554 farmacéutico comercial para el ejercicio de comparabilidad. El producto farmacéutico
555 comercial, por definición, estará en la forma farmacéutica final que contiene el/los
556 ingredientes(s) farmacéuticos(s) activo(s) formulado(s) con excipientes. Debe verificarse
557 que estos excipientes no interfieran con los métodos analíticos utilizados y, por lo tanto,
558 no tengan impacto en los resultados de las pruebas. Si el IFA debe purificarse a partir de
559 un PR formulado para que sea adecuado para la caracterización, deben realizarse
560 estudios para demostrar que la heterogeneidad del producto y los atributos relevantes
561 de la fracción activa no se ven afectados por el proceso de aislamiento. El enfoque
562 utilizado para aislar el IFA del PR y compararlo con el biosimilar debe justificarse y
563 demostrarse (con los datos correspondientes) que es adecuado para el propósito
564 previsto.

565

566 i) La comparación de calidad se realizará mediante la caracterización en paralelo de
567 ambos productos (biosimilar propuesto y PR), e incluirá la estructura primaria y de mayor
568 orden del IFA del producto en desarrollo e identificación de formas modificadas,
569 composición y secuencia de aminoácidos evaluada experimentalmente y comparada con
570 la deducida del PR, evaluando además secuencias N y C-terminal, grupos sulfhidrilos y
571 puentes disulfuro. Se espera que la secuencia primaria sea idéntica entre el biosimilar
572 propuesto y el PR, aunque pueden aparecer variantes de secuencia. La presencia de
573 estas variantes puede ser aceptable si se describen y controlan de forma adecuada y se
574 incluye una evaluación del posible impacto clínico de tales variantes. El ejercicio de
575 comparabilidad deberá permitir no solo la evaluación de los parámetros fisicoquímicos
576 sino también la identificación estructural de las sustancias relacionadas al producto y las
577 impurezas y contaminantes, incluyendo la determinación de la degradación a través de
578 estudios de estabilidad de degradación acelerada y estudios bajo condiciones de estrés

579 (como alta temperatura, oxidación, congelado-descongelado, exposición a la humedad y
580 agitación mecánica) comparativas con el PR.

581

582 j) La presencia y el alcance de modificaciones postraduccionales (glicosilación,
583 oxidación, desamidación, truncamiento) deben caracterizarse adecuadamente. En el
584 caso de glicoproteínas, las estructuras de carbohidratos deben ser comparadas
585 minuciosamente, incluido el perfil general de glicanos, los patrones de glicosilación
586 específicos del sitio, así como la ocupación del sitio. La presencia de estructuras de
587 glicosilación o variantes no observadas en el PR requerirá una justificación adecuada,
588 con especial atención a estructuras no humanas (enlaces, secuencias o azúcares no
589 humanos).

590

591 k) Actividad biológica: La actividad biológica es la capacidad o habilidad específica del
592 producto para lograr un efecto biológico definido. Sirve para múltiples propósitos en la
593 evaluación de la calidad del producto y es necesaria para la caracterización y para el
594 análisis de lotes. Idealmente, el ensayo biológico utilizado podrá reflejar el mecanismo
595 de acción conocido del IFA del PR y, por lo tanto, servirá como un vínculo con la actividad
596 clínica. El uso de ensayos biológicos relevantes con precisión, exactitud y sensibilidad
597 adecuadas proporciona un medio importante para confirmar que no existe una diferencia
598 funcional significativa entre el biosimilar y el PR. Para un producto con múltiples
599 actividades biológicas, los fabricantes deben realizar, como parte de la caracterización
600 del producto, un conjunto de ensayos funcionales relevantes diseñados para evaluar el
601 rango de actividades del producto. Por ejemplo, ciertas proteínas poseen múltiples
602 dominios funcionales que expresan actividades enzimáticas y de unión a receptores. En
603 tales situaciones, los fabricantes deben evaluar y comparar todas las actividades
604 funcionales relevantes del biosimilar y el PR. La potencia es la medida de la actividad
605 biológica. El ensayo de potencia debe utilizarse junto con un material de referencia (MR)
606 calificado interno que sea representativo del material biosimilar. Cuando sea apropiado,
607 se deben utilizar estándares internacionales o nacionales y reactivos de referencia para
608 determinar la potencia del producto y expresar los resultados en unidades
609 internacionales (UI); para otros productos, se debe utilizar un MR interno adecuado. Los
610 MR internos deben calibrarse cuantitativamente con un estándar internacional o nacional
611 o un reactivo de referencia, cuando esté disponible y sea apropiado. Dependiendo del

612 propósito del método (ensayo de liberación de lote o caracterización), los ensayos
613 funcionales utilizados pueden o no estar completamente validados, pero deben ser
614 científicamente sólidos y producir resultados consistentes y confiables. La información
615 disponible sobre estos ensayos (incluido el grado de validación, los parámetros
616 evaluados y los datos de validación disponibles) debe confirmarse antes de aplicarlos a
617 la prueba y establecer la biosimilaridad entre un biosimilar y su PR. Cabe señalar que
618 muchos ensayos biológicos pueden tener una variabilidad relativamente alta que podría
619 impedir la detección de diferencias pequeñas pero significativas entre el biosimilar y el
620 PR. Por lo tanto, se recomienda que se desarrollen ensayos que sean más precisos y
621 puedan detectar cambios en las actividades biológicas previstas del producto que se va
622 a evaluar con la precisión adecuada. Dichos ensayos pueden incluir ensayos de unión a
623 dianas (que suelen ser menos variables), además de ensayos basados en células. La
624 adopción de equipos de laboratorio automatizados para ayudar a minimizar las
625 operaciones manuales, la aplicación de buenas prácticas analíticas y un muestreo de
626 control adecuado, y el uso de reactivos críticos calibrados según los estándares de
627 referencia nacionales o de la OMS cuando estén disponibles (por ejemplo, factor de
628 necrosis tumoral alfa (TNF- α) para ensayos de potencia para productos anti-TNF)
629 pueden ayudar a reducir la variabilidad de los ensayos biológicos. Para una variabilidad
630 de método dada, el número de lotes de PR probados debe ser lo suficientemente alto
631 como para permitir una evaluación confiable de biosimilaridad.

632

633 l) Cuando las propiedades inmunoquímicas son parte de la actividad atribuida al producto
634 (por ejemplo, anticuerpos o productos basados en anticuerpos), se deben realizar
635 pruebas analíticas para caracterizar estas propiedades y utilizarlas en los estudios
636 comparativos. Para los mAb, la especificidad, afinidad y cinética de unión del producto a
637 receptores de fragmentos cristalizables (Fc) relevantes (por ejemplo, receptor Fc
638 neonatal, componente 1q del complemento (C1q) y receptores Fc γ) se deben comparar
639 utilizando métodos adecuados como resonancia de plasmón de superficie e
640 interferometría de biocapa. Además, se deben utilizar ensayos apropiados para
641 proporcionar información sobre las funciones mediadas por Fc, por ejemplo, citotoxicidad
642 celular dependiente de anticuerpos (ADCC), fagocitosis celular dependiente de
643 anticuerpos (ADCP) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), cuando sea
644 relevante. Se debe considerar y, siempre que sea posible, establecer la correlación entre

645 las funciones efectoras mediadas por Fc, el receptor Fcγ o la unión a C1q y las
646 características fisicoquímicas (por ejemplo, el patrón de glicanos). Dichos análisis
647 facilitarán la interpretación de diferencias sutiles entre el biosimilar y el PR e informarán
648 sobre la predicción de su impacto clínico.

649

650 m) Las impurezas relacionadas con productos y procesos deben identificarse y
651 cuantificarse utilizando tecnologías ortogonales y de última generación.

652 Las sustancias e impurezas relacionadas con el producto, como las causadas por la
653 degradación, oxidación, desamidación, agregación o posible modificación
654 postraduccional de la proteína, deben compararse para el biosimilar y el PR. Si la
655 comparación revela diferencias en las sustancias e impurezas relacionadas con el
656 producto entre el biosimilar propuesto y el PR, se debe evaluar el impacto de las
657 diferencias en el desempeño clínico del medicamento (incluida su actividad biológica).

658 Específicamente, si el proceso de fabricación utilizado para producir el biosimilar
659 propuesto introduce impurezas diferentes o niveles más altos de impurezas que los
660 presentes en el PR, entonces pueden ser necesarios ensayos funcionales adicionales
661 para evaluar el impacto de las diferencias. Para obtener información suficiente sobre las
662 sustancias e impurezas relacionadas con el producto, se recomienda realizar estudios
663 comparativos de estabilidad en condiciones aceleradas y/o de estrés.

664 Las impurezas relacionadas con el proceso, como las proteínas de la célula huésped, el
665 ADN de la célula huésped, los residuos de cultivos celulares y los residuos del
666 procesamiento posterior, pueden ser cuantitativa y/o cualitativamente diferentes entre el
667 biosimilar y el PR debido a los diferentes procesos de fabricación utilizados para sus
668 productos farmacéuticos. Sin embargo, las impurezas relacionadas con el proceso deben
669 mantenerse al mínimo mediante el uso de tecnologías de fabricación de última
670 generación. Se debe evaluar el riesgo relacionado con cualquier impureza nueva
671 identificada en el biosimilar.

672

673 n) En el caso de no poder demostrarse que el producto sometido a evaluación y registro
674 y el seleccionado como PR sean altamente similares se deberá realizar un registro
675 independiente para el mismo, dando cumplimiento a los requerimientos previstos en la
676 Disposición ANMAT 7075/11.

677

678 2. INFORMACIÓN NO CLÍNICA

679 Es importante señalar que, para diseñar un programa de estudios no clínicos adecuado,
680 se requiere una comprensión clara de las características del PR. Los resultados de los
681 estudios de caracterización fisicoquímica y biológica (es decir, comparabilidad del
682 biosimilar con el PR) deben revisarse desde el punto de vista del impacto potencial sobre
683 la eficacia y la seguridad.

684 Se puede considerar el siguiente enfoque, que debe adaptarse al producto en cuestión
685 caso por caso. El enfoque adoptado deberá estar plenamente justificado en la
686 descripción general no clínica.

687 Los estudios no clínicos comparativos serán realizados sobre la formulación final
688 propuesta del producto sometido a evaluación y registro. Durante el mismo se cumplirán
689 los requerimientos de buenas prácticas de laboratorio para estudios no clínicos,
690 debiendo presentarse la descripción de los métodos analíticos utilizados, incluyendo
691 información sobre la viabilidad de su uso, sus características de desempeño, en
692 particular los datos sobre la especificidad y límite de detección de la sustancia de interés.

693

694 Paso 1- Estudios *in vitro*

695 Para evaluar cualquier posible diferencia en la actividad fármaco-toxicológica entre el
696 biosimilar y el PR, normalmente se deben proporcionar datos de una serie de estudios
697 comparativos *in vitro*, algunos de los cuales pueden ya estar disponibles a partir de
698 ensayos relacionados con la calidad.

699

700 Dado que los ensayos *in vitro* a menudo pueden ser más específicos y sensibles para
701 detectar diferencias entre el biosimilar y el PR que los estudios en animales, estos
702 ensayos pueden considerarse fundamentales para el ejercicio de comparabilidad.

703

704 Estos estudios deben incluir ensayos relevantes sobre:

705 - Eventos de unión primaria (por ejemplo, unión a receptores o targets solubles) que se
706 sabe que están involucrados en los efectos fármaco-toxicológicos del PR.

707 - Transducción de señales y/o actividad/viabilidad funcional de células que se sabe que
708 son relevantes para los efectos fármaco-toxicológicos del PR.

709

710 Los estudios deben ser de naturaleza comparativa y no simplemente evaluar la respuesta
711 *per se*. Para obtener resultados inequívocos, los métodos utilizados deben ser
712 científicamente válidos y adecuados para su propósito.

713

714 Los estudios deben ser sensibles, específicos y suficientemente discriminatorios para
715 proporcionar evidencia de que las diferencias observadas en los atributos de calidad no
716 son clínicamente relevantes. Los estudios deben comparar la relación concentración-
717 actividad/unión del biosimilar y el PR en el objetivo farmacológico, cubriendo un rango
718 de concentraciones dentro del cual las posibles diferencias sean fácilmente detectables.

719

720 Se debe evaluar un número suficiente de lotes de PR y de biosimilar (preferentemente
721 representativos del material destinado para uso comercial). La variabilidad de los
722 ensayos y entre lotes afectará la cantidad de lotes necesarios. El número de lotes
723 evaluados debe ser suficiente para obtener conclusiones significativas sobre la
724 variabilidad de un parámetro determinado tanto para el biosimilar como para el PR y
725 sobre la biosimilaridad de ambos productos.

726 En conjunto, estos ensayos deben cubrir todo el espectro de aspectos farmacológicos/
727 toxicológicos que se sabe que son de relevancia clínica para el PR y para la clase de
728 producto.

729

730 El solicitante debe definir hasta qué punto los ensayos *in vitro* utilizados son
731 representativos/predictivos de la situación clínica de acuerdo con el conocimiento
732 científico actual.

733

734 **Paso 2- Determinación de la necesidad de estudios *in vivo***

735 Se reconoce que las proteínas recombinantes pueden mediar efectos *in vivo* que no se
736 pueden dilucidar completamente mediante estudios *in vitro*. Por lo tanto, puede ser
737 necesaria una evaluación no clínica a través de estudios *in vivo* para proporcionar
738 información complementaria, siempre que esté disponible un modelo *in vivo* relevante en
739 cuanto a especie o diseño.

740

741 Los factores que se deben considerar cuando se evalúa la necesidad de estudios no
742 clínicos *in vivo* incluyen, entre otros:

- 743 .- Presencia de atributos de calidad potencialmente relevantes que no han sido
744 detectados en el PR (por ejemplo, nuevas estructuras de modificación postraduccional).
- 745 .- Presencia de diferencias cuali-cuantitativas (por ejemplo, en el grado/tipo de
746 glicosilación) potencialmente relevantes en los atributos de calidad entre el biosimilar y
747 el PR.
- 748 .- Diferencias relevantes en la formulación, por ejemplo, uso de excipientes no
749 ampliamente utilizados en medicamentos.

750

751 Aunque cada uno de los factores mencionados anteriormente no justifica
752 necesariamente las pruebas *in vivo*, estas cuestiones deben considerarse en conjunto
753 para evaluar el nivel de preocupación y si existe la necesidad de realizar pruebas *in vivo*.

754

755 Si el ejercicio de comparabilidad de biosimilares para las características fisicoquímicas y
756 biológicas así como los estudios no clínicos *in vitro* (paso 1), son satisfactorios y no se
757 identifican problemas en el paso 2 que impidan el uso en humanos, no será necesario
758 realizar un estudio *in vivo* en animales. Si los factores inherentes al producto que afectan
759 la PK y/o la biodistribución, como la glicosilación extensa, no pueden caracterizarse
760 suficientemente a nivel de calidad e *in vitro*, pueden ser necesarios estudios *in vivo*.

761

762 En el caso excepcional en el que se considere necesaria una evaluación *in vivo*, el
763 enfoque del estudio o estudios (PK y/o PD y/o seguridad) dependerá del tipo de
764 información adicional necesaria. En este contexto, los estudios con animales deberán
765 diseñarse para maximizar la información obtenida y siempre se deben seguir los
766 principios de las 3R (Reemplazar, Reducir, Refinar) para minimizar el uso de animales
767 en las pruebas.

768 Si se necesita información adicional *in vivo*, se debe considerar la disponibilidad de una
769 especie animal relevante u otros modelos relevantes (por ejemplo, animales
770 transgénicos, modelos de trasplante). Si no se dispone de un modelo animal *in vivo*
771 pertinente, el solicitante podrá optar por realizar estudios en humanos teniendo en cuenta
772 principios para mitigar cualquier riesgo potencial.

773

774 **Paso 3: Estudios *in vivo***

775 Si se considera necesaria una evaluación *in vivo*, el enfoque del estudio o estudios (PK
776 y/o PD y/o seguridad) depende de la necesidad de información adicional. Los estudios
777 en animales deben diseñarse para maximizar la información obtenida. Los principios de
778 las 3R deben considerarse al diseñar cualquier estudio *in vivo*. Dependiendo de los
779 criterios de valoración utilizados, puede que no sea necesario sacrificar a los animales
780 al final del estudio. La duración del estudio (incluido el período de observación) debe
781 justificarse teniendo en cuenta el comportamiento farmacocinético del PR y su uso
782 clínico.

783

784 Cuando el modelo lo permita y si no se justifica lo contrario, se deben comparar
785 cuantitativamente la PK y PD del biosimilar y el PR, incluyendo, si es posible, una
786 evaluación dosis-concentración-respuesta que incluya la exposición prevista en
787 humanos.

788

789 Para los estudios de seguridad debería considerarse un enfoque flexible, en particular si
790 los primates no humanos son las únicas especies relevantes. Generalmente no se
791 recomienda la realización de estudios estándar de toxicidad a dosis repetidas en
792 primates no humanos. Si está debidamente justificado, se puede realizar un estudio de
793 toxicidad de dosis repetidas con un diseño refinado (por ejemplo, utilizando solo un nivel
794 de dosis de biosimilar y PR y/o solo un género) o una evaluación en vida de los
795 parámetros de seguridad (como la evaluación clínica, signos, peso corporal y funciones
796 vitales). Para estudios de toxicidad de dosis repetidas en los que sólo se evalúa una
797 dosis, ésta normalmente se seleccionaría en el extremo superior del rango de
798 dosificación y debería justificarse sobre la base de la toxicidad esperada del PR.

799

800 No se recomienda realizar estudios de toxicidad en especies no relevantes (es decir,
801 para evaluar únicamente la toxicidad inespecífica, basada en impurezas). Debido a los
802 diferentes procesos de producción utilizados por los fabricantes de productos
803 biosimilares y de PR, pueden ocurrir diferencias cualitativas en las impurezas
804 relacionadas con el proceso (por ejemplo, proteínas de la célula huésped). El nivel de
805 dichas impurezas debe mantenerse al mínimo, que es la mejor estrategia para minimizar
806 cualquier riesgo asociado.

807

808 Las diferencias cualitativas o cuantitativas de las variantes relacionadas con el producto
809 (por ejemplo, patrones de glicosilación, variantes de carga) pueden afectar las funciones
810 biológicas de la proteína recombinante y se espera que se evalúen mediante ensayos *in*
811 *vitro* apropiados.

812

813 Estas diferencias e impurezas pueden tener un efecto sobre el potencial inmunogénico
814 y el potencial de causar hipersensibilidad. Se reconoce que estos efectos son difíciles de
815 predecir a partir de estudios en animales y deberían evaluarse más a fondo en estudios
816 clínicos.

817

818 Aunque la evaluación de la inmunogenicidad en animales generalmente no predice la
819 inmunogenicidad en humanos, puede ser necesaria para la interpretación de estudios *in*
820 *vivo* en animales. Por lo tanto, se deben tomar y almacenar muestras de sangre para
821 futuras evaluaciones de datos farmacocinéticos/toxicocinéticos, si es necesario.

822

823 No se requieren estudios sobre farmacología de seguridad, toxicología para la
824 reproducción y carcinogenicidad para las pruebas no clínicas de biosimilares.

825

826 Generalmente no se requieren estudios sobre la tolerancia local. Sin embargo, si se
827 introducen excipientes para los cuales hay poca o ninguna experiencia con la vía de
828 administración clínica prevista, es posible que sea necesario evaluar la tolerancia local.
829 Si se realizan otros estudios *in vivo*, la evaluación de la tolerancia local puede ser parte
830 del diseño de ese estudio en lugar de la realización de estudios independientes.

831

832 Si los estudios de comparabilidad no clínicos *in vitro* y de calidad indican diferencias
833 relevantes entre el biosimilar y el PR (lo que hace improbable que finalmente se
834 establezca la biosimilaridad), entonces se debería considerar en cambio un desarrollo
835 independiente para respaldar una solicitud de autorización de comercialización completa.

836

837 **INFORMACIÓN CLÍNICA**

838 **1- Consideraciones clínicas generales**

839 Los estudios clínicos son un paso fundamental para confirmar la biosimilaridad. El
840 objetivo de estos estudios es confirmar la ausencia de diferencias clínicamente
841 relevantes entre el biosimilar propuesto y el PR.

842

843 Los estudios clínicos deben estar diseñados para proporcionar evidencia confirmatoria
844 del desempeño clínico semejante del biosimilar y del PR, y por lo tanto deben utilizar
845 estrategias de prueba que sean lo suficientemente sensibles para detectar cualquier
846 diferencia clínicamente relevante entre los productos. Si se detectan diferencias
847 relevantes entre el biosimilar y el PR en cualquier etapa del desarrollo, se deberán
848 explorar y justificar las razones.

849

850 El proceso de fabricación del producto biosimilar suele ser optimizado durante el
851 desarrollo. Los datos clínicos requeridos para el ejercicio de comparabilidad del
852 biosimilar deberán ser obtenidos con el producto biosimilar derivado del proceso de
853 fabricación comercial que representa el perfil de calidad de los lotes que se
854 comercializarán. En caso contrario, se requerirá evidencia adicional para demostrar que
855 el biosimilar que se comercializará es comparable al utilizado en los estudios clínicos
856 principales según ICH Q5E

857

858 El ejercicio de comparabilidad clínica debe incluir un estudio comparativo de
859 bioequivalencia que implique comparabilidad en PK y PD. La necesidad de un ensayo
860 clínico comparativo de eficacia y seguridad para el biosimilar propuesto (y el tipo de
861 ensayo si se requiere) estará influenciada por factores como:

- 862 a) La capacidad de caracterizar adecuadamente el biosimilar;
- 863 b) La disponibilidad de ensayos adecuados, sensibles y ortogonales para una
864 caracterización analítica y funcional adecuada;
- 865 c) El grado de similaridad analítica y funcional entre el biosimilar y el PR;
- 866 d) La existencia de un parámetro farmacodinámico relevante;
- 867 e) El grado de comprensión de los mecanismos de acción del producto biológico en
868 diferentes indicaciones y cómo se pueden investigar adecuadamente en pruebas
869 de unión y funcionales *in vitro*: la contribución de cada mecanismo de acción al
870 efecto clínico observado no es relevante siempre que pueda medirse;

- 871 f) El conocimiento de cualquier inmunogenicidad, como la incidencia de
872 anticuerpos contra el ingrediente farmacéutico activo y la magnitud de la
873 respuesta incluyendo también los niveles de anticuerpos neutralizantes y
874 anticuerpos dirigidos a sustancias endógenas (por ejemplo, eritropoyetina y
875 factores de coagulación);
- 876 g) Si el perfil de impurezas o la naturaleza de los excipientes del biosimilar suscita
877 preocupaciones clínicas.

878

879 El solicitante debe justificar científicamente cualquier reducción en la cantidad o el
880 alcance de los ensayos clínicos, si corresponde (es decir, estudios de PK/PD en
881 humanos, inmunogenicidad clínica, o seguridad y eficacia clínicas). Además, el diseño y
882 la duración de estos estudios deben estar adecuadamente fundamentados.

883

884 **2- Estudios de PK/PD en seres humanos**

885 **2.1 Farmacocinética (PK)**

886

887 Los estudios de PK/PD en seres humanos que comparan un producto sometido a
888 evaluación con un PR son componentes importantes para sustentar una demostración
889 de biosimilaridad. Estos estudios deben diseñarse para las mismas vías de
890 administración y dosis terapéuticas ya establecidas para el producto de referencia.
891 Cuando el PR y el biosimilar propuesto tengan más de una ruta de administración (más
892 comúnmente intravenosa y subcutánea); los estudios deberán ser realizados en la vía
893 de administración no intravenosa, ya que suele ser la vía más inmunogénica y
894 proporcionará información más significativa para el ejercicio de comparabilidad.

895

896 Es esperable que los estudios de PK como los de PD (en los que existe una medida de
897 PD relevante) establezcan biosimilaridad, a menos que el solicitante pueda justificar
898 científicamente que un elemento resulta innecesario.

899

900 Los estudios de farmacocinética deben realizarse preferiblemente en voluntarios sanos
901 (si se consideran éticos) y se debe tener cuidado de estandarizar a la población con
902 respecto a los factores que pueden influir en la variabilidad (por ejemplo, origen étnico,
903 peso corporal y género). Si la sustancia en investigación se asocia con riesgos o

904 problemas de tolerabilidad que se consideran inaceptables para voluntarios sanos, será
905 necesario realizar los estudios de farmacocinética en pacientes.

906

907 El tamaño de la muestra debe ser adecuado, teniendo en cuenta la variabilidad PK en la
908 población del estudio, y se debe considerar si un diseño cruzado o de grupos paralelos
909 sería el más adecuado. Si existen modelos poblacionales de PK o PK-PD apropiados
910 para el PR en la literatura, se puede considerar el uso de modelado y simulación para
911 optimizar el diseño del estudio, como la justificación de la(s) dosis y la selección de la
912 población de estudio más sensible para detectar posibles diferencias en PK, así como la
913 elección del tamaño de la muestra

914

915 El diseño preferido es un estudio de PK aleatorizado, de dosis única, cruzado de dos
916 ramas y dos secuencias, utilizando una dosis dentro del rango terapéutico en el cual la
917 capacidad para detectar diferencias sea suficiente para observar diferencias
918 significativas. El diseño cruzado elimina la variabilidad entre sujetos y, en comparación
919 con el diseño de grupos paralelos, reduce el tamaño de muestra necesario para
920 demostrar perfiles PK equivalentes entre el biosimilar y el PR. Los periodos de
921 tratamiento deben estar separados por una fase de lavado suficientemente larga para
922 garantizar que las concentraciones del fármaco estén por debajo del límite inferior de
923 cuantificación bioanalítica en todos los sujetos al inicio del segundo periodo, es decir, al
924 menos 5 veces la vida media terminal.

925

926 Cuando un diseño cruzado no es adecuado (por ejemplo, en el caso de productos
927 biológicos con una vida media muy larga o asociada a inmunogenicidad que afecte a la
928 farmacocinética), entonces se debe considerar un estudio de grupos paralelos. En los
929 estudios de grupos paralelos, se debe tener cuidado de evitar cualquier desequilibrio
930 entre los grupos de tratamiento que pueda afectar a la farmacocinética de la sustancia
931 investigada (por ejemplo, con respecto al origen étnico, el peso corporal y el sexo).

932

933 En los casos en que en caso de que el estudio de dosis única no pueda realizarse en
934 voluntarios sanos debido a riesgos o razones de tolerabilidad, o si el estudio de dosis
935 única no es factible en pacientes, es aceptable como estudio farmacológico pivotal, el
936 estudio de dosis múltiples en pacientes. Los estudios de dosis múltiples también pueden

937 ser aceptables en situaciones excepcionales en las que los problemas con la sensibilidad
938 del método analítico impidan mediciones suficientemente precisas de la concentración
939 plasmática o sérica después de la administración de una dosis única. Sin embargo, dado
940 que un estudio de dosis múltiples es menos sensible para detectar diferencias en la
941 $C_{máx}$ que un estudio de dosis única, esto solo será aceptable con una justificación
942 sólida.

943

944 La comparación farmacocinética del biosimilar y el PR no solo debe incluir la tasa y la
945 extensión de absorción, sino también un análisis descriptivo de las características de
946 eliminación, es decir, el clearance y/o vida media de eliminación, que puede diferir entre
947 el biosimilar y el PR.

948 Los criterios de aceptación para la demostración de la biosimilaridad farmacocinética
949 entre el biosimilar y el producto de referencia deben estar predefinidos y debidamente
950 justificados. Cabe señalar que los criterios utilizados en los estudios clínicos estándar de
951 comparabilidad farmacocinética (estudios de bioequivalencia) pueden no ser
952 necesariamente aplicables a todos los productos. Sin embargo, el rango tradicional de
953 equivalencia del 80-125% será en la mayoría de los casos lo suficientemente
954 conservador como para establecer perfiles de PK similares.

955

956 Otros estudios farmacocinéticos, como los estudios de interacción (con fármacos que
957 probablemente se usarán concomitantemente) o estudios en poblaciones especiales (por
958 ejemplo, niños, ancianos y pacientes con insuficiencia renal o hepática), no son
959 necesarios para un biosimilar.

960

961 Se debe prestar especial atención al método analítico seleccionado según su capacidad
962 para detectar y seguir el curso temporal de la proteína en una matriz biológica compleja
963 que contiene muchas otras proteínas. El método debe optimizarse para proporcionar una
964 especificidad y sensibilidad satisfactorias y un rango de cuantificación de exactitud y
965 precisión adecuadas. El mismo ensayo debe utilizarse para detectar las concentraciones
966 séricas tanto del biosimilar como del PR.

967

968 En algunos casos, la presencia de concentraciones medibles de proteínas endógenas
969 puede afectar sustancialmente la medición del perfil de concentración-tiempo de la

970 proteína exógena administrada. En tales casos, el fabricante debe describir y justificar el
971 enfoque adoptado para minimizar la influencia de la proteína endógena en los resultados
972 (por ejemplo, corrección basal).

973 En algunos casos, puede que no sea posible o significativo establecer la similaridad de
974 PK debido a la naturaleza de la sustancia, la vía de administración (por ejemplo, para la
975 administración intraocular) o una variabilidad farmacocinética inaceptablemente alta. En
976 tales casos, la biosimilaridad clínica debe estar respaldada por la farmacodinamia, la
977 inmunogenicidad y/u otros parámetros clínicos.

978

979 **2.2 Farmacodinamia (PD)**

980 Los parámetros farmacodinámicos deben investigarse preferiblemente como parte de los
981 estudios comparativos de PK. En algunos casos, no es razonable realizar estudios de
982 PK, y en esos casos los marcadores PD pueden desempeñar un papel más importante.
983 Los efectos de la farmacodinamia deben investigarse en una población adecuada
984 utilizando una dosis o dosis múltiple dentro de la parte más sensible de la curva dosis-
985 respuesta con el fin de maximizar la posibilidad de detectar diferencias entre el biosimilar
986 y el PR. Los marcadores de farmacodinamia deben seleccionarse sobre la base de su
987 relevancia clínica.

988

989 **2.3. Estudios confirmatorios PK y/o PD**

990 En ciertos casos, los estudios comparativos de PK/PD pueden ser suficientes para
991 demostrar la comparabilidad clínica del biosimilar y el PR, siempre que se cumplan las
992 siguientes condiciones:

- 993 a) Los rangos de aceptación para los puntos finales confirmatorios de PK y/o PD están
994 predefinidos y adecuadamente justificados;
- 995 b) el biomarcador PD refleja el mecanismo de acción del producto biológico;
- 996 c) el biomarcador PD es sensible a las posibles diferencias entre el biosimilar propuesto
997 y el PR;
- 998 d) el ensayo del biomarcador PD está validado.

999

1000 **3. Estudios de eficacia**

1001 Los ensayos clínicos de medicamentos biosimilares no tienen por objeto demostrar la
1002 eficacia *per se*, ya que se ha establecido con el PR. El objetivo es confirmar el
1003 desempeño clínico comparable del biosimilar y del PR.

1004

1005 Un ensayo comparativo de eficacia puede no ser necesario si se puede inferir suficiente
1006 evidencia de biosimilaridad a partir de otras partes del ejercicio de comparabilidad. Si se
1007 requiere un ensayo clínico comparativo, este debe confirmar que el desempeño clínico
1008 del biosimilar y del PR es comparable. La demostración de potencia comparable y de
1009 perfiles PK y/o PD proporciona la base para el uso de la posología del PR en el ensayo
1010 clínico comparativo.

1011 Si se considera necesario un ensayo clínico comparativo entre el biosimilar y el PR, se
1012 espera que sea un ensayo clínico aleatorizado, controlado y con el poder estadístico
1013 adecuado, realizado en una población de pacientes que permita la medición sensible de
1014 los parámetros clínicos deseados. Los principios de tales ensayos están establecidos en
1015 las guías pertinentes de la ICH.

1016

1017 En general, la población de estudio debe ser representativa de las indicaciones
1018 terapéuticas aprobadas del PR y ser sensible a la detección de posibles diferencias entre
1019 el biosimilar y la referencia. Ocasionalmente, los cambios en la práctica clínica pueden
1020 requerir una desviación de la indicación terapéutica aprobada, por ejemplo, en términos
1021 de medicación concomitante utilizada en un tratamiento combinado, línea de terapia o
1022 gravedad de la enfermedad.

1023 Los ensayos clínicos deben diseñarse de modo tal de que puedan demostrar que el
1024 producto en proceso de evaluación y potencial registro no tiene ni actividad disminuida
1025 ni aumentada en comparación con el PR.

1026

1027 La eficacia similar implica que se pueden lograr efectos terapéuticos similares al usar la
1028 misma posología, y se deben utilizar las mismas dosis y pautas de tratamiento en los
1029 ensayos clínicos que comparan el biosimilar y el PR.

1030

1031 Los diseños de ensayos de equivalencia (que requieren márgenes de comparabilidad
1032 superior e inferior) son los preferidos para asegurar que el biosimilar no sea clínicamente
1033 menos o más efectivo que el PR cuando se usa con las mismas dosis

1034

1035 Los diseños de no inferioridad (que requieren solo un margen) o los ensayos con
1036 márgenes asimétricos pueden considerarse si están adecuadamente justificados.

1037 .- Un diseño de no inferioridad podría ser aceptable, si está justificado por el solicitante,
1038 por ejemplo:

1039 a) Para productos biológicos con alta eficacia (por ejemplo, una tasa de respuesta
1040 superior al 90%), lo que dificulta establecer un margen superior; o

1041 b) En presencia de un amplio margen de seguridad.

1042

1043 .- En los ensayos con márgenes asimétricos, el límite más estrecho debe descartar una
1044 eficacia inferior y el límite más amplio debe descartar una eficacia superior.

1045

1046 El uso de márgenes asimétricos debe estar completamente justificado por el patrocinador
1047 del biosimilar propuesto. Los factores que permitirían el uso de tales márgenes en un
1048 ensayo clínico incluyen:

1049 a) Si la dosis utilizada en el estudio clínico está cerca de la meseta de la curva dosis-
1050 respuesta; y

1051 b) Existe poca probabilidad de efectos adversos relacionados con la dosis (por
1052 ejemplo, toxicidad).

1053

1054 Los resultados finales obtenidos de los ensayos clínicos comparativos, junto con los
1055 datos analíticos, funcionales y de PK comparativos, determinarán si el biosimilar y el PR
1056 pueden considerarse clínicamente similares. Si se encuentran diferencias clínicamente
1057 relevantes, se debe realizar un análisis de causa raíz. Si no se puede encontrar una
1058 causa plausible que no esté relacionada con el producto, el nuevo producto no debe
1059 considerarse similar al PR.

1060

1061 Los estudios de eficacia deben realizarse utilizando un criterio de valoración (*end-point*)
1062 clínicamente relevante y sensible dentro de una población homogénea que responda a
1063 los efectos farmacológicos del producto biológico de interés para demostrar que no
1064 existan diferencias clínicamente significativas entre el biosimilar y el PR. No es necesario
1065 utilizar los mismos criterios principales de valoración de la eficacia que los utilizados en
1066 la solicitud de autorización de comercialización del PR. Sin embargo, es recomendable

1067 incluir algunos criterios de valoración comunes (por ejemplo, como criterios de valoración
1068 secundarios) para facilitar las comparaciones con los ensayos clínicos realizados con el
1069 PR.

1070

1071 En el proceso de selección de la población del estudio para un ensayo comparativo de
1072 seguridad y eficacia, se debe considerar, por ejemplo, si los sujetos de estudio presentan
1073 características consistentes con las de las poblaciones estudiadas para la autorización
1074 del PR para la misma indicación y si los pacientes tienen distintas comorbilidades y
1075 estados de enfermedad (por ej. inmunocompetentes o inmunodeprimidos) y si reciben
1076 medicaciones diferentes en forma simultánea. En general, utilizar poblaciones similares
1077 en los ensayos resulta esencial para sustentar la presunción de constancia, que es crítica
1078 a fin de interpretar el hallazgo de equivalencia en una prueba comparativa.

1079

1080 **4. Seguridad Clínica**

1081 Los datos de seguridad deben recopilarse a lo largo del desarrollo clínico, tanto de los
1082 estudios de PK/PD como de los ensayos de eficacia clínica. El tipo y la cantidad de los
1083 datos requeridos para caracterizar el perfil de seguridad del biosimilar dependerán de:

1084 (a) el tipo, la frecuencia y la gravedad de los eventos/reacciones adversas en
1085 comparación con el PR;

1086 (b) si estos se deben a acciones farmacológicas exageradas;

1087 (c) el grado de similaridad analítica y funcional entre el biosimilar y el PR; y

1088 (d) la presencia de impurezas y excipientes novedosos en el biosimilar respecto al
1089 PR

1090

1091 Si el programa clínico del biosimilar se limita a estudios confirmatorios de PK/PD, esto
1092 deberá estar adecuadamente justificado y se debe realizar una evaluación de riesgos
1093 para determinar la necesidad de obtener datos adicionales de seguridad para el
1094 biosimilar.

1095

1096 Si el biosimilar contiene impurezas que no están presentes en el PR (por ejemplo, debido
1097 al uso de un sistema de expresión novedoso), puede ser necesario generar más datos
1098 de seguridad, o se debe proporcionar una justificación científica de por qué dichos datos
1099 no son necesarios.

1100

1101 Como para todos los medicamentos, será necesario un seguimiento adicional de la
1102 seguridad del biosimilar en la fase posterior a la comercialización.

1103

1104 **5. Inmunogenicidad**

1105 La evaluación de la inmunogenicidad clínica es una característica distintiva de las
1106 especialidades medicinales de origen biológico, existen distintos factores que deben
1107 considerarse inicialmente, tales como: secuencia de aminoácidos; grado de glicosilación,
1108 pureza y excipientes del producto, datos de estabilidad y forma de almacenamiento,
1109 dosis y vías de administración y estado del sistema inmune del paciente.

1110

1111 El objetivo de la evaluación de la inmunogenicidad clínica es evaluar las diferencias
1112 potenciales entre el producto sujeto a evaluación y el PR en la incidencia y gravedad de
1113 respuestas inmunológicas en seres humanos. Las respuestas inmunológicas pueden
1114 afectar tanto la seguridad como la eficacia del producto, por ejemplo, alterar la PK, inducir
1115 anafilaxia, o promover el desarrollo de anticuerpos neutralizantes que neutralizan el
1116 producto, así como a la proteína endógena.

1117

1118 Debe establecerse que no existen diferencias clínicamente significativas en la respuesta
1119 inmunológica entre un producto en evaluación y el PR, ello constituye un elemento
1120 esencial en la demostración de la biosimilaridad. En líneas generales, los datos de
1121 estudios estructurales, funcionales y de animales no son adecuados para predecir la
1122 inmunogenicidad del producto propuesto en seres humanos. Por lo tanto, se deberá
1123 evaluar el perfil de inmunogenicidad dentro del contexto de los estudios clínicos antes
1124 mencionados (PK/PD/Seguridad/Eficacia).

1125

1126 La inmunogenicidad debe investigarse como parte del paquete de evaluación clínica del
1127 biosimilar en relación con el PR, a menos que el fabricante pueda proporcionar una
1128 justificación científica que demuestre que los datos de inmunogenicidad en humanos no
1129 son necesarios. Dicha justificación debe basarse en el grado de similaridad fisicoquímica
1130 entre el biosimilar y el PR, así como en una evaluación exhaustiva del riesgo de
1131 inmunogenicidad no deseada y las consecuencias clínicas conocidas del PR. Aunque la
1132 información publicada será útil para adquirir conocimiento sobre el riesgo de

1133 inmunogenicidad del PR y planificar la estrategia de inmunogenicidad, generalmente no
1134 es suficiente para respaldar la aprobación del biosimilar. El objetivo del programa de
1135 inmunogenicidad es excluir un aumento inaceptable o marcado en la inmunogenicidad
1136 del biosimilar en comparación con la inmunogenicidad del PR, y generar datos
1137 descriptivos que respalden la aprobación del biosimilar y su uso clínico. clínico.

1138

1139 El alcance del programa de inmunogenicidad clínica variará en función de una gama de
1140 factores, lo que incluye el alcance de la similaridad analítica entre el producto propuesto
1141 y el PR, y la incidencia y consecuencias clínicas de las respuestas inmunológicas del
1142 referente. Si las consecuencias clínicas son graves, (es decir, cuando el referente es la
1143 contraparte terapéutica de una proteína endógena con una función biológica crítica no
1144 redundante o se sabe que provoca anafilaxia), se requerirán evaluaciones de
1145 inmunogenicidad más amplias. Si se lleva a cabo un estudio de inmunogenicidad, el
1146 informe del estudio debe incluir datos sobre la incidencia de anticuerpos, la magnitud de
1147 la respuesta de anticuerpos anti droga y la capacidad de neutralización, si los anticuerpos
1148 son transitorios o persistentes, y su impacto en la PK y los correlatos clínicos.

1149

1150 Los ensayos analíticos deben ser capaces de detectar todos los anticuerpos
1151 desarrollados contra la molécula biosimilar y preferentemente también los anticuerpos
1152 contra la molécula de referencia. Por lo general, la incidencia y la naturaleza de los
1153 anticuerpos (reactividad cruzada, epítomos blanco y actividad neutralizante) deben
1154 medirse e interpretarse en relación con su posible efecto sobre la eficacia clínica y los
1155 parámetros de seguridad.

1156

1157 La población del ensayo usada para comparar la inmunogenicidad debe justificarse
1158 debidamente. Si un solicitante pretende extrapolar hallazgos de inmunogenicidad de una
1159 indicación a otras indicaciones, debe considerar utilizar la población de estudio y el
1160 régimen terapéutico que sean más sensibles para detectar una diferencia en las
1161 respuestas inmunológicas. La selección de *end-points* de inmunogenicidad clínica o
1162 medidas de PD asociadas con respuestas inmunológicas a proteínas terapéuticas (por
1163 ej. formación de anticuerpos y niveles de citoquinas) deben considerar las cuestiones de
1164 inmunogenicidad que han surgido durante el uso del PR. Los solicitantes deben definir
1165 prospectivamente los criterios de respuesta inmunológica clínica (por ej. definiciones de

1166 acontecimientos clínicos significativos), utilizando criterios establecidos cuando
1167 estuvieran disponibles, para cada tipo de respuesta inmunológica.

1168

1169 La duración del estudio de inmunogenicidad debe justificarse caso por caso en función
1170 de la duración del curso de tratamiento, la desaparición del activo de la circulación (para
1171 evitar la interferencia del antígeno en los ensayos) y el tiempo de aparición de la
1172 respuesta inmunitaria humoral (al menos cuatro semanas cuando se utiliza un agente
1173 inmunosupresor). La duración del seguimiento debe justificarse en función de la
1174 evolución temporal y las características de las respuestas inmunitarias no deseadas
1175 descritas para el PR, por ejemplo, un riesgo bajo de inmunogenicidad clínicamente
1176 significativa o una tendencia no significativa al aumento de la inmunogenicidad con el
1177 tiempo.

1178

1179 El período de seguimiento debe determinarse sobre la base de (1) evolución temporal
1180 de la generación de respuestas inmunológicas (tal como el desarrollo de anticuerpos
1181 neutralizantes, respuestas inmunológicas producidas por células), y las secuelas clínicas
1182 esperadas (informadas por experiencia con el PR), (2) evolución temporal de la
1183 desaparición de las respuestas inmunológicas y de las secuelas clínicas con
1184 posterioridad a la interrupción del tratamiento, y (3) período de administración del
1185 producto.

1186 En cuanto a la respuesta buscada, se espera que los estudios de inmunogenicidad
1187 clínica evalúen lo siguiente:

1188 1) Anticuerpo de fijación: título, especificidad, evolución temporal del desarrollo,
1189 persistencia, desaparición y asociación con las secuelas clínicas.

1190 2) Anticuerpo neutralizante: todo lo anterior, más capacidad neutralizante para
1191 todas las funciones relevantes (por ej. absorción y actividad catalítica, o cualquier otro
1192 mecanismo de neutralización conocido).

1193

1194 **Extrapolación de Seguridad y Eficacia**

1195 Cuando el PR cuente con más de una indicación terapéutica, el biosimilar debe mostrar
1196 comparabilidad en una indicación y la extrapolación de los datos clínicos a otras
1197 indicaciones pueden ser aceptables luego de estar justificadas científicamente. En los
1198 casos en los que no esté claro si la seguridad y la eficacia en una indicación sean

1199 pertinentes para otra indicación, se requerirán datos adicionales. La extrapolación debe
1200 considerarse a la luz de la totalidad de los datos, es decir, los datos de calidad, los datos
1201 clínicos y no clínicos. Se espera que la seguridad y la eficacia puedan ser extrapoladas
1202 cuando se haya demostrado la comparabilidad de los biosimilares mediante una
1203 investigación fisicoquímica exhaustiva y análisis estructurales, así como mediante
1204 pruebas funcionales *in vitro* complementadas con datos clínicos (eficacia y datos de
1205 seguridad y/o PK/PD) en una indicación terapéutica.

1206

1207 Se requieren datos adicionales en ciertas situaciones, tales como:

1208 1. El IFA del PR interactúa con varios receptores que pueden tener un impacto diferente
1209 en las indicaciones terapéuticas probadas y no probadas.

1210 2. El IFA en sí tiene más de un sitio activo y los sitios pueden tener un impacto en
1211 diferentes indicaciones terapéuticas.

1212 3. La indicación terapéutica estudiada no es relevante para las demás en términos de
1213 eficacia o seguridad, es decir, no es sensible a las diferencias en todos los aspectos
1214 relevantes de la eficacia y la seguridad.

1215

1216 La inmunogenicidad está relacionada con múltiples factores, como la vía de
1217 administración, el régimen de dosificación, factores relacionados con el paciente y
1218 factores relacionados con la enfermedad (por ejemplo, co-medicación, tipo de
1219 enfermedad, estado). Por lo tanto, la inmunogenicidad podría diferir entre indicaciones y
1220 la extrapolación deberá justificarse para la indicación/vía de administración estudiada
1221 para otros usos del PR.

1222

1223 **Farmacovigilancia**

1224 Los datos de los estudios clínicos previos a la autorización suelen ser insuficientes para
1225 identificar efectos adversos poco frecuentes. De esta manera, la seguridad clínica de los
1226 biosimilares debe ser objeto de un estrecho seguimiento continuo durante la fase
1227 posterior a la aprobación, incluida la evaluación continua de la relación beneficio-riesgo,
1228 en cumplimiento de la normativa de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia vigente.

1229

1230 En el marco del procedimiento de autorización, el solicitante debe presentar una
1231 descripción de la farmacovigilancia y un plan de gestión de riesgos de conformidad con

1232 la legislación vigente y las directrices de farmacovigilancia. El plan de gestión de riesgos
1233 debe tener en cuenta los riesgos identificados y potenciales asociados con el uso del PR
1234 y debe detallar cómo se abordarán estas cuestiones en el seguimiento posterior a la
1235 comercialización. La inmunogenicidad debe abordarse específicamente en este
1236 contexto. Cualquier control de seguridad impuesto al PR o a la clase de medicamento
1237 debe estar en el plan de farmacovigilancia del biosimilar. También deben incluirse en el
1238 programa de gestión de riesgos actividades de minimización de riesgos para el PR.

BORRADOR