



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA RECONSTRUCCIÓN DE LA NACIÓN ARGENTINA

Informe

Número:

Referencia: REQUERIMIENTOS, LINEAMIENTOS Y CRITERIOS PARA EL EJERCICIO DE COMPARABILIDAD DE ESPECIALIDADES MEDICINALES BIOSIMILARES

ANEXO I

REQUERIMIENTOS, LINEAMIENTOS Y CRITERIOS PARA EL EJERCICIO DE COMPARABILIDAD DE ESPECIALIDADES MEDICINALES BIOSIMILARES, en el marco de la Disposición ANMAT N° 7729/11

INDICE

- 1.- ALCANCE
- 2.- CONSIDERACIONES GENERALES DE BIOSIMILITUD DEL PRODUCTO PROPUESTO COMO BIOSIMILAR
- 3.- DEL PRODUCTO DE REFERENCIA (PR)
- 4.- DEL PROCESO DE FABRICACIÓN
- 5.- DOCUMENTACIÓN A PRESENTAR
- 6.- EJERCICIO DE COMPARABILIDAD
 - 6.1. INFORMACIÓN DE CALIDAD
 - 6.2. INFORMACIÓN NO CLÍNICA
 - 6.2.1. Paso 1- Estudios in vitro

6.2.2. Paso 2- Determinación de la necesidad de estudios in vivo

6.2.3. Paso 3: Estudios in vivo

6.3. INFORMACIÓN CLÍNICA

6.3.1. Consideraciones clínicas generales

6.3.2. Estudios de PK/PD en seres humanos

6.3.2.1 Farmacocinética (PK)

6.3.2.2 Farmacodinamia (PD)

6.3.2.3. Estudios confirmatorios PK y/o PD

6.3.3. Estudios de eficacia

6.3.4. Seguridad Clínica

6.3.5. Inmunogenicidad

6.4. Extrapolación de Seguridad y Eficacia

7. Farmacovigilancia

1.- ALCANCE

Los lineamientos establecidos en el presente documento se aplican a productos biológicos que pueden ser bien caracterizados, como péptidos y proteínas terapéuticas derivadas de tecnología de ADN recombinante. Algunos de los principios de este documento pueden aplicarse a heparinas de bajo peso molecular y a análogos recombinantes de productos derivados de plasma. Se excluyen del presente documento a las vacunas preventivas, a los productos derivados de plasma y a los medicamentos de terapia de avanzada.

2.- CONSIDERACIONES GENERALES DE BIOSIMILITUD DEL PRODUCTO PROPUESTO COMO BIOSIMILAR:

Debe reunir las siguientes características:

- a.- La posología y la vía de administración deberá ser la misma para el biosimilar propuesto que para el PR.
- b.- Las indicaciones de uso del producto cuya autorización se solicita deben coincidir con aquellas aprobadas para el PR.
- c.- El ingrediente farmacéutico activo (IFA) de un biosimilar debe ser similar, en términos moleculares y biológicos, al del PR. Por ejemplo, si el IFA es una proteína, se espera que la secuencia de aminoácidos sea

idéntica.

d.- Diferencias del PR en cuanto a concentración, forma farmacéutica, formulación, excipientes o presentación requieren justificación científica e información adicional. Cualquier diferencia no debe comprometer la seguridad del producto.

e.- Los cambios destinados a mejorar la eficacia respecto al PR no son compatibles con el enfoque de biosimilitud, con lo cual si el producto presenta dichas diferencias no reúne las características para ser biosimilar. No obstante, las diferencias en cuanto a ventajas en seguridad podrían ser aceptables.

f.- El PR puede tener más de una indicación terapéutica. Cuando se ha demostrado la comparabilidad de biosimilares en una indicación, la extrapolación de los datos clínicos a otras indicaciones del PR podría ser aceptable, pero debe justificarse científicamente. Sin embargo, si no es claro si la seguridad y eficacia comprobadas en una indicación son aplicables a otra, será necesario aportar datos adicionales.

g.- Los estudios de estabilidad en tiempo real determinarán las condiciones de conservación y vida útil del biosimilar, que puede o no ser la misma que para el PR. Los estudios de estabilidad para el IFA deben realizarse utilizando envases y condiciones representativas del envase y condiciones reales. Los estudios de estabilidad del producto terminado deben realizarse en el sistema de cierre-envase comercial propuesto.

3.- DEL PRODUCTO DE REFERENCIA (PR)

Debe reunir las siguientes condiciones:

a.- Estar autorizado según la evaluación de un expediente de registro completo, incluyendo requerimientos de calidad, no clínicos y clínicos; comercializado durante un período de tiempo adecuado con calidad, seguridad y eficacia demostradas y con suficiente evidencia de su perfil riesgo-beneficio.

b.- Debe encontrarse autorizado por ANMAT y demostrar comercialización efectiva en nuestro país. No obstante, una especialidad medicinal autorizada por otra Autoridad Sanitaria de referencia diferente a esta Administración, podrá ser considerada como referente en la medida que se disponga suficiente experiencia y conocimiento respecto de su uso y existencia en el mercado.

c.- Para asegurar la representatividad del producto de referencia en el ejercicio de comparabilidad, su adquisición debe realizarse dentro del país y debe corresponder a lotes efectivamente comercializados en el mercado local.

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

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

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

4.- DEL PROCESO DE FABRICACIÓN

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

Para producir un biosimilar de alta calidad y lo más similar posible al PR, el fabricante debe recopilar todo el conocimiento disponible sobre el mismo, incluyendo el tipo de célula huésped, la formulación del producto y el sistema de cierre del envase utilizado en su comercialización. Aunque el biosimilar podría no estar expresado en el mismo tipo de célula huésped que el PR, se recomienda utilizar un tipo de célula huésped similar para minimizar el riesgo de cambios críticos en los atributos de calidad de la proteína, las modificaciones postraduccionales, y los perfiles de impurezas relacionadas tanto con el producto como con el proceso, que podrían afectar los resultados clínicos y la inmunogenicidad. Si se emplea una célula huésped diferente (por ejemplo, para evitar estructuras glicosídicas no deseadas y potencialmente inmunogénicas presentes en el PR), es fundamental evaluar detenidamente los cambios introducidos en las sustancias relacionadas con el producto y con el proceso. Esta información deberá ser debidamente presentada.

El proceso de fabricación utilizado puede afectar significativamente la estructura del IFA y, por lo tanto, impactar en la potencia del producto. Por ejemplo, en el caso de los anticuerpos monoclonales (mAbs), al decidir sobre el sistema de expresión a emplear, los fabricantes deben guiarse por el potencial de modificaciones tanto enzimáticas como no enzimáticas, tales como la formación incompleta de enlaces disulfuro, formación de agregados, glicosilación, ciclización de pirrolidona N-terminal, procesamiento de lisina C-terminal, desamidación, isomerización y oxidación, modificación de los aminoácidos N-terminales por ácido maléico y amidación del aminoácido C-terminal.

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

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

Aunque se aplican los mismos principios, la evaluación de los cambios en el proceso de fabricación debe considerarse de manera independiente del ejercicio de comparabilidad utilizado para demostrar la biosimilitud con el PR. Los datos fundamentales para demostrar la biosimilitud deben generarse a partir de lotes del biosimilar fabricados con el proceso de fabricación comercial y que representen el perfil de calidad de los lotes que serán comercializados.

5.- DOCUMENTACIÓN A PRESENTAR

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

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

6.- EJERCICIO DE COMPARABILIDAD

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

6.1. INFORMACIÓN DE CALIDAD

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

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

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

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

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

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

- El multiplicador “x” del enfoque “media \pm x SD” de los datos de lotes de PR” debe ser justificado, y su establecimiento debe basarse en la criticidad del atributo de calidad evaluado, siendo el multiplicador más pequeño para los atributos de calidad altamente críticos.
- El uso de otros enfoques debe ser debidamente justificado. Un enfoque más conservador, como el de rango mínimo-máximo obtenido de los estudios de caracterización del PR, puede asociarse con falsos negativos, mientras que un enfoque como el de intervalos de tolerancia, cuando el número de lotes de PR utilizados es limitado, puede asociarse con falsos positivos.

Los criterios de biosimilitud más frecuentemente aplicados requieren que un porcentaje de los lotes del biosimilar propuesto (entre el 90 % y el 100 %) se encuentren dentro del rango de biosimilitud. Estos criterios deben ser establecidos en el protocolo previo al inicio de la evaluación de la comparabilidad. Cabe señalar que los rangos aceptables utilizados para el ejercicio de comparabilidad deben manejarse por separado de las especificaciones de liberación.

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

Lotes de PR: Para la caracterización de lotes independientes del PR, se recomienda que los lotes sean obtenidos durante un período de tiempo prolongado. Estos lotes deben incluir aquellos utilizados en los estudios clínicos de

comparabilidad con el biosimilar propuesto. En general, un mayor número de lotes de PR proporcionará una mejor estimación de la variabilidad real entre lotes y permitirá una comparación estadística más sólida con el biosimilar propuesto. Los lotes de PR deben transportarse y almacenarse de acuerdo a las condiciones de almacenamiento aprobadas y deben utilizarse dentro de su vida útil. Cualquier modificación deberá estar debidamente justificada. El PR utilizado en el ejercicio de comparabilidad de biosimilares debe estar claramente identificado (por ejemplo, nombre comercial, forma farmacéutica, formulación, dosis, sitio de elaboración, número de lotes). Deben utilizarse varios lotes diferentes del PR para proporcionar datos sólidos de comparabilidad con el fin de generar un perfil de calidad representativo. Cuando se disponga de varias dosis o presentaciones, su selección deberá estar debidamente justificada. La antigüedad de los diferentes lotes de PR (en relación con las fechas de caducidad) también debe tenerse en cuenta a la hora de establecer el perfil de calidad objetivo.

Lotes del biosimilar propuesto: Los lotes de biosimilar propuesto a incluirse en el estudio de comparabilidad deben ser elaborados utilizando el proceso comercial propuesto y deben preferentemente ser originados a partir de diferentes lotes de IFA. Los lotes de productos biosimilares utilizados durante todo el ejercicio de comparabilidad que sean elaborados en países que no formen parte del Anexo 1 deberán contar con la aprobación de planta de fabricación del Ingrediente farmacéutico activo y producto terminado previamente inspeccionada y aprobada por ANMAT. Esta certificación será un requisito indispensable al momento de solicitar la evaluación del candidato biosimilar, garantizando el cumplimiento de los estándares de calidad, seguridad y buenas prácticas de fabricación exigidos por la normativa vigente de ANMAT. Generalmente, cada valor de un atributo evaluado para un biosimilar debe ser aportado por un lote independiente. Por ejemplo, un lote de producto elaborado a partir de un lote de un IFA se considera un lote independiente, mientras que diferentes lotes de producto elaborados a partir del mismo lote de IFA, no se consideran independientes. Adicionalmente, lotes a pequeña escala o piloto pueden incluirse en el estudio, siempre que se establezca previamente la comparabilidad entre la pequeña escala y la escala comercial, según ICH Q5E. Generalmente se deben incluir en el estudio de comparabilidad, tanto los lotes elaborados a escala comercial, como los lotes PPQ y los lotes utilizados en los ensayos clínicos.

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

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

Si bien no es necesario que los ensayos utilizados en los estudios de caracterización estén validados, deben ser científicamente sólidos y estar calificados para garantizar resultados significativos y confiables.

Se deben proporcionar datos brutos representativos para los métodos analíticos, incluyendo reproducciones de alta calidad de geles y cromatogramas. Adicionalmente, se deben presentar datos tabulados que resuman el conjunto de datos completo y que muestren los resultados de todos los análisis de liberación y caracterización realizados con el biosimilar propuesto y el PR. Cuando sea posible, se debe generar una representación gráfica de los conjuntos de datos que permita comparar visualmente los datos analíticos del biosimilar propuesto y el PR. Los resultados deben ir acompañados de una interpretación y discusión exhaustiva de los hallazgos, destacando las similitudes y diferencias observadas entre el biosimilar propuesto y el PR.

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

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

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

k) Actividad biológica: La actividad biológica es la capacidad o habilidad específica del producto para lograr un efecto biológico definido. Sirve para múltiples propósitos en la evaluación de la calidad del producto y es necesaria para la caracterización y para el análisis de lotes. Idealmente, el ensayo biológico utilizado podrá reflejar el mecanismo de acción conocido del IFA del PR y, por lo tanto, servirá como un vínculo con la actividad clínica. El uso de ensayos biológicos relevantes con precisión, exactitud y sensibilidad adecuadas proporciona un medio importante para confirmar que no existe una diferencia funcional significativa entre el biosimilar propuesto y el PR. Para un producto con múltiples actividades biológicas, los fabricantes deben realizar, como parte de la caracterización del producto, un conjunto de ensayos funcionales relevantes diseñados para evaluar el rango de actividades del producto. Por ejemplo, ciertas proteínas poseen múltiples dominios funcionales que expresan actividades enzimáticas y de unión a receptores. En tales situaciones, los fabricantes deben evaluar y comparar todas las actividades funcionales relevantes del biosimilar propuesto y el PR. La potencia es la medida de la actividad biológica. El ensayo de potencia debe utilizarse junto con un material de referencia (MR) calificado interno que sea representativo del material biosimilar. Cuando sea apropiado, se deben utilizar estándares internacionales o nacionales y reactivos de referencia para determinar la potencia del producto y expresar los resultados en unidades internacionales (UI); para otros productos, se debe utilizar un MR interno adecuado. Los MR internos deben calibrarse cuantitativamente con un estándar internacional o nacional o un reactivo de referencia, cuando esté disponible y sea apropiado. Dependiendo del propósito del método (ensayo de liberación de lote o caracterización), los ensayos funcionales utilizados pueden o no estar completamente validados, pero deben ser científicamente sólidos y producir resultados consistentes y confiables. La información disponible sobre estos ensayos (incluido el grado de validación, los parámetros evaluados y los datos de validación disponibles) debe confirmarse antes de aplicarlos a la prueba y establecer la biosimilitud entre un biosimilar y su PR. Dado que muchos ensayos biológicos presentan una variabilidad relativamente alta, lo que puede dificultar la detección de diferencias pequeñas pero clínicamente significativas entre el biosimilar propuesto y el PR, es fundamental desarrollar y emplear métodos analíticos de alta precisión y sensibilidad. Además de los ensayos basados en células, se pueden utilizar pruebas de unión a dianas, que suelen mostrar menor variabilidad. Para minimizar esta variabilidad y garantizar resultados confiables, se recomienda incorporar tecnologías avanzadas, como la resonancia de plasmón de superficie y bioensayos automatizados. Asimismo, la aplicación de buenas prácticas analíticas y un muestreo de control adecuado, y el uso de reactivos críticos calibrados según los estándares de referencia nacionales o de la OMS cuando estén disponibles (por ejemplo, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) para ensayos de potencia para productos anti-TNF) pueden ayudar a reducir la variabilidad de los ensayos biológicos. Para una variabilidad de método dada, el número de lotes de PR probados debe ser lo suficientemente alto como para permitir una evaluación confiable de biosimilitud.

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

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

m) Las impurezas relacionadas con el producto y el proceso deben identificarse y cuantificarse utilizando tecnologías ortogonales y de última generación.

Las impurezas relacionadas con el producto, como las causadas por la degradación, oxidación, desamidación, agregación o posible modificación postraduccional de la proteína, deben compararse para el biosimilar propuesto y el PR. Si la comparación revela diferencias entre el biosimilar propuesto y el PR, se debe evaluar el impacto de las diferencias en el desempeño clínico del medicamento (incluida su actividad biológica). Específicamente, si el proceso de fabricación del biosimilar propuesto introduce impurezas diferentes o en niveles más altos que los del PR, deberán realizarse ensayos funcionales adicionales para evaluar su impacto. Para caracterizar adecuadamente las sustancias relacionadas con el proceso y con el producto, se deben llevar a cabo estudios comparativos de estabilidad bajo condiciones aceleradas y/o estrés.

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

n) En el caso de no poder demostrarse que el producto sometido a evaluación y registro y el seleccionado como PR sean altamente similares, esta Administración determinará la denegatoria del trámite. Para registrar el producto, será necesario iniciar un nuevo proceso de registro cumpliendo con todos los requisitos establecidos en la Disposición ANMAT 7075/11.

6.2. INFORMACIÓN NO CLÍNICA

Para diseñar un programa de estudios no clínicos adecuado, es fundamental comprender claramente las características del PR. Los resultados de los estudios de caracterización fisicoquímica y biológica (es decir, comparabilidad del biosimilar propuesto con el PR) deben revisarse desde el punto de vista del impacto potencial sobre la eficacia y la seguridad.

El enfoque adoptado deberá estar plenamente justificado en la descripción general no clínica y debe adaptarse al producto en cuestión caso por caso, según la complejidad de la molécula.

Los estudios no clínicos comparativos serán realizados preferentemente con lotes de material representativos de la escala comercial. Durante el mismo se cumplirán los requerimientos de buenas prácticas de laboratorio para estudios no clínicos, debiendo presentarse la descripción de los métodos analíticos utilizados, incluyendo información sobre la viabilidad de su uso, sus características de desempeño, en particular los datos sobre la

especificidad y límite de detección del producto de interés.

6.2.1. Paso 1- Estudios *in vitro*

Para evaluar cualquier posible diferencia en la actividad fármaco-toxicológica entre el biosimilar propuesto y el PR, se deben proporcionar datos de una serie de estudios comparativos *in vitro*. *Estos estudios deben priorizarse a los ensayos in vivo debido a su mayor especificidad, sensibilidad y menor variabilidad.*

Estos estudios deben incluir ensayos relevantes sobre:

- Eventos de unión primaria (por ejemplo, unión a receptores o dianas solubles) que se sabe que están involucrados en los efectos fármaco-toxicológicos del PR.
- Estudios funcionales/ determinación de actividad biológica: Transducción de señales y/o actividad/ viabilidad funcional de células que se sabe que son relevantes para los efectos fármaco-toxicológicos del PR.

Los estudios deben tener un enfoque comparativo, en lugar de limitarse a evaluar la respuesta en sí. Para obtener resultados inequívocos, los métodos utilizados deben ser científicamente válidos y adecuados para su propósito.

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

Se debe evaluar un número suficiente de lotes del PR y de biosimilar propuesto, preferentemente representativos del material destinado a uso comercial. La cantidad de lotes requeridos dependerá de la variabilidad tanto de los ensayos como entre los lotes. El número de lotes evaluados debe ser adecuado para obtener conclusiones significativas sobre la variabilidad de un parámetro específico en ambos productos y para evaluar su biosimilitud.

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

El solicitante debe determinar en qué medida los ensayos *in vitro* utilizados son representativos y predictivos de la situación clínica, de acuerdo con el conocimiento científico actual.

6.2.2. Paso 2- Determinación de la necesidad de estudios *in vivo*

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

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

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

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

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

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

6.2.3. Paso 3: Estudios *in vivo*

Los estudios en animales deben diseñarse para maximizar la información obtenida. Dependiendo de los criterios de valoración utilizados, puede que no sea necesario sacrificar a los animales al final del estudio. La duración del estudio (incluido el período de observación) debe justificarse teniendo en cuenta el comportamiento farmacocinético del PR y su uso clínico.

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

Para los estudios de seguridad, se recomienda adoptar un enfoque flexible, en particular cuando los primates no humanos son la única especie relevante. Generalmente, no se recomienda la realización de estudios estándar de toxicidad a dosis repetidas en estos animales. Sin embargo, si está debidamente justificado, puede llevarse a cabo un estudio con un diseño refinado, como el uso de un único nivel de dosis del biosimilar propuesto y del PR y/o la evaluación en un solo género. También puede considerarse una evaluación en vida de los parámetros de

seguridad, incluyendo signos clínicos, peso corporal y funciones vitales. Para estudios de toxicidad a dosis repetidas con una única dosis, ésta suele seleccionarse en el extremo superior del rango de dosificación y debe justificarse en función de la toxicidad esperada del PR.

No se recomienda realizar estudios de toxicidad en especies no relevantes, es decir, aquellos destinados únicamente a evaluar la toxicidad inespecífica derivada de impurezas. Debido a que los procesos de producción de los biosimilares y del PR varían entre fabricantes, pueden surgir diferencias cualitativas en las impurezas relacionadas con el proceso, como las proteínas de la célula huésped. La mejor estrategia para minimizar cualquier riesgo asociado es reducir al mínimo la presencia de estas impurezas.

Las diferencias cualitativas o cuantitativas en las variantes relacionadas con el producto, como los patrones de glicosilación o las variantes de carga, pueden afectar las funciones biológicas de la proteína recombinante y deben evaluarse mediante ensayos *in vitro* apropiados.

Estas diferencias e impurezas pueden afectar el potencial inmunogénico y la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad. Sin embargo, dado que estos efectos son difíciles de predecir en estudios con animales, deben analizarse con mayor profundidad en estudios clínicos.

Aunque la evaluación de la inmunogenicidad en animales no suele predecir la inmunogenicidad en humanos, puede ser necesaria para la interpretación de estudios *in vivo* en animales. Por lo tanto, se recomienda tomar y almacenar muestras de sangre para posibles evaluaciones futuras de datos farmacocinéticos y toxicocinéticos.

No se requieren estudios sobre farmacología de seguridad, toxicología reproductiva ni carcinogenicidad en la evaluación no clínica de biosimilares.

No se requieren estudios *in vivo* sobre la tolerancia local en el desarrollo de biosimilares. Sin embargo, si se introducen excipientes novedosos con poca o ninguna experiencia previa en la vía de administración clínica prevista, será necesario evaluar la tolerancia local para garantizar la seguridad del producto. En caso de que se realicen otros estudios *in vivo*, la evaluación de la tolerancia local puede integrarse en el diseño de esos estudios, evitando la necesidad de estudios independientes.

Si los estudios de comparabilidad no clínicos *in vitro* y de calidad evidencian diferencias relevantes entre el biosimilar propuesto y el PR, lo que imposibilitaría establecer la biosimilitud, esta Administración determinará la denegatoria del trámite. En caso de que se desee registrar el producto, deberá iniciarse un nuevo proceso de registro cumpliendo con los requisitos establecidos en la Disposición ANMAT 7075/11.

6.3. INFORMACIÓN CLÍNICA

6.3.1. Consideraciones clínicas generales

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

Los estudios clínicos deberán contar con un porcentaje estadísticamente significativo de participantes reclutados en la República Argentina, en centros de investigación clínica aprobados y habilitados por la ANMAT,

asegurando el cumplimiento de los más altos estándares de calidad, ética y buenas prácticas clínicas. Este enfoque garantiza que los datos obtenidos reflejen con precisión las características de la población local, incluyendo factores como el perfil genético y epidemiológico de los pacientes, las comorbilidades y tratamientos concomitantes más comunes en el país, así como la accesibilidad y los patrones de uso de los medicamentos en el sistema de salud argentino.

Los estudios clínicos deben estar diseñados para proporcionar evidencia confirmatoria del desempeño clínico semejante del biosimilar propuesto y del PR, y por lo tanto deben utilizar estrategias de prueba que sean lo suficientemente sensibles para detectar cualquier diferencia clínicamente relevante entre los productos. Si se detectan diferencias relevantes entre el biosimilar propuesto y el PR en cualquier etapa del desarrollo, se deberán explorar y justificar las razones con datos sólidos. Si las diferencias no pueden justificarse, esta Administración determinará la denegatoria del proceso de evaluación y registro a través del acto administrativo correspondiente.

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

El ejercicio de comparabilidad clínica debe incluir un estudio comparativo de bioequivalencia que evalúe la comparabilidad en farmacocinética (PK) y, cuando sea posible, en farmacodinámica (PD), considerando que no siempre está disponible un marcador de PD.

La necesidad de un ensayo clínico comparativo de eficacia y seguridad para el biosimilar propuesto (y el tipo de ensayo si se requiere) estará influenciada por factores como:

- La capacidad de caracterizar adecuadamente el biosimilar propuesto;
- La disponibilidad de ensayos adecuados, sensibles y ortogonales para una caracterización analítica y funcional adecuada;
- El grado de similitud analítica y funcional entre el biosimilar propuesto y el PR;
- La existencia de un parámetro farmacodinámico relevante;
- El grado de comprensión de los mecanismos de acción del producto biológico en diferentes indicaciones y cómo se pueden investigar adecuadamente en pruebas de unión y funcionales *in vitro*: la contribución de cada mecanismo de acción al efecto clínico observado no es relevante siempre que pueda medirse;
- El conocimiento de cualquier inmunogenicidad, como la incidencia de anticuerpos contra el IFA y la magnitud de la respuesta incluyendo también los niveles de anticuerpos neutralizantes y anticuerpos dirigidos a sustancias endógenas (por ejemplo, eritropoyetina y factores de coagulación);
- Si el perfil de impurezas o la naturaleza de los excipientes del biosimilar propuesto suscita preocupaciones clínicas.

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

6.3.2. Estudios de PK/PD en seres humanos

6.3.2.1 Farmacocinética (PK)

Los estudios de PK/PD en seres humanos que comparan al biosimilar propuesto con el PR son componentes importantes para sustentar una demostración de biosimilitud. Estos estudios deben diseñarse para las mismas vías de administración y dosis terapéuticas ya establecidas para el PR. Cuando el PR y el biosimilar propuesto tengan más de una ruta de administración (más comúnmente intravenosa y subcutánea), los estudios deberán ser realizados en la vía de administración no intravenosa, ya que suele ser la vía más inmunogénica y proporcionará información más significativa para el ejercicio de comparabilidad.

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

Los estudios de PK deben realizarse preferiblemente en voluntarios sanos, siempre que sean éticamente aceptables. Es fundamental estandarizar la población del estudio en función de factores que puedan influir en la variabilidad, como el origen étnico, el peso corporal y el género). Si el producto en investigación conlleva riesgos o problemas de tolerabilidad inaceptables para voluntarios sanos, los estudios de PK deberán realizarse en pacientes.

El tamaño de la muestra debe ser adecuado, teniendo en cuenta la variabilidad PK en la población del estudio. Además, debe evaluarse si un diseño cruzado o de grupos paralelos es el más apropiado. Si existen modelos poblacionales de PK o PK-PD relevantes para el PR en la literatura, se puede considerar el uso de modelado y simulación para optimizar el diseño del estudio. Esto incluye a justificación de la(s) dosis, la selección de la población más sensible para detectar posibles diferencias en PK y la determinación del tamaño adecuado de la muestra.

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

Cuando un diseño cruzado no es adecuado, como en el caso de productos biológicos con una vida media prolongada o con inmunogenicidad que afecte a la farmacocinética, se debe considerar un estudio de grupos paralelos. En estos estudios, es fundamental evitar desequilibrios entre los grupos de tratamiento que puedan influir en la farmacocinética de la sustancia investigada, teniendo en cuenta factores como el origen étnico, el peso corporal y el sexo.

En los casos en que el estudio de dosis única no pueda realizarse en voluntarios sanos debido a riesgos o problemas de tolerabilidad, o si no es factible en pacientes, un estudio de dosis múltiples en pacientes puede ser aceptado como estudio farmacológico pivotal. Asimismo, los estudios de dosis múltiples pueden considerarse en situaciones excepcionales, como cuando la sensibilidad del método analítico no permite mediciones suficientemente precisas de la concentración plasmática o sérica tras la administración de una dosis única. Sin embargo, dado que un estudio de dosis múltiples es menos sensible para detectar diferencias en la $C_{máx}$ en

comparación con un estudio de dosis única, su aceptación requerirá una justificación sólida.

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

Los criterios de aceptación para demostrar la biosimilitud farmacocinética entre el biosimilar propuesto y el PR deben estar predefinidos y debidamente justificados. Es importante señalar que los criterios utilizados en los estudios clínicos estándar de comparabilidad farmacocinética (como los estudios de bioequivalencia) no siempre serán aplicables a todos los productos. No obstante, en la mayoría de los casos, el rango tradicional de equivalencia del 80-125% será lo suficientemente conservador para establecer perfiles de PK similares.

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

Se debe prestar especial atención al método analítico seleccionado, asegurando su capacidad para detectar y monitorear la proteína en una matriz biológica compleja que contiene múltiples proteínas. El método debe estar optimizado para garantizar una especificidad y sensibilidad adecuadas, así como un rango de cuantificación con exactitud y precisión apropiadas. Además, se debe emplear el mismo ensayo para medir las concentraciones séricas tanto del biosimilar propuesto como del PR.

En ciertas situaciones, la presencia de concentraciones medibles de proteínas endógenas puede afectar sustancialmente la medición del perfil de concentración-tiempo de la proteína exógena administrada. En estos casos, el fabricante debe describir y justificar el enfoque adoptado para minimizar la influencia de la proteína endógena en los resultados, como la aplicación de una corrección basal.

Asimismo, en algunos casos, establecer la similitud de PK puede no ser factible o relevante debido a la naturaleza de la sustancia, la vía de administración (por ejemplo, administración intraocular) o una variabilidad farmacocinética excesivamente alta. En tales situaciones, la demostración de biosimilitud debe estar respaldada por estudios de farmacodinamia, inmunogenicidad y/u otros parámetros clínicos.

6.3.2.2 Farmacodinamia (PD)

Los parámetros farmacodinámicos deben evaluarse preferiblemente como parte de los estudios comparativos de PK. Sin embargo, en algunos casos donde los estudios de PK no sean viables, los marcadores PD pueden desempeñar un papel más relevante.

Los efectos farmacodinámicos deben analizarse en una población adecuada, utilizando una dosis o múltiple dentro del tramo más sensible de la curva dosis-respuesta, con el fin de maximizar la detección de posibles diferencias entre el biosimilar propuesto y el PR. Los marcadores de farmacodinamia deben seleccionarse sobre la base de su relevancia clínica.

6.3.2.3. Estudios confirmatorios PK y/o PD

, Los estudios comparativos de PK/PD pueden ser suficientes para demostrar la comparabilidad clínica entre el biosimilar propuesto y el PR, siempre que se cumplan las siguientes condiciones:

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

6.3.3. Estudios de eficacia

Los ensayos clínicos de biosimilares no tienen por objeto demostrar la eficacia *per se*, ya que esta ya ha sido establecida con el PR. El objetivo es confirmar que el desempeño clínico del biosimilar propuesto es comparable al del PR.

Un ensayo comparativo de eficacia puede no ser necesario si se puede inferir suficiente evidencia de biosimilitud a partir de otros estudios de comparabilidad. Sin embargo, si se requiere un ensayo clínico comparativo de eficacia, este debe confirmar que el biosimilar propuesto y el PR presentan un desempeño clínico comparable. La demostración de potencia comparable, así como de perfiles PK y/o PD respalda el uso de la misma posología del PR en el ensayo clínico comparativo.

Si se considera necesario un ensayo clínico comparativo de eficacia entre el biosimilar propuesto y el PR, este debe ser aleatorizado, controlado y con un poder estadístico adecuado. Además, debe realizarse en una población de pacientes que permita una evaluación sensible de los parámetros clínicos relevantes. Los principios para el diseño de estos ensayos están establecidos en las guías pertinentes de la ICH.

La población del estudio debe ser representativa de las indicaciones terapéuticas aprobadas para el PR y ser lo suficientemente sensible para detectar posibles diferencias entre ambos productos.

Los ensayos clínicos deben diseñarse para demostrar que el biosimilar en evaluación no presenta ni una actividad reducida ni aumentada en comparación con el PR.

La eficacia similar implica que ambos productos logran efectos terapéuticos similares cuando se administran con la misma posología. Por ello, en los ensayos clínicos comparativos se deben emplear las mismas dosis y pautas de tratamiento.

El diseño de ensayos de equivalencia (que requieren márgenes de comparabilidad superior e inferior) es el preferido para asegurar que el biosimilar no sea clínicamente menos o más efectivo que el PR cuando se usa con las mismas dosis.

En ciertos casos, pueden considerarse diseños de no inferioridad (que requieren solo un margen) o con márgenes asimétricos, siempre que estén adecuadamente justificados.

El diseño de no inferioridad puede aceptarse, en ciertos casos, si el solicitante lo justifica, por ejemplo:

- Para productos biológicos con una alta eficacia (por ejemplo, una tasa de respuesta superior al 90%), lo que dificulta establecer un margen superior; o
- En presencia de un amplio margen de seguridad.

Cuando se usan márgenes asimétricos, el límite más estrecho debe descartar una eficacia inferior, mientras que el límite más amplio debe descartar una eficacia superior. Su uso debe estar completamente justificado, considerando factores como:

- Si la dosis utilizada en el estudio clínico se encuentra cerca de la meseta de la curva dosis-respuesta.
- Existe baja probabilidad de efectos adversos relacionados con la dosis (por ejemplo, toxicidad).

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

Los estudios de eficacia deben utilizar criterios de valoración (*end-point*) clínicamente relevantes y sensibles dentro de una población homogénea que responda a los efectos farmacológicos del producto biológico de interés, para demostrar que no existen diferencias clínicamente significativas entre el biosimilar propuesto y el PR. No es necesario utilizar los mismos criterios principales de valoración de eficacia que los utilizados en la solicitud de autorización de comercialización del PR, aunque es recomendable incluir algunos criterios comunes (por ejemplo, como criterios secundarios) para facilitar la comparación con los ensayos clínicos previos del PR.

En el proceso de selección de la población del estudio para un ensayo comparativo de seguridad y eficacia, se deben considerar factores tales como:

- los sujetos de estudio presentan características consistentes con las de las poblaciones estudiadas para la autorización del PR para la misma indicación.
- La presencia de comorbilidades y distintos estados de enfermedad (por ej. inmunocompetentes o inmunodeprimidos)
- La presencia de sujetos de estudios que sean representativos de la población argentina
- El uso simultáneo de medicaciones concomitantes

En general, utilizar poblaciones similares en los ensayos resulta esencial para sustentar la presunción de constancia, lo cual es crítico para interpretar correctamente el hallazgo de equivalencia en una prueba comparativa.

6.3.4. Seguridad Clínica

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

seguridad del biosimilar propuesto dependerán de:

- (a) el tipo, la frecuencia y la gravedad de los eventos/reacciones adversas en comparación con el PR;
- (b) si estos se deben a acciones farmacológicas exageradas;
- (c) el grado de similitud analítica y funcional entre el biosimilar propuesto y el PR; y
- (d) la presencia de impurezas y excipientes novedosos en el biosimilar propuesto respecto al PR

Si el programa clínico del biosimilar propuesto se limita a estudios confirmatorios de PK/PD, esta estrategia deberá estar adecuadamente justificada. Además, se debe realizar una evaluación de riesgos para determinar la necesidad de obtener datos adicionales de seguridad.

En caso de que el biosimilar propuesto contenga impurezas no presentes en el PR, por ejemplo, debido al uso de un sistema de expresión novedoso, puede ser necesario obtener datos de seguridad adicionales. Alternativamente, se debe proporcionar una justificación científica de por qué estos datos no son necesarios.

Como ocurre con todos los medicamentos, el biosimilar propuesto deberá someterse a un seguimiento adicional de seguridad en la fase posterior a la comercialización.

6.3.5. Inmunogenicidad

La evaluación de la inmunogenicidad clínica es una característica distintiva de las especialidades medicinales de origen biológico. Existen distintos factores que deben considerarse inicialmente, incluyendo: la secuencia de aminoácidos; el grado de glicosilación, la pureza y los excipientes del producto, los datos de estabilidad y condiciones de almacenamiento, la dosis y la vía de administración, así como el estado del sistema inmunológico del paciente.

El objetivo principal de esta evaluación es identificar las diferencias potenciales entre el biosimilar propuesto y el PR en cuanto a la incidencia y gravedad de respuestas inmunológicas en seres humanos. Tales respuestas pueden afectar tanto la seguridad como la eficacia del producto, alterando su farmacocinética, induciendo reacciones adversas como anafilaxia o promoviendo el desarrollo de anticuerpos neutralizantes que neutralizan el producto, o incluso la proteína endógena correspondiente.

Para demostrar la biosimilitud, es fundamental establecer que no existen diferencias clínicamente significativas en la respuesta inmunológica entre el biosimilar propuesto y el PR. Sin embargo, los datos de estudios estructurales, funcionales y en modelos animales no son adecuados para predecir la inmunogenicidad en humanos. Por lo tanto, se deberá evaluar el perfil de inmunogenicidad dentro del contexto de los estudios clínicos antes mencionados.

La inmunogenicidad debe investigarse como parte del paquete de evaluación clínica del biosimilar propuesto en relación con el PR, a menos que el fabricante pueda proporcionar una justificación científica que demuestre que los datos de inmunogenicidad en humanos no son necesarios. Esta justificación debe basarse en el grado de similitud fisicoquímica entre el biosimilar propuesto y el PR, junto con una evaluación exhaustiva del riesgo de inmunogenicidad no deseada y de sus consecuencias clínicas conocidas del PR. Aunque la literatura publicada puede proporcionar información valiosa sobre el riesgo de inmunogenicidad del PR y planificar la estrategia de inmunogenicidad, generalmente no es suficiente para respaldar la aprobación del biosimilar propuesto. El

objetivo del programa de inmunogenicidad es excluir un aumento inaceptable o marcado en la inmunogenicidad del biosimilar en comparación con el PR, y generar datos descriptivos que respalden su aprobación y uso clínico.

El alcance del programa de inmunogenicidad clínica dependerá de múltiples factores, tales como el grado de similitud analítica con el PR y la incidencia y consecuencias clínicas de las respuestas inmunológicas inducidas por el PR. Si las consecuencias clínicas son graves, (es decir, cuando el PR es la contraparte terapéutica de una proteína endógena con una función biológica crítica no redundante o se sabe que provoca anafilaxia), se requerirán estudios de inmunogenicidad más exhaustivos. Si se realiza un estudio de inmunogenicidad, el informe debe incluir: la incidencia de anticuerpos, la magnitud de la respuesta de anticuerpos anti-fármaco, la capacidad neutralizante de los anticuerpos, la persistencia o transitoriedad de los anticuerpos, el impacto de la respuesta inmunológica en la PK y en los parámetros clínicos relevantes.

Los ensayos analíticos utilizados deben ser capaces de detectar todos los anticuerpos desarrollados contra la molécula biosimilar y, preferentemente, también los dirigidos contra la molécula de referencia. Por lo general, la incidencia y la naturaleza de los anticuerpos (como su reactividad cruzada, los epítopes blanco y su actividad neutralizante) deben evaluarse en relación con su posible efecto sobre la eficacia clínica y los parámetros de seguridad.

La selección de la población de estudio para comparar la inmunogenicidad debe estar científicamente justificada. Si se pretende extrapolar hallazgos de inmunogenicidad de una indicación a otras, se debe considerar utilizar la población de estudio y el régimen terapéutico que sean más sensibles para detectar una diferencia en las respuestas inmunológicas. La selección de *end-points* de inmunogenicidad clínica o medidas de PD asociadas a respuestas inmunológicas a proteínas terapéuticas (como la formación de anticuerpos y los niveles de citoquinas) deben considerar las cuestiones de inmunogenicidad que han surgido durante el uso del PR. Los criterios de respuesta inmunológica clínica (por ejemplo, definiciones de eventos clínicos significativos), deben definirse prospectivamente utilizando criterios establecidos, cuando estén disponibles, para cada tipo de respuesta inmunológica.

La duración del estudio debe justificarse caso por caso en función de la duración del curso de tratamiento, el tiempo de eliminación del fármaco de la circulación (para evitar interferencias en los ensayos analíticos) y el tiempo de aparición de la respuesta inmunitaria humoral (al menos cuatro semanas cuando se utiliza un agente inmunosupresor).

El período de seguimiento debe determinarse sobre la base de (1) evolución temporal de la respuesta inmunológica (como el desarrollo de anticuerpos neutralizantes y respuestas inmunológicas mediadas por células) y las secuelas clínicas esperadas según la experiencia con el PR, (2) evolución temporal de la desaparición de las respuestas inmunológicas y de las secuelas clínicas con posterioridad a la interrupción del tratamiento, y (3) período de administración del producto.

En cuanto a la respuesta buscada, se espera que los estudios de inmunogenicidad clínica evalúen los siguientes aspectos:

- 1) Anticuerpos de fijación: título, especificidad, evolución temporal del desarrollo, persistencia, desaparición y asociación con las secuelas clínicas.
- 2) Anticuerpos neutralizantes: los mismos parámetros que los anticuerpos de fijación, más capacidad

neutralizante para todas las funciones relevantes (como su absorción y actividad catalítica u otros mecanismos de neutralización conocidos).

6.4. Extrapolación de Seguridad y Eficacia

Cuando el PR cuente con más de una indicación terapéutica, el biosimilar propuesto debe mostrar comparabilidad en al menos una indicación. La extrapolación de los datos clínicos a otras indicaciones puede ser aceptable, siempre que esté científicamente justificada. En los casos donde no sea evidente que la seguridad y la eficacia en una indicación sean pertinentes a otra, se requerirán datos adicionales para confirmar esta relación. La extrapolación debe considerarse a la luz de todos los datos disponibles, incluidos los de calidad, no clínicos y clínicos. Se espera que la seguridad y la eficacia puedan ser extrapoladas cuando se haya demostrado la comparabilidad del biosimilar mediante una investigación fisicoquímica exhaustiva, análisis estructurales detallados y pruebas funcionales *in vitro*, complementadas con datos clínicos obtenidos en una indicación terapéutica.

Se requieren datos adicionales en las siguientes situaciones:

1. Si el IFA del PR interactúa con varios receptores que pueden tener un impacto diferente en las indicaciones terapéuticas probadas y no probadas.
2. SI el IFA tiene múltiples sitios activos y estos sitios pueden influir de manera distinta en diferentes indicaciones terapéuticas.

7. Farmacovigilancia

Tanto los fabricantes de PR como los de biosimilares son responsables de garantizar que sus productos sigan siendo seguros y eficaces a lo largo de su ciclo de vida, evitando cambios significativos en productos individuales. En este contexto, es importante destacar que los datos necesarios solo pueden obtenerse si se dispone de sistemas de farmacovigilancia sólidos que permitan la recopilación de datos específicos de cada producto.

Al igual que con todos los medicamentos, es necesario un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia de un biosimilar en todas las indicaciones aprobadas, junto con una evaluación continua de la relación beneficio-riesgo, en la fase posterior a la comercialización.

Cualquier medida específica de vigilancia de la seguridad o de minimización del riesgo impuesta al PR o a la clase de producto debe incorporarse al plan de farmacovigilancia del biosimilar pertinente a menos que se pueda justificar de manera convincente que esto no es necesario.

Los informes de seguridad posteriores a la comercialización deben incluir toda la información sobre la seguridad del producto recibida por el titular de la autorización de comercialización. La información de seguridad debe evaluarse de manera científica y esto debe incluir la evaluación de la frecuencia y la causa de los eventos adversos.

El fabricante debe presentar un plan de farmacovigilancia en el que se describan las especificaciones de

seguridad, las actividades de farmacovigilancia y las actividades de minimización de riesgos en el momento de la presentación de la solicitud de autorización de comercialización o siempre que surja un problema de seguridad después de la comercialización.

La especificación de seguridad debe describir los problemas de seguridad importantes, identificados o potenciales, para el PR y para la clase de sustancia, así como los que sean específicos del biosimilar. En caso de que persistan dudas sobre el biosimilar, debido, por ejemplo, al uso de un nuevo excipiente o dispositivo, deben incluirse en el plan de farmacovigilancia y realizar un seguimiento posterior a la comercialización.

Los fabricantes deben asegurarse de que, en el momento de la autorización de comercialización, disponen de un sistema de farmacovigilancia adecuado, que incluya los servicios de una persona cualificada responsable del seguimiento de las actividades de farmacovigilancia y los medios necesarios para la notificación de las reacciones adversas que se produzcan en cualquiera de los países en los que se comercialice el producto.

Una vez concedida la autorización de comercialización, es responsabilidad de la ANR supervisar de cerca el cumplimiento por parte de los fabricantes de sus compromisos de comercialización, en particular en lo que respecta a sus obligaciones de farmacovigilancia.

Además, como ocurre con todos los productos biológicos, es imprescindible un sistema adecuado que asegure la identificación específica del biosimilar (es decir, la trazabilidad) según la normativa vigente. Además de la denominación común internacional (DCI), la notificación de reacciones adversas a cualquier producto biológico debe incluir también todos los demás indicadores importantes, como la denominación común (marca), el nombre del fabricante y el número de lote, además del cumplimiento de los requisitos establecidos en la normativa vigente de farmacovigilancia.