



# Regulación y Registro para comercialización de medicamentos biosimilares según la Organización Mundial de la Salud

OMS, EMA, FDA  
Regulaciones locales



Dr. Renato Murillo, Profesor Catedrática de la Universidad de Costa Rica y Profesor invitado de la Universidad Albert Ludwig de Friburgo (Instituto de Biotecnología Farmacéutica), Alemania; Químico y Farmacéutico. Doctorado en Química de la Universidad Técnica de Berlín.

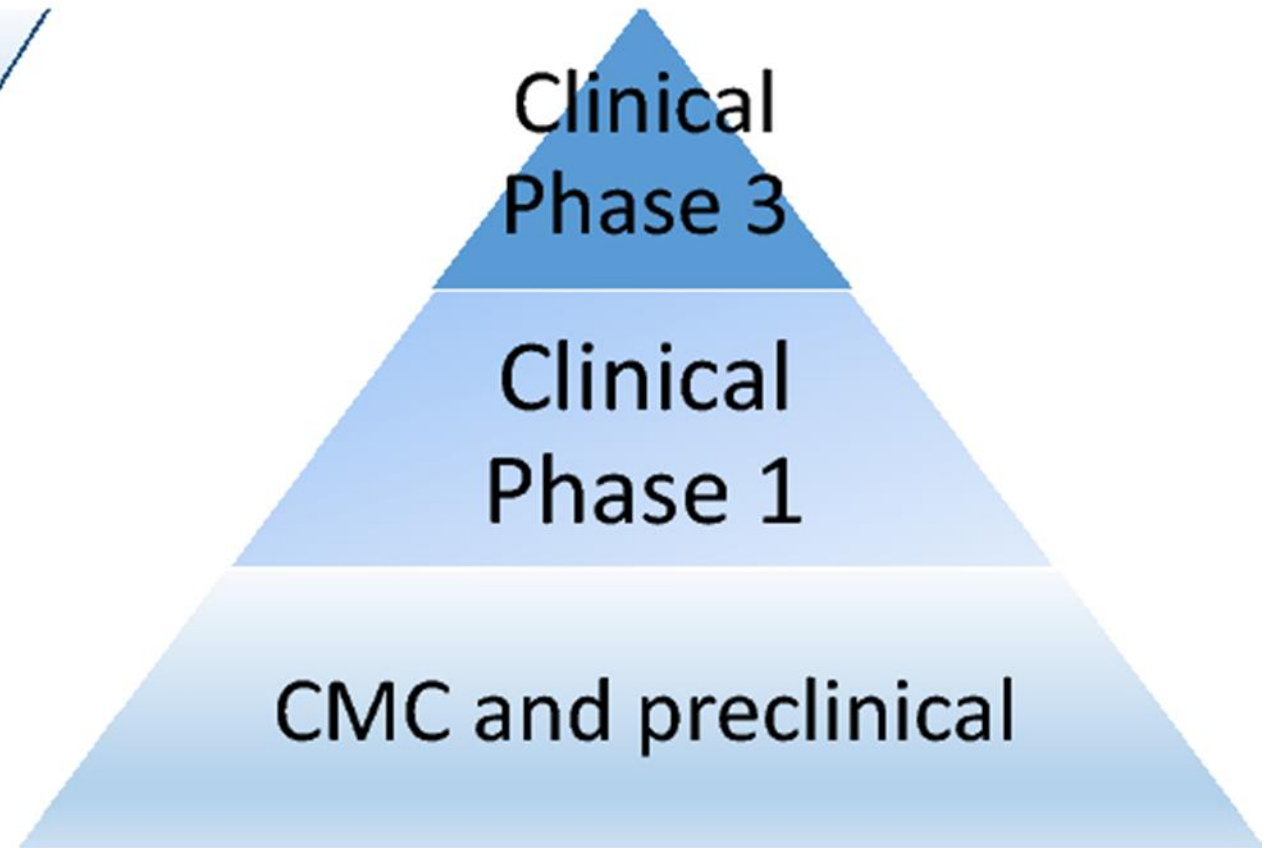
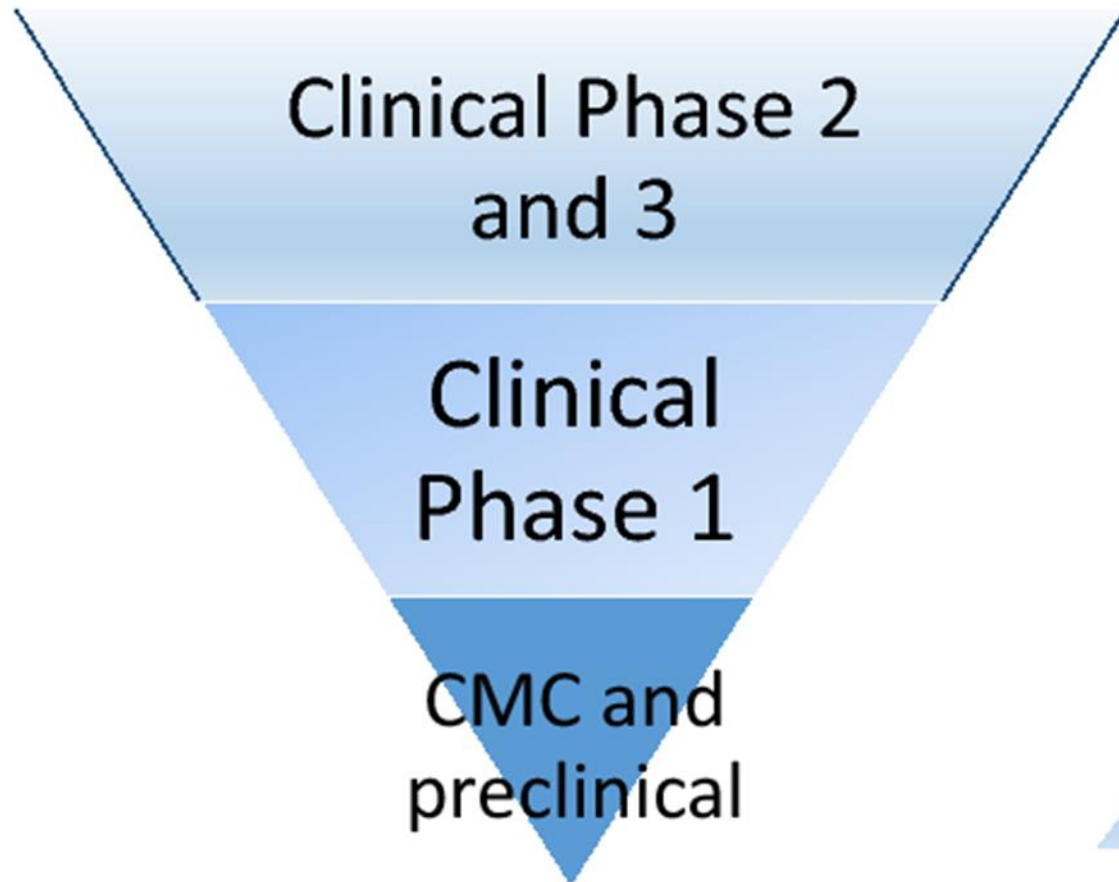
Con alrededor de 60 publicaciones en revistas de renombre internacional como Journal of Medicinal Chemistry, Journal of Natural Products, Journal of Pharmacology y otras.



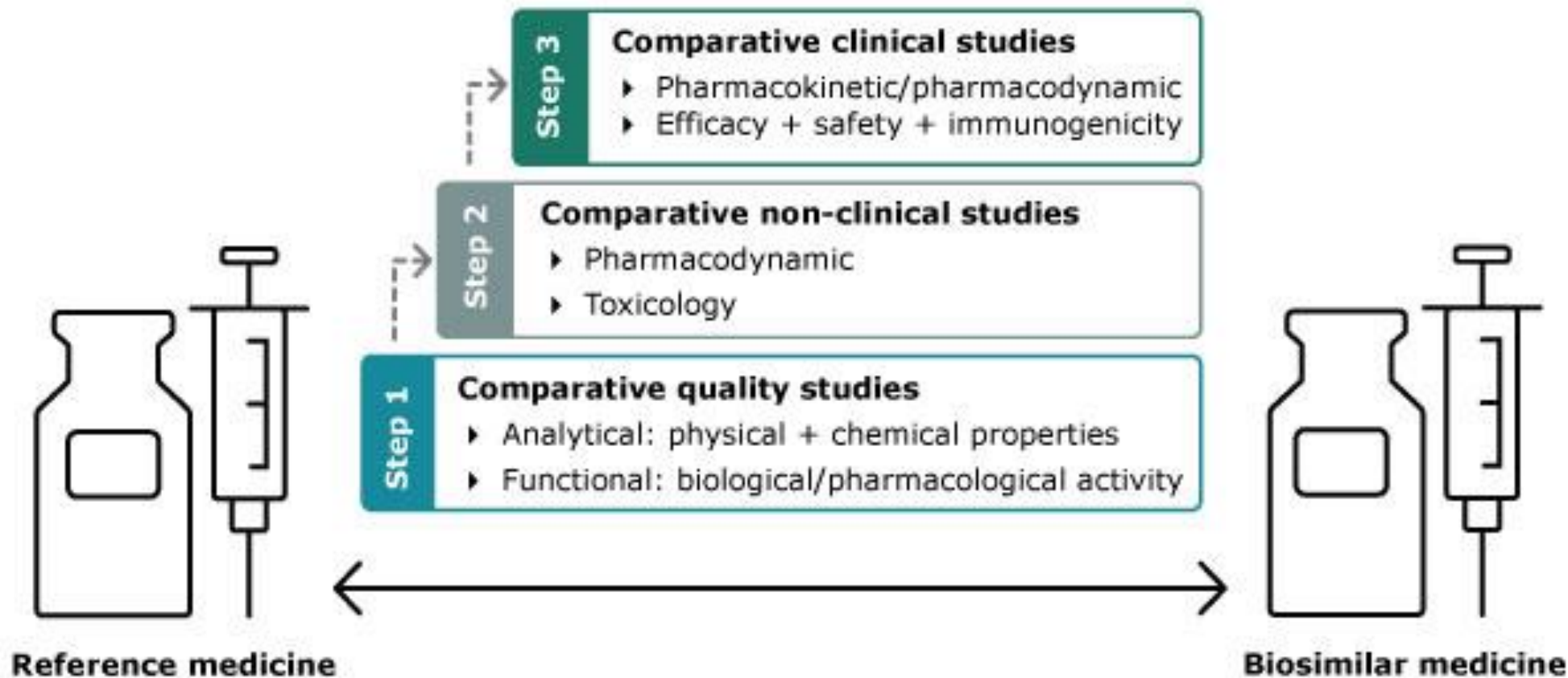
# Representación del desarrollo de medicamentos biológicos innovadores vs biosimilares

Desarrollo del innovador

Desarrollo del biosimilar



# Desarrollo de un biosimilar





## Clarification with Respect to a Stringent Regulatory Organization as Applicable to the Stringent Regulatory Authority (SRA) Guideline

The recent reforms at ICH, formerly the International Conference on Harmonisation and currently the International Council for Harmonisation, prompted the WHO Prequalification Team: medicines to reconsider the definition of a stringent regulatory authority (SRA) as applicable to WHO's Guidelines on submission of documentation for prequalification of finished pharmaceutical products approved by stringent regulatory authorities ("SRA guideline") (Technical Report Series, No. 986, 2014, Annex 5). The definition of an SRA is rephrased as follows.

A regulatory authority that is:

- a) a member of ICH prior to 23 October 2015, namely: the US Food and Drug Administration, the European Commission and the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan also represented by the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; or
- b) an ICH observer prior to 23 October 2015, namely: the European Free Trade Association, as represented by Swissmedic and Health Canada; or
- c) a regulatory authority associated with an ICH member through a legally-binding, mutual recognition agreement prior to 23 October 2015, namely: Australia, Iceland, Liechtenstein and Norway.



**World Health  
Organization**

**ENGLISH ONLY  
FINAL**

**EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION**  
**Geneva, 19 to 23 October 2009**

**GUIDELINES ON EVALUATION OF SIMILAR  
BIOTHERAPEUTIC PRODUCTS (SBPs)**

El desarrollo de un *biosimilar* implica ejercicios de comparabilidad gradual, comenzando con la comparación de las **características de calidad** del biosimilar y el producto de referencia. La demostración de la similitud entre el biosimilar y el producto de referencia en términos de calidad es un requisito previo para la reducción del conjunto de datos clínicos y no clínicos necesarios para obtener la licencia. Después de cada paso del ejercicio de comparabilidad, se debe evaluar la decisión de continuar con el desarrollo del biosimilar.

# Proceso de manufactura



- El proceso de producción debe seguir las guías internacionales.
- Debe ser consistente y robusto (GMP).
- Debe tener controles de calidad moderno, controles en el proceso y controles validados.
- El proceso de producción del biosimilar debe reunir los mismos estándares que los medicamentos innovadores.
- El proceso de manufactura debe estar optimizado para minimizar las diferencias entre el producto de referencia y el biosimilar.
- El fabricante del biosimilar debe reunir todos los conocimientos disponibles del producto de referencia con respecto al tipo de célula huésped.
- Todos los pasos del proceso de producción deben estar debidamente documentados.

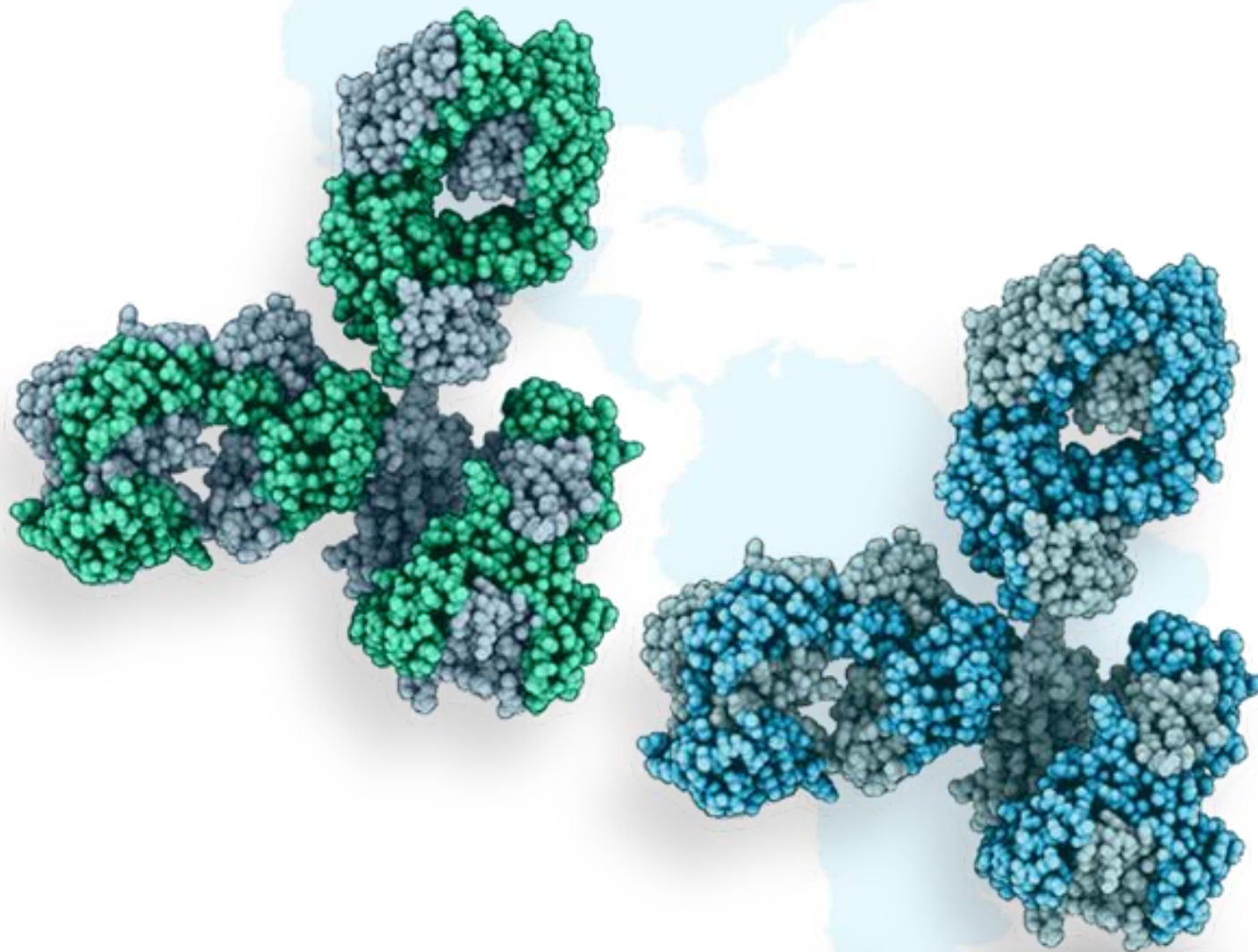


## Producto bioterapéutico de referencia

Se utiliza un producto bioterapéutico de referencia (Referencia) como el comparador para los estudios de comparabilidad cabeza a cabeza con el producto bioterapéutico similar (biosimilar) para mostrar similitud en términos de **calidad, seguridad y eficacia**. Solo un producto original que se haya licenciado sobre la base de un expediente de registro completo puede servir como referencia.

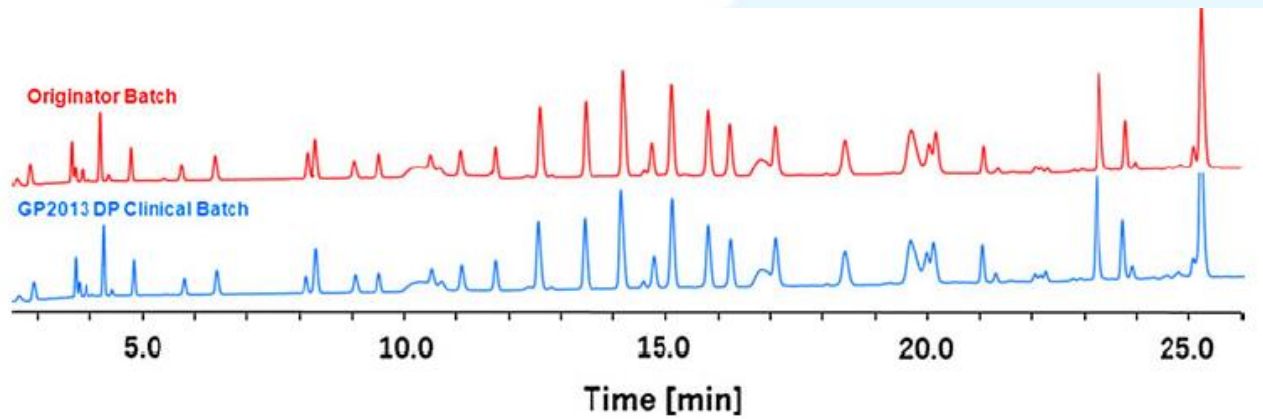


# Estudios comparativos de calidad

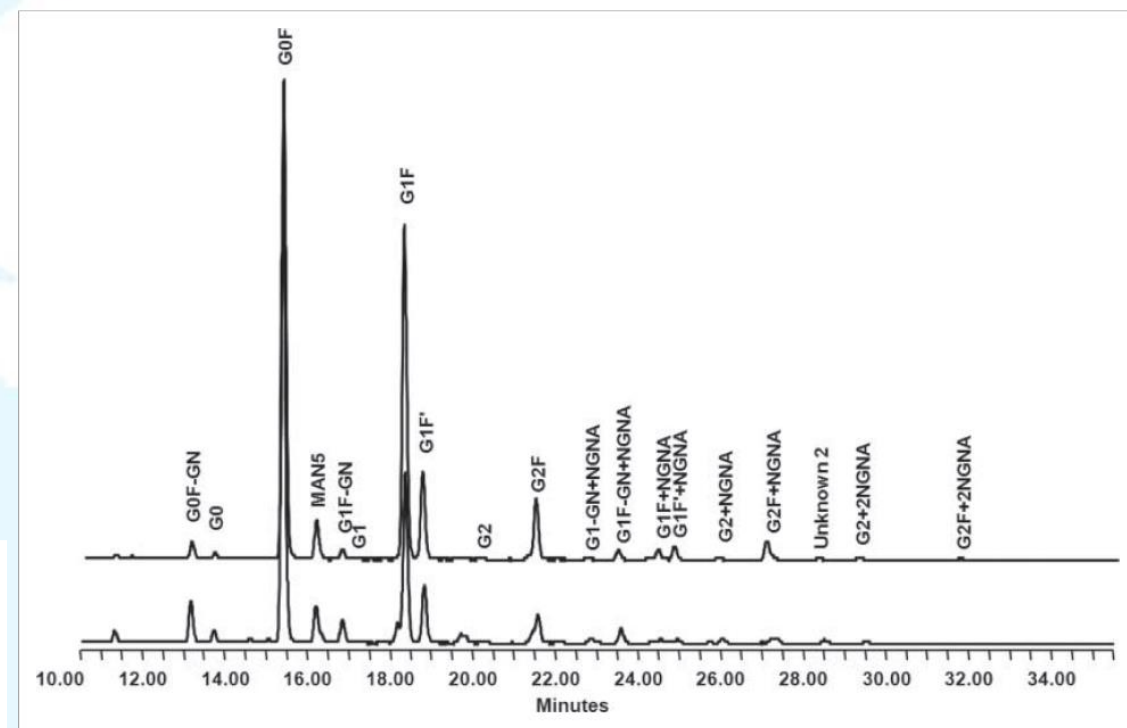


Molecular attributes	Methods	Biosimilar	Reference product
Composition, primary structure	Peptide mapping (LC-MS), Peptide mass fingerprint (MALDI-MS), MALDI-TOF, Sequencing	✓	✓
Higher-order structure, conformation	Far and near UV CD spectroscopy, Thermal stability, NMR, SPR, ELISA	✓	✓
Post-translational modifications, glycan structure conformity	Mass spectrometry, GC-MS, HPAEC-PAD	✓	✓
Polarity, charge, isoforms	RP-HPLC, CZE	✓	✓
Size, detection of aggregates, physical conditions	SDS-PAGE/Coomassie, HP-SEC, AF4, AUC	✓	✓
Binding	Cell assays, SPR, ELISA	✓	✓
Biological activity	Cell assays, <i>In vivo</i> assay	✓	✓

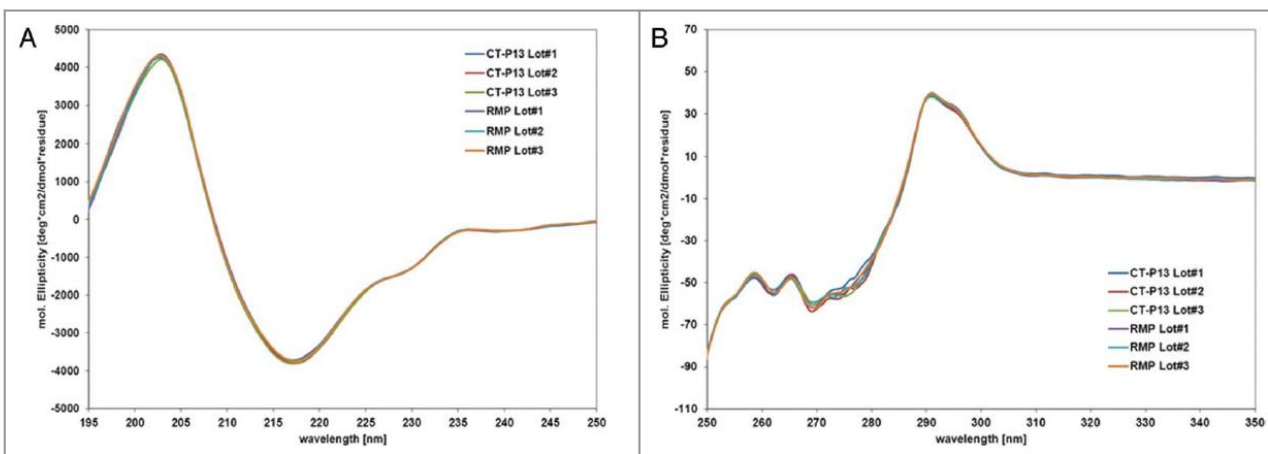
Los datos comparativos de similitud deben realizarse con las técnicas más avanzadas y sensibles



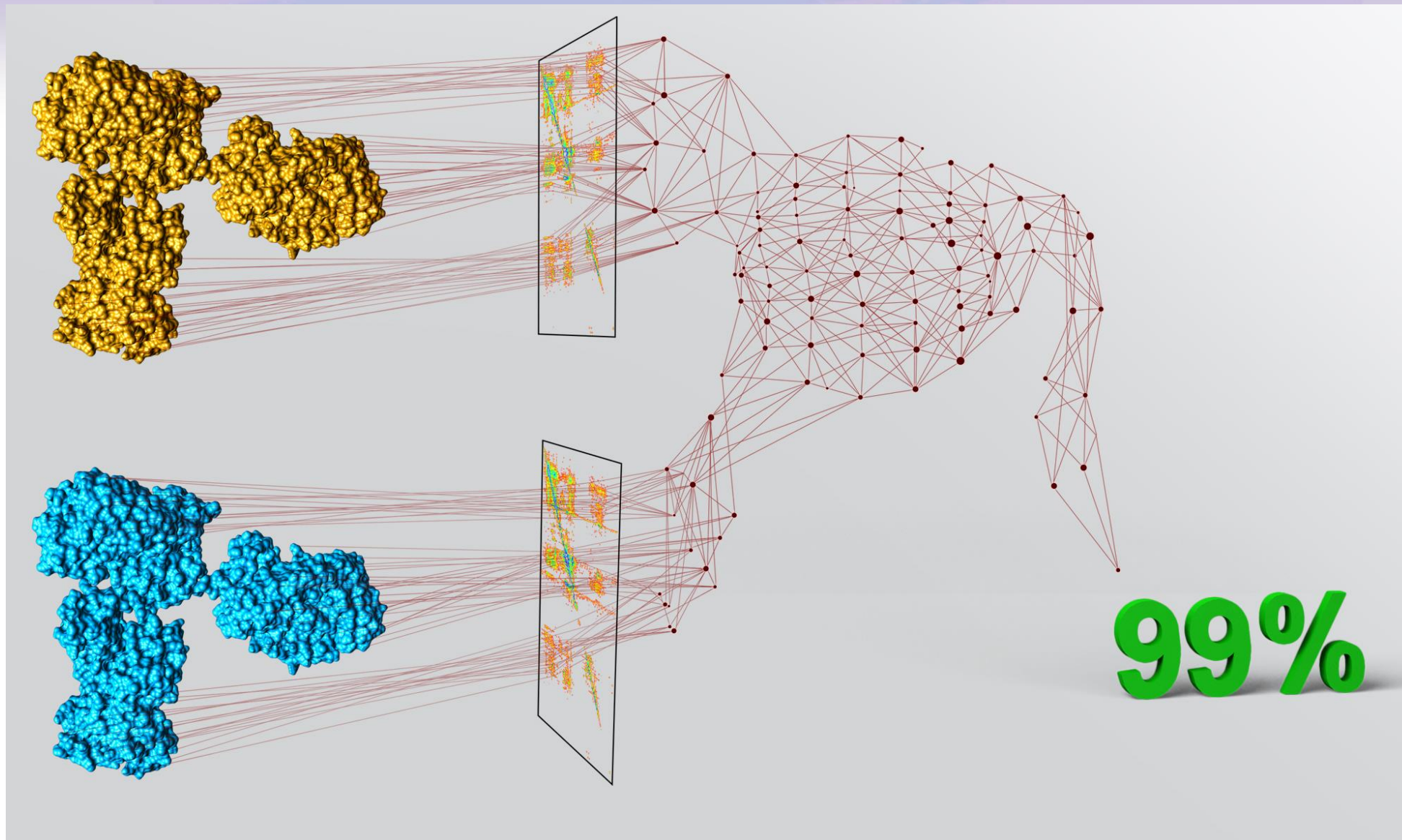
Digestión trípica



Análisis de glicosilaciones



Estructura tridimensional



Un alto grado de similitud entre el Biosimilar y el Producto de referencia es la base para reducir los requisitos no clínicos y clínicos para la autorización para comercialización.

# Puntos importantes en la comparación en calidad

- Si existen diferencias entre la referencia y el biosimilar en cuanto a las impurezas o los excipientes, debe justificarse que estos no tengan impacto potencial en la seguridad y eficacia clínica.
- **Diferencias en estructura (glicosilaciones) deben estar dentro de un ámbito determinado** y no deben afectar la eficacia y seguridad del producto.
- **La compañía del biosimilar debe comprar suficientes lotes del producto de referencia para llevar a cabo el ejercicio de comparabilidad.**

# Actividad biológica comparativa

La actividad biológica es la capacidad del producto para lograr un efecto biológico definido. Este es un requerimiento de calidad y necesario para la caracterización.

To cite: Smolen JS, Goncalves J, Quinn M, *et al.* Era of biosimilars in rheumatology: reshaping the healthcare environment. *RMD Open* 2019;5:e000900. doi:10.1136/rmdopen-2019-000900

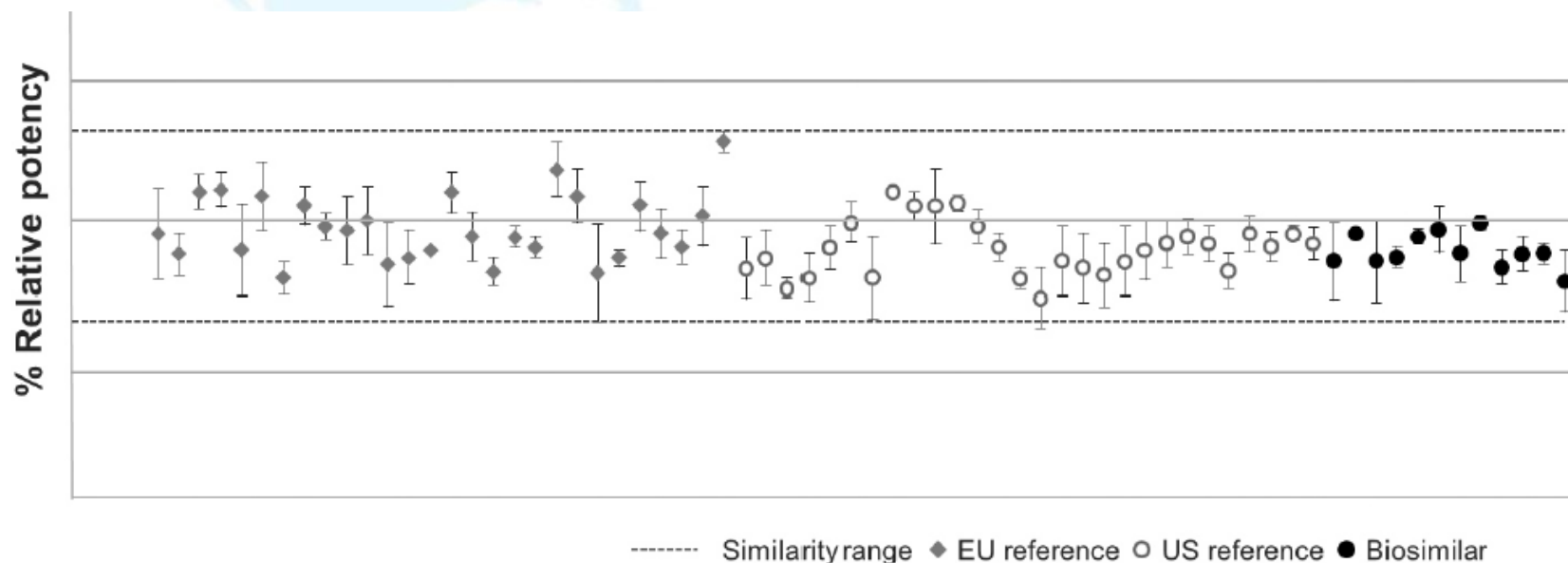


Figura 3 Comparación de la actividad de neutralización de TNF de SB4 y producto de referencia de etanercept (40 lotes de producto de origen europeo y 40 lotes de producto de origen estadounidense) medidos utilizando un ensayo de neutralización de TNF que utiliza una línea celular de gen indicador de luciferasa que contiene un NF-kB aguas arriba secuencia de unión. La línea de puntos indica el rango de similitud ( $\text{media} \pm \kappa\text{SD}$ ) basado en los resultados de etanercept obtenidos de la UE. UE, Unión Europea; TNF, factor de necrosis tumoral.

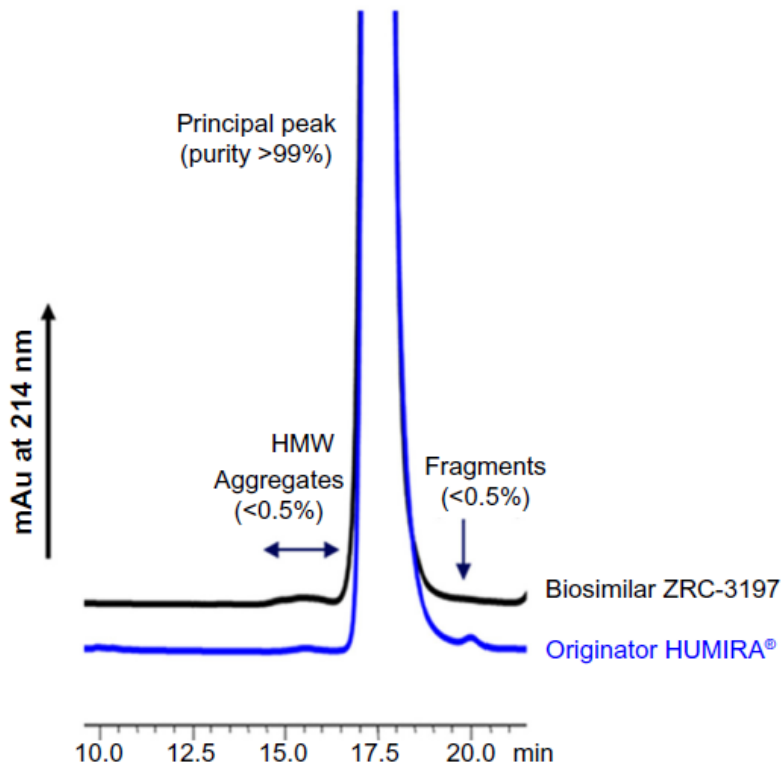
	Reference $K_D$	GP2013 $K_D$
FcRn	0.55–0.58 $\mu\text{M}$	0.54–0.58 $\mu\text{M}$
Fc $_{\gamma}$ RIa	10.4–11.8 nM	10.9–12.4 nM
Fc $_{\gamma}$ RIIa	2.4–2.7 $\mu\text{M}$	2.4–2.7 $\mu\text{M}$
Fc $_{\gamma}$ RIIb	11.4–12.8 $\mu\text{M}$	11.0–12.7 $\mu\text{M}$
Fc $_{\gamma}$ RIIIa F158	7.4–10.3 $\mu\text{M}$	8.5–10.9 $\mu\text{M}$
Fc $_{\gamma}$ RIIIa V158	3.5–4.9 $\mu\text{M}$	4.2–5.0 $\mu\text{M}$
Fc $_{\gamma}$ RIIIb	9.2–11.7 $\mu\text{M}$	9.9–12.4 $\mu\text{M}$

	Target binding	ADCC	CDC	Apoptosis
GP2013 (%)	97–108	86–105	99–111	88–97
Reference range (%)	96–110	70–132	95–127	88–102
<i>p</i> value (TOST)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

Para los anticuerpos monoclonales, existen muchos estudios de actividad biológica específicos y estos deben de evaluarse de manera comparativa entre el biosimilar y el producto de referencia

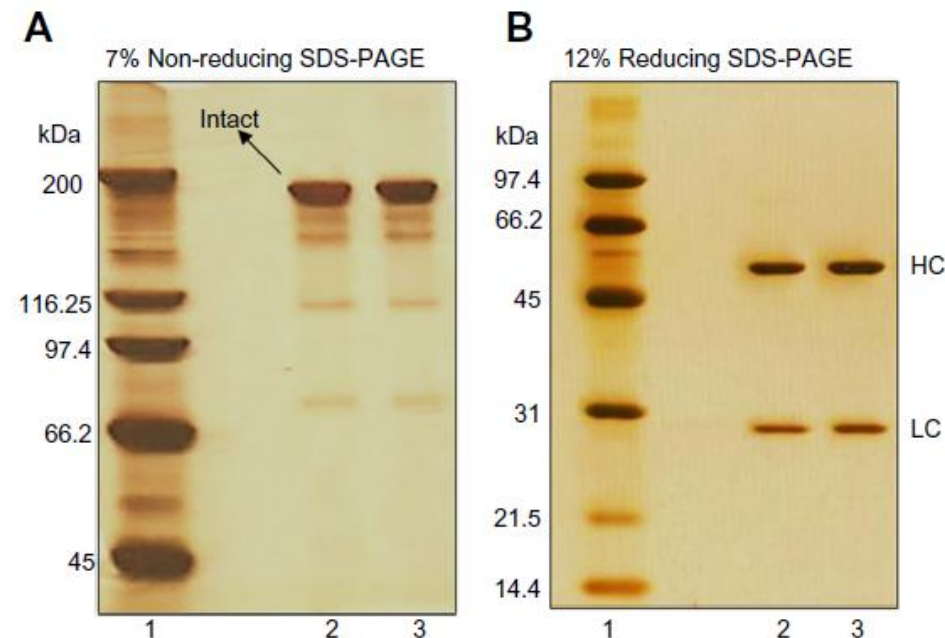


# Impurezas



**Figure 2** Purity of the biosimilar ZRC-3197 in comparison with the originator HUMIRA<sup>®</sup> by HP-SEC analysis. Samples containing 10 µg adalimumab from originator HUMIRA<sup>®</sup> or biosimilar ZRC-3197 preparation were injected onto an analytical TSK-G3000SWXL column and separation of different molecular weight species variants was carried out in an isocratic mode with a flow rate of 0.5 mL/min. Elution was monitored with UV detection at 214 nm.

**Abbreviations:** HP-SEC, high-performance analytical size-exclusion chromatography; min, minute; UV, ultraviolet light; HMW, high molecular weight aggregates.



**Figure 3** Comparison of the polypeptide profile of the biosimilar ZRC-3197 with respect to the originator HUMIRA<sup>®</sup> by SDS-PAGE analysis. Samples containing 1 µg adalimumab from the biosimilar ZRC-3197 (lane 3) or originator HUMIRA<sup>®</sup> (lane 2) preparation were analyzed by 7% and 12% SDS-PAGE, under non-reducing (A) and reducing (B) conditions, respectively. Electrophoresis was carried out at constant current. Protein bands resolved on gel were developed by ammonical Ag-staining. (A) Non-reducing: lane 1, high molecular weight protein markers (45–200 kDa). (B) Reducing: lane 1, low molecular weight protein markers (14.4–97.4 kDa); lane 2, originator HUMIRA<sup>®</sup>; lane 3, biosimilar ZRC-3197.

**Abbreviations:** SDS-PAGE, sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis; LC, light chain; HC, heavy chain.

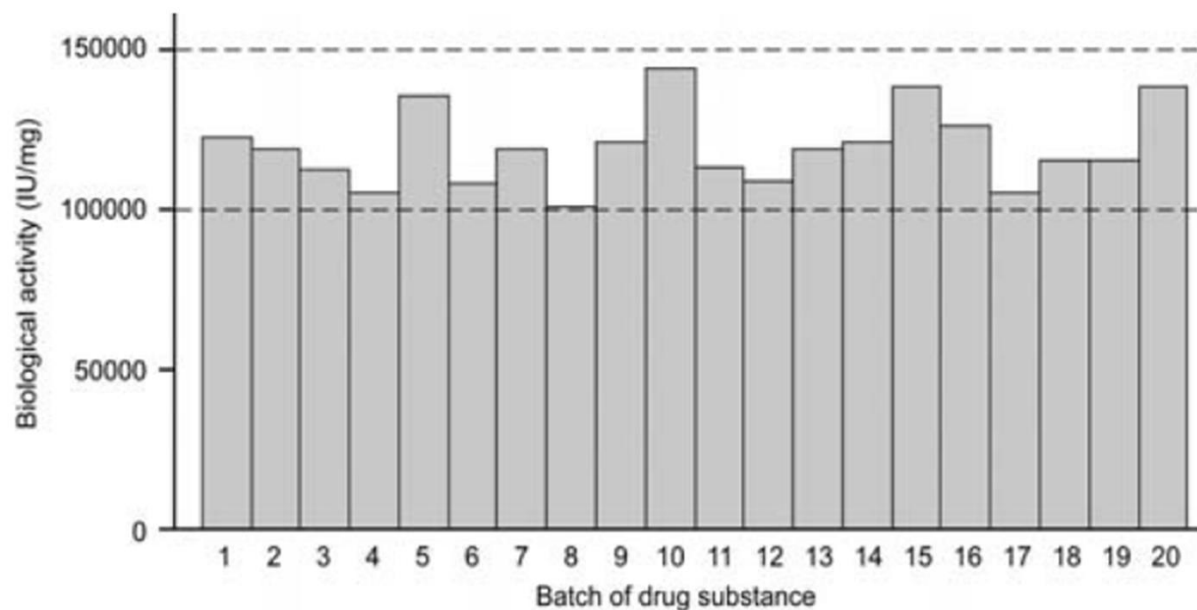
# Especificaciones

Las especificaciones se emplean para verificar la calidad de rutina de la sustancia farmacológica y el producto farmacéutico, en lugar de caracterizarlas por completo.

Las especificaciones deben capturar y controlar importantes atributos de calidad del producto conocidos para el originador (por ejemplo, identidad correcta; pureza, potencia; heterogeneidad molecular).

El set de especificaciones deberá basarse en la experiencia del productor del biosimilar para mantener la robustez de la producción.

Demostración de consistencia de acuerdo a las especificaciones



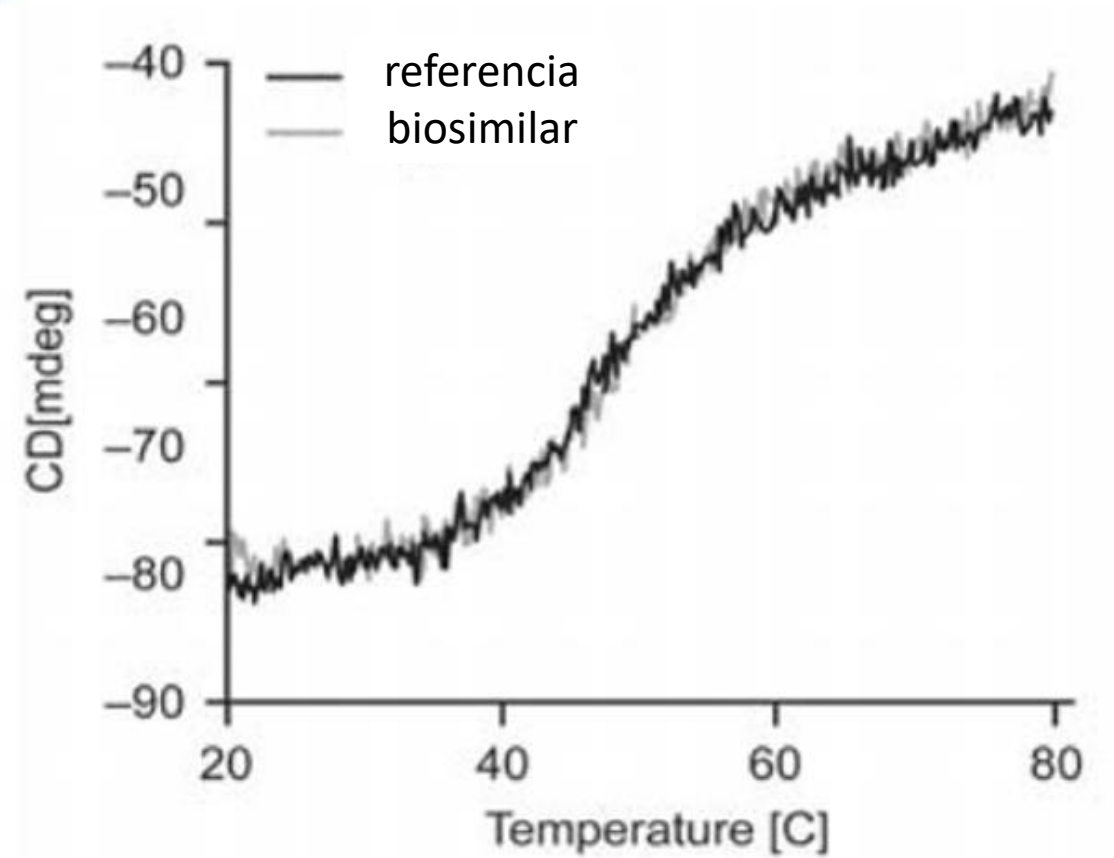
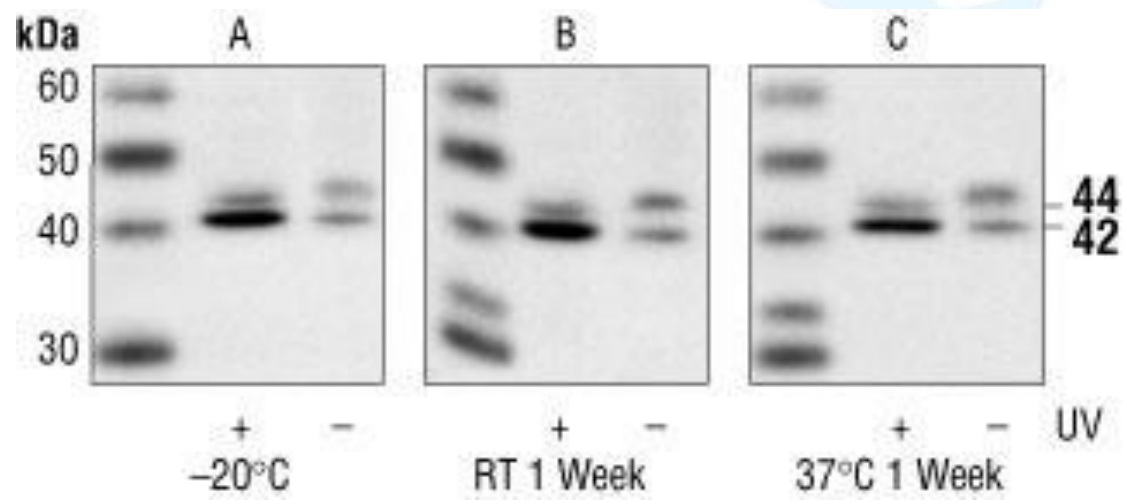
## Estudios de estabilidad

Se deben realizar estudios para mostrar qué métodos de liberación y caracterización son indicadores de estabilidad para el producto.

En general, los estudios de estabilidad deben resumirse en un formato apropiado, como tablas, y deben incluir resultados de estudios de degradación acelerada y estudios bajo diversas condiciones de estrés (por ejemplo, temperatura, luz, humedad, agitación mecánica).

Los estudios de estabilidad acelerada cabeza a cabeza que comparen el biosimilar con el producto de referencia serán valiosos para determinar la similitud de los productos al mostrar un perfil de degradación comparable.

Los estudios de estabilidad en tiempo real / temperatura real determinarán las condiciones de almacenamiento y la fecha de caducidad del producto.



# Evaluación no clínica



INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL  
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

**ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE**

**PRECLINICAL SAFETY EVALUATION OF  
BIOTECHNOLOGY-DERIVED PHARMACEUTICALS  
S6(R1)**

Parent Guideline dated 16 July 1997

Current *Step 4* version

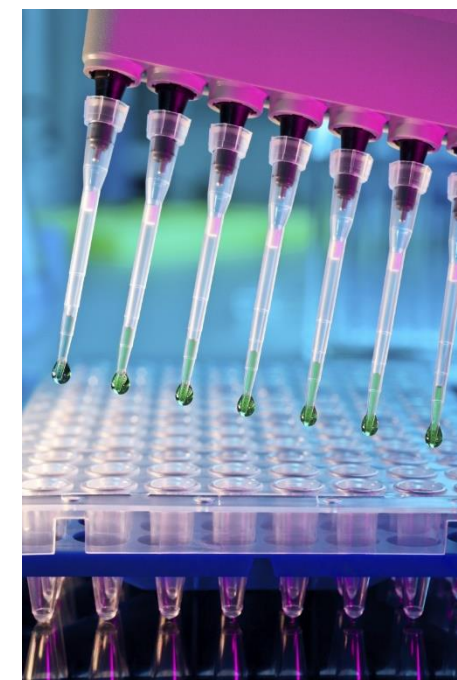
Addendum dated 12 June 2011 incorporated at the end of June 2011

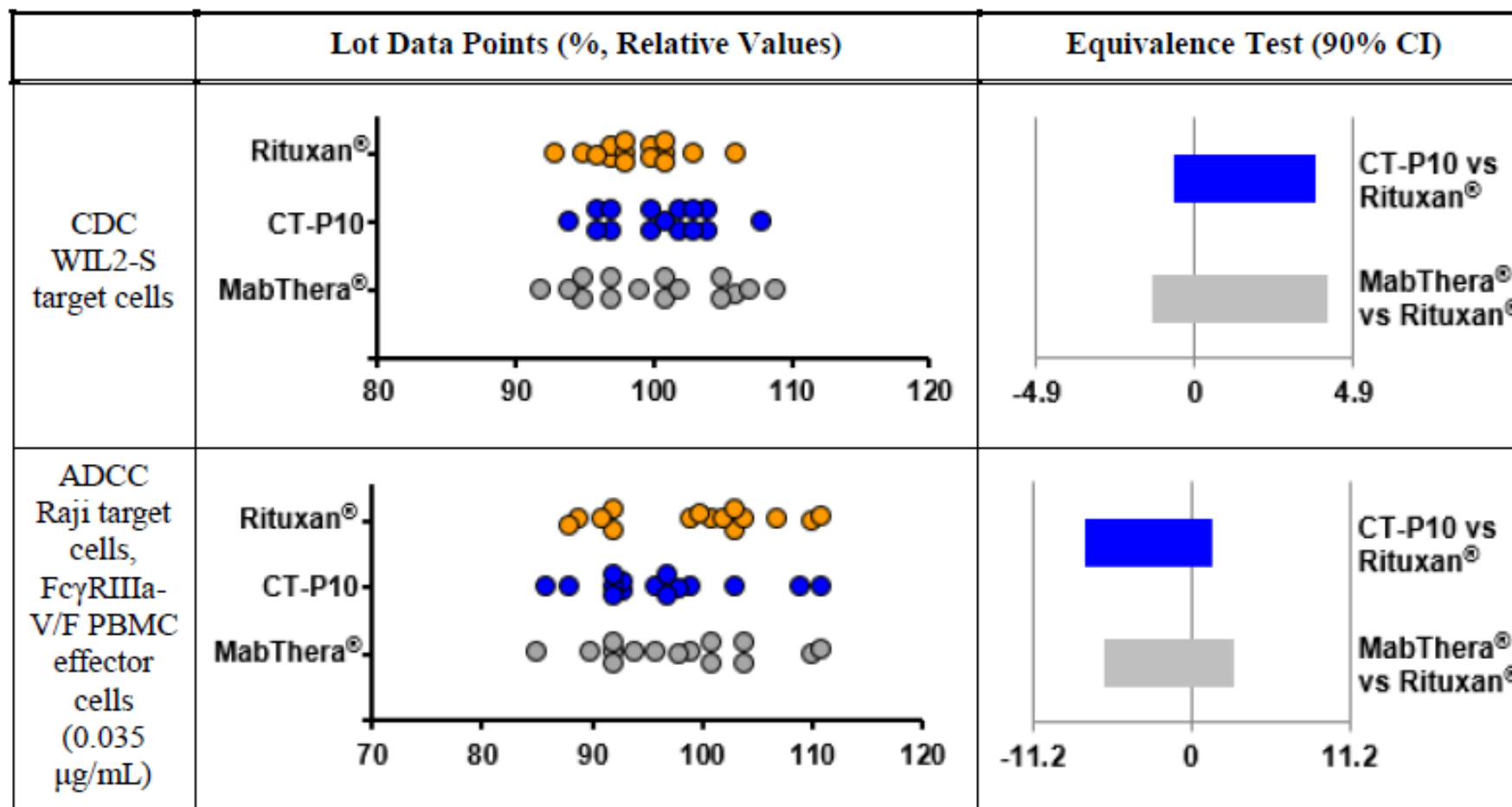
# Estudios in vitro

Los ensayos como los estudios de unión al receptor o los ensayos basados en células (por ejemplo, ensayos de proliferación celular o citotoxicidad) deben realizarse normalmente para establecer la comparabilidad de la actividad biológica.

**Table 4. Descriptive Statistics for the TNF- $\alpha$  Binding Data**

Product	# of lots	Sample mean %	Sample standard deviation	Min, %	Max, %
US-licensed Enbrel	11	96.00	2.53	92	100
GP2015	8	95.88	4.16	89	101
EU-approved Enbrel	12	96.42	4.38	85	101





Notes: Relative activity was determined against CT-P10 *in-house* reference standard.

Orange dots, blue dots and gray dots represent Rituxan<sup>®</sup> lots, CT-P10 lots and MabThera<sup>®</sup> lots, respectively.

The 90% CI of the mean difference between the 2 products (blue or grey bars) was required to be within the equivalence margin ( $\pm 1.5 \sigma_R$  of Rituxan<sup>®</sup> lots, grey lines) to meet the equivalence acceptance criteria.

**Figure 2: CDC (EC<sub>50</sub>) and ADCC (Cytotoxicity) of Rituxan<sup>®</sup>, CT-P10 and MabThera<sup>®</sup> and Equivalence Test Results**

## Estudios in vivo

### Principios generales

- \* **De naturaleza comparativa**
- \* **Llevados a cabo en especies relevantes**
- \* Emplear tecnología de punta

### Finalización

- \* Actividad Biológica/farmacodinámica relevante para la aplicación clínica
- \* Toxicidad no-clínica determinada en al menos un estudio repetido de dosis tóxica que incluya medidas toxicocinéticas.





Normalmente otros estudios toxicológicos de rutina, como estudios de farmacología de seguridad, toxicología reproductiva, genotoxicidad y carcinogenicidad, generalmente no son requisitos.

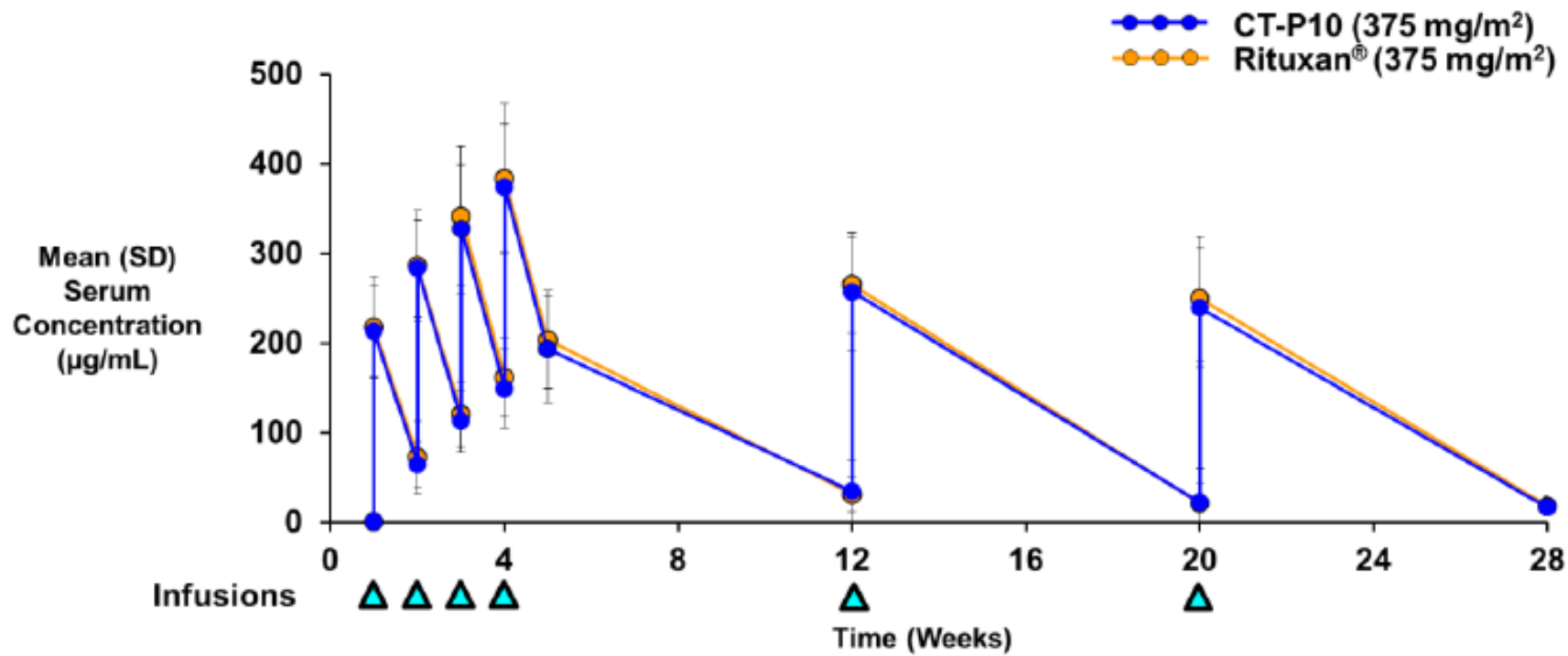
## Evaluación clínica

Los datos clínicos principales deben generarse utilizando el producto derivado del proceso de fabricación final y, por lo tanto, reflejar el producto para el que se solicita la autorización de comercialización.

Los estudios clínicos deben diseñarse para **demostrar una seguridad y eficacia comparables entre el biosimilar y el producto de referencia** y, por lo tanto, deben emplearse estrategias de prueba que sean lo suficientemente sensibles como para detectar diferencias relevantes entre los productos, si están presentes.

# Estudios farmacocinéticos (PK) comparativos

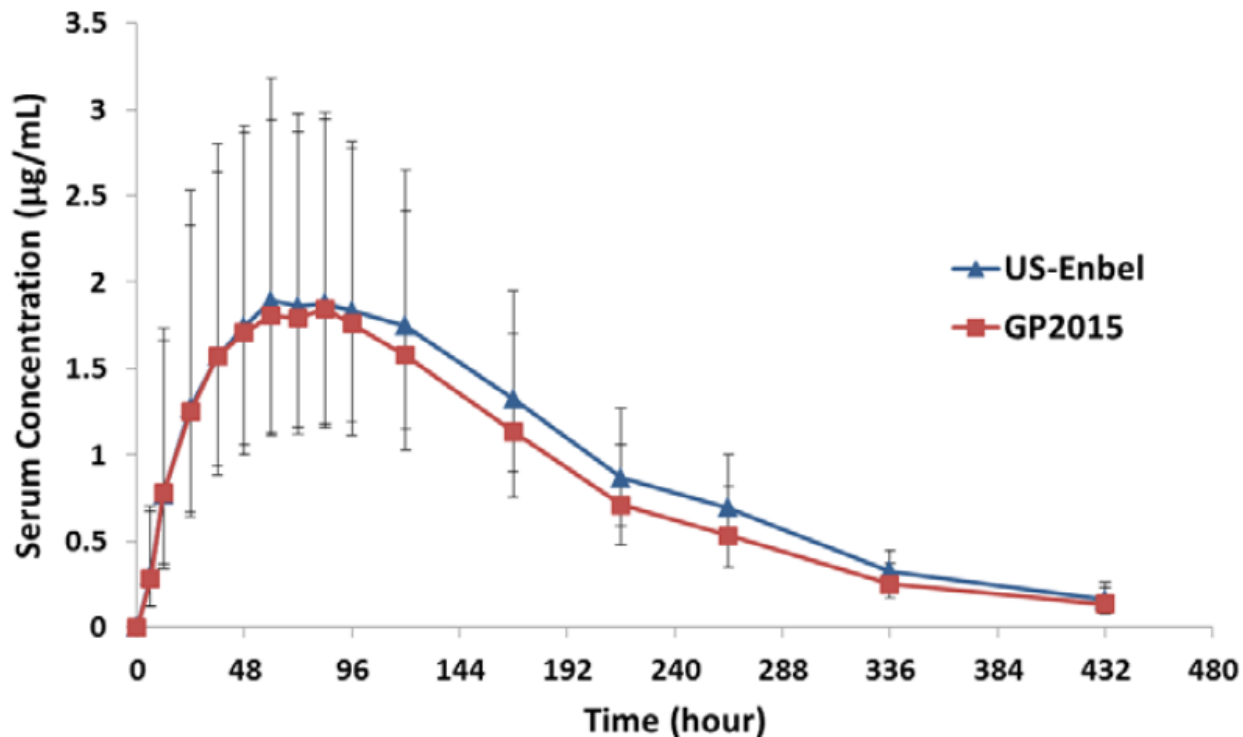
Los estudios de PK generalmente deben realizarse para las vías de administración solicitadas y utilizando dosis dentro del rango de dosis terapéutico recomendado para el producto de referencia. Los estudios deben ser comparativos.



**Figure 44: Mean ( $\pm$ SD) Serum Concentration of CT-P10 and Rituxan<sup>®</sup> in Linear Scale in Study CT-P10 3.4: PK Population (n=256)**

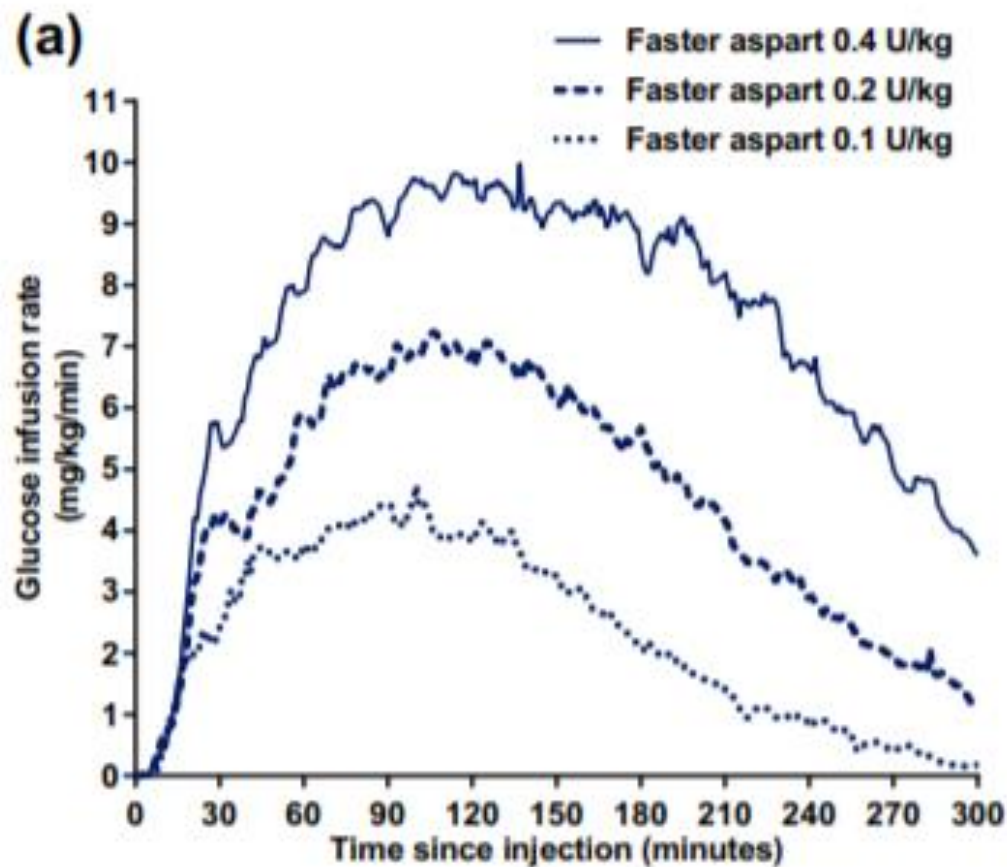
Los estudios de PK podrían realizarse en voluntarios sanos, si se consideran éticos y científicamente justificados. Si se sabe que la sustancia farmacológica investigada tiene efectos adversos y los efectos farmacológicos o los riesgos se consideran inaceptables para voluntarios sanos, puede ser necesario realizar los estudios de PK en la población de pacientes propuesta.

Debido a la falta de criterios de aceptación establecidos para productos biológicos, a menudo se usa el rango de equivalencia tradicional de 80-125%

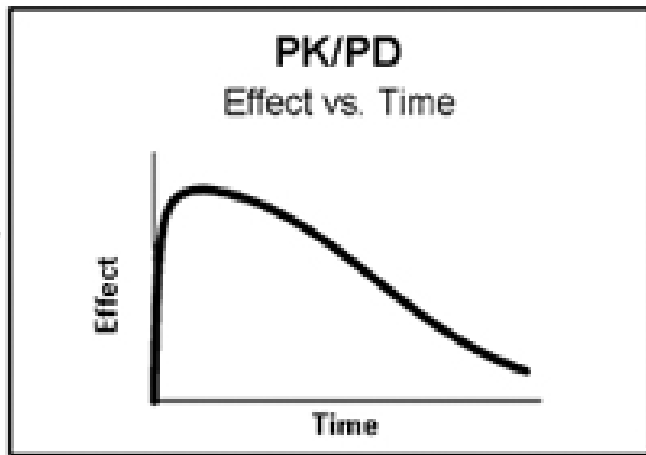
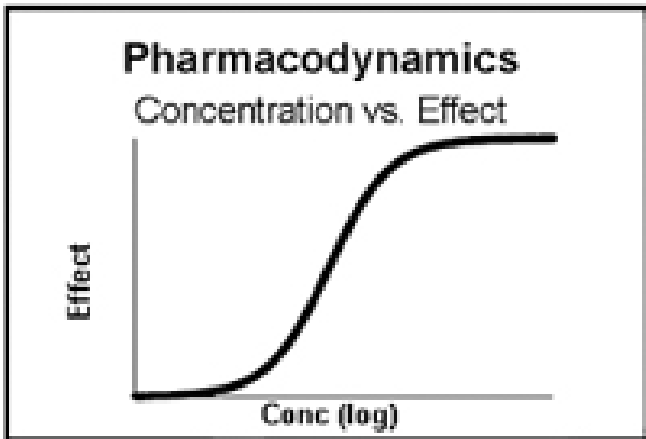
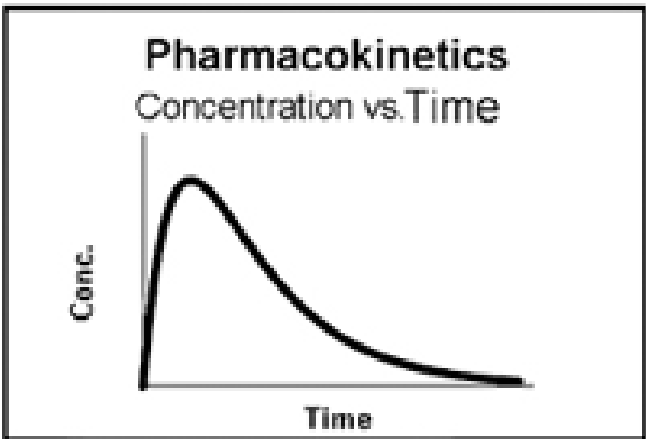


## Estudios Farmacodinámicos

En ocasiones, algunos medicamentos no poseen marcadores farmacodinámicos medibles



# Estudios farmacocinéticos / farmacodinámicos confirmatorios (PK / PD)

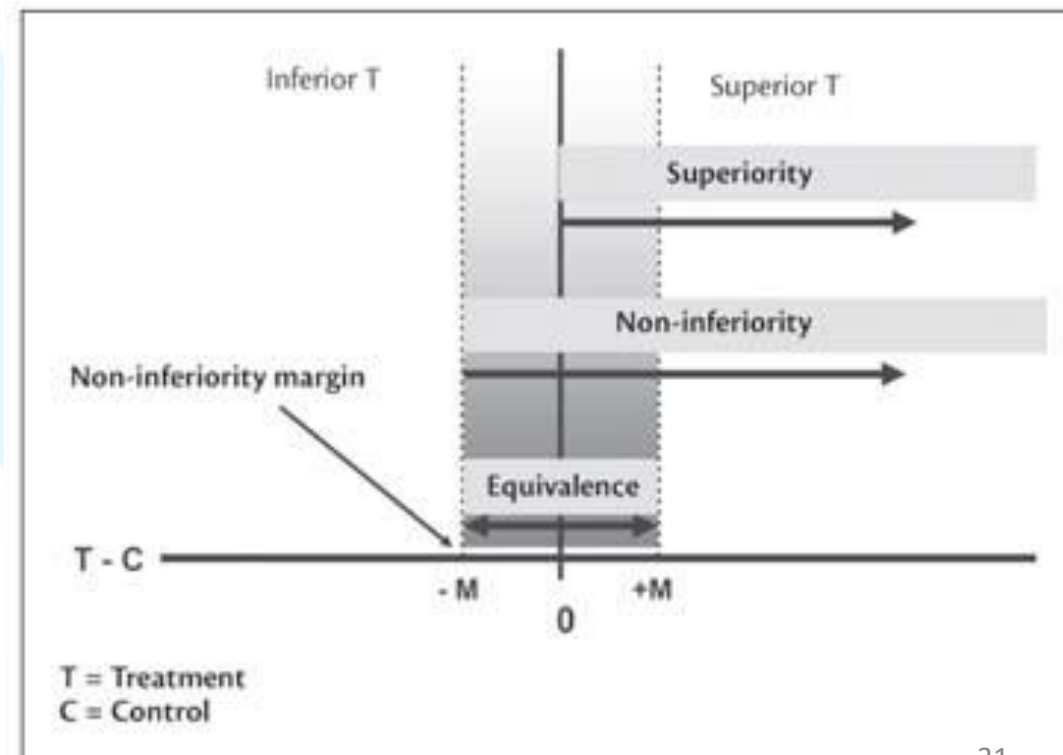


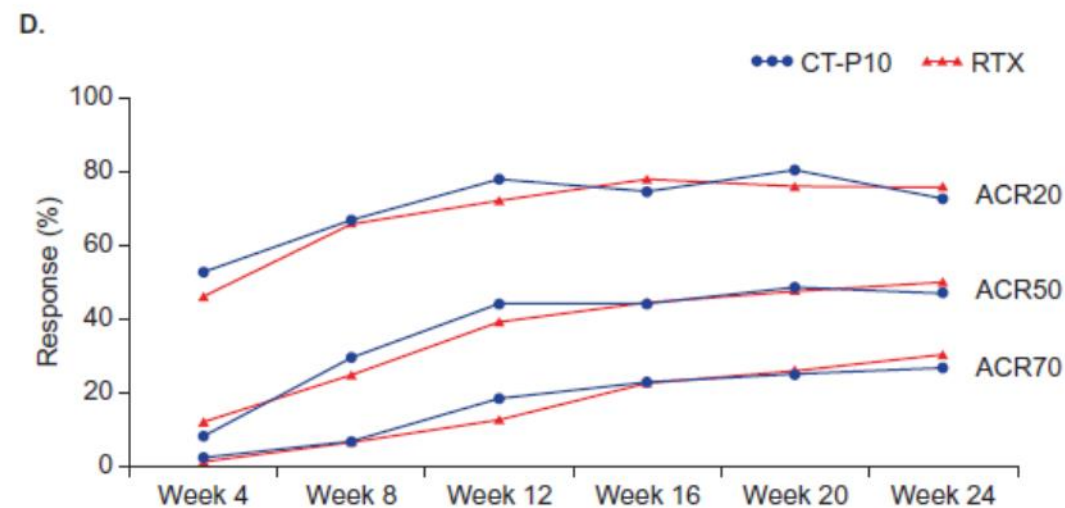
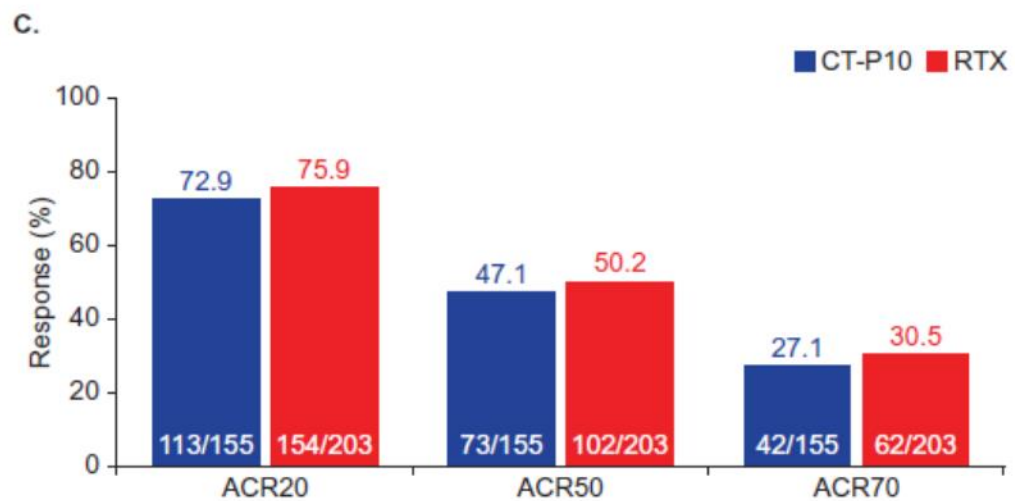
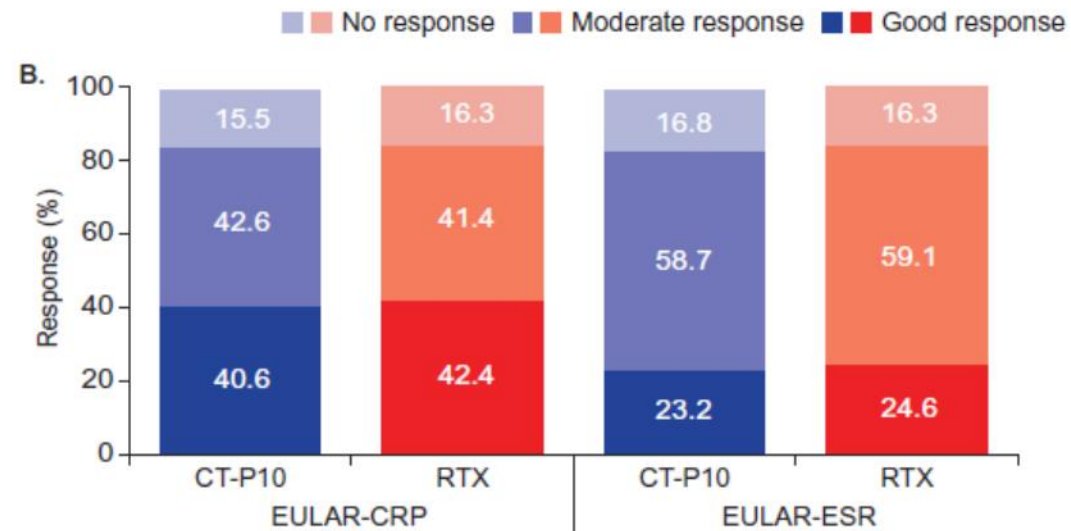
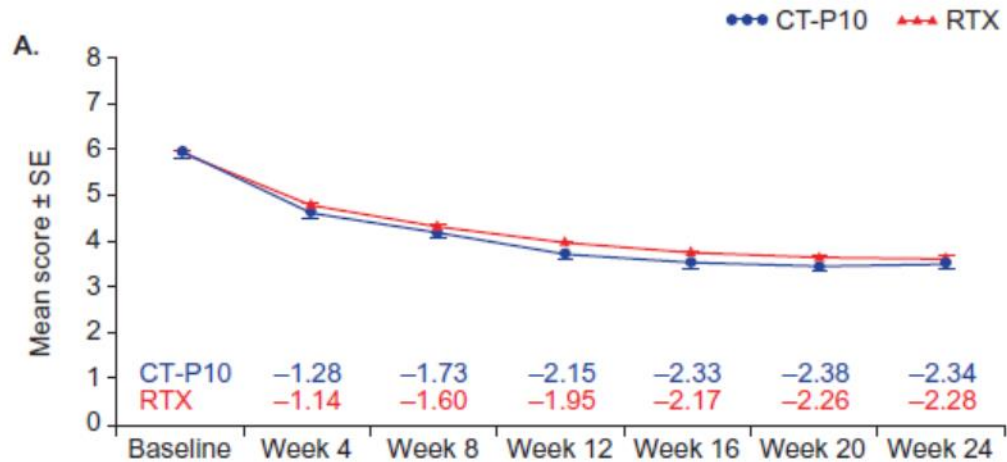
Los estudios de represión euglicémica serían un ejemplo de estudios confirmatorios aceptables de PK / PD para la comparación de la eficacia de dos insulinas

## Estudios de eficacia

Una eficacia similar al biosimilar y el producto de referencia elegido generalmente tendrá que demostrarse en ensayos clínicos controlados, aleatorizados y con la potencia estadística adecuada. Estos deben ser preferiblemente doble-ciego y con poblaciones sensibles.

Los diseños de equivalencia son preferidos para la comparación de la eficacia y la seguridad del biosimilar y el producto de referencia, pero los diseños de no-inferioridad serán considerados; los márgenes equivalencia/no-inferioridad deben ser especificados previamente y justificados







# Ventajas y desventajas de los estudios de eficacia de equivalencia / no-inferioridad

Diseño	Ventaja	Desventaja
Equivalencia	La demostración de equivalencia proporciona una fuerte justificación para la posibilidad de <b>extrapolación</b> de la eficacia a otras indicaciones del producto de referencia.	Una prueba de equivalencia tiende a necesitar un <b>tamaño de muestra mayor</b> para lograr el mismo poder de estudio que una prueba de no inferioridad.
No-inferioridad	Una prueba de no inferioridad requiere un <b>tamaño de muestra más pequeño</b> para lograr el mismo poder de estudio que una prueba de equivalencia.	Si la <b>superioridad</b> observada se considera clínicamente relevante, <b>el biosimilar no se consideraría similar</b> al producto de referencia y debería desarrollarse como un producto independiente.



## Product-specific biosimilar guidelines

### Guidelines

- Biosimilar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues)
- Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins
- Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues
- Similar biological medicinal products containing interferon beta
- Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues
- Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins
- Similar biological medicinal products containing recombinant follicle-stimulating hormone
- Similar medicinal products containing somatropin (Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues)

# Consideraciones estadísticas

- Se debe proporcionar evidencia adecuada del tamaño del efecto del producto de referencia para respaldar el margen propuesto en el estudio clínico.
- Debe asegurarse razonablemente que si existe una diferencia entre el producto de referencia y el biosimilar, entonces el estudio es capaz de mostrar esa diferencia (esto se conoce como "sensibilidad del ensayo").
- Es importante conocer lo que sería una población de pacientes sensible.

# Resumen de poblaciones sensibles para estudios clínicos (ejemplo rituximab)

Indicaciones aprobadas	ORR control	ORR con rituximab	Tamaño del efecto
NHL follicular Induction (CHOP)	90%	96%	6%
NHL follicular Induction (CVP)	10%	41%	31%
NHL follicular relapsed (CHOP)	74%	87%	13%
NHL DLBCL Induction	76%	84%	8%
CLL	72%	86%	14%
RA	18%	51%	33%

ORR (overall response rate), CLL (Leucemia Linfática Crónica). Referencia: Hidemann, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Germany.

# Ejemplos de estudios clínicos de eficacia de biosimilares aprobados



## Study Description

Go to

### Brief Summary:

Demonstrate equivalent efficacy of GP2015 and EU-authorized **Enbrel** in patients with moderate to severe, active (RA) who had an inadequate response to disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) including methotrexate (MTX).

<a href="#">Condition or disease</a> ⓘ	<a href="#">Intervention/treatment</a> ⓘ	<a href="#">Phase</a> ⓘ
Rheumatoid Arthritis	Drug: GP2015	Phase 3

### Detailed Description:

Demonstrate equivalent efficacy of GP2015 and EU-authorized Enbrel in patients with moderate to severe, active (RA) who had an inadequate response to disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) including methotrexate (MTX). In addition, data on the safety profiles of both products, including immunogenicity and local tolerability at the injection sites, will be collected and compared.

An additional study objective is to identify any potential risk of the transition from Enbrel to GP2015 in terms of general safety and immunogenicity in RA patients

## Study Design

Go to

[Study Type](#) ⓘ: Interventional (Clinical Trial)

[Actual Enrollment](#) ⓘ: 376 participants

[Allocation](#): Randomized

[Intervention Model](#): Parallel Assignment

[Masking](#): Triple (Participant, Care Provider, Investigator)

[Primary Purpose](#): Treatment

[Official Title](#): A Randomized, Double-blind, Parallel-group Phase III Study to Demonstrate Equivalent Efficacy and to Compare Safety & Immunogenicity of GP2015 and **Enbrel**® (EU Authorized) in Patients With Moderate to Severe, Active Rheumatoid Arthritis

[Actual Study Start Date](#) ⓘ: February 21, 2015

[Actual Primary Completion Date](#) ⓘ: December 29, 2016

[Actual Study Completion Date](#) ⓘ: June 12, 2017

<https://clinicaltrials.gov/>



Go to

## Study Description

### Brief Summary:

This is a **Phase 3** Study to Compare the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety between **CT-P10**, Rituxan and MabThera in Patients with Rheumatoid Arthritis.

<a href="#">Condition or disease</a> ⓘ	<a href="#">Intervention/treatment</a> ⓘ	<a href="#">Phase</a> ⓘ
Rheumatoid Arthritis	Biological: <b>CT-P10</b> Drug: Rituxan Drug: MabThera	<b>Phase 3</b>

Go to

## Study Design

[Study Type](#) ⓘ : Interventional (Clinical Trial)

[Actual Enrollment](#) ⓘ : 384 participants

Allocation: Randomized

Intervention Model: Parallel Assignment

Masking: Quadruple (Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor)

Primary Purpose: Treatment

Official Title: A Randomized, Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, **Phase 3** Study to Compare the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety Between **CT-P10**, Rituxan and MabThera in Patients With Rheumatoid Arthritis

[Actual Study Start Date](#) ⓘ : August 2014

[Actual Primary Completion Date](#) ⓘ : January 2016

[Actual Study Completion Date](#) ⓘ : January 2017



Go to

## Study Description

### Brief Summary:

The purpose of this study was to compare the efficacy, safety and immunogenicity of MSB11022 and **Humira®** in adult subjects with moderate to severe chronic plaque type psoriasis.

<a href="#">Condition or disease</a> ⓘ	<a href="#">Intervention/treatment</a> ⓘ	<a href="#">Phase</a> ⓘ
Psoriasis	Drug: MSB11022	Phase 3
Plaque Type Psoriasis	Drug: <b>Humira®</b>	
Moderate to Severe Plaque Psoriasis		

## Study Design

Go to

[Study Type](#) ⓘ : Interventional (Clinical Trial)

[Actual Enrollment](#) ⓘ : 443 participants

Allocation: Randomized

Intervention Model: Parallel Assignment

Masking: Double (Participant, Investigator)

Primary Purpose: Treatment

Official Title: A Randomized, Double-blind Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Immunogenicity of MSB11022 Compared With **Humira®** in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis

[Actual Study Start Date](#) ⓘ : February 16, 2016

[Actual Primary Completion Date](#) ⓘ : December 31, 2016

[Actual Study Completion Date](#) ⓘ : December 18, 2017

# Datos de seguridad

- Datos de seguridad previos a la licencia deben ser obtenidos en un número de pacientes que sea considerado como suficiente.
- La comparación con el producto de referencia debe incluir el tipo, la frecuencia y la seguridad del efecto adverso.
- La inmunogenidad de los productos bioterapéuticos deberá siempre ser investigada previamente a la autorización de su uso en humanos y monitorizada tras su aprobación en un programa de farmacovigilancia.



AAC Brief

BLA 761042

GP2015, a proposed biosimilar to Enbrel

**Table 20. Summary of Adverse Events in Treatment Periods 1 and 2 Through Week 30, Study 302**

Number of patients with:	Treatment Period 1		Treatment Period 2			
	GP2015 N=264 n (%)	EU- Enbrel N=267 n (%)	Cont GP2015 N=150 n (%)	Cont EU- Enbrel N=151 n (%)	Switched EU- Enbrel N=96 n (%)	Switched GP2015 N=100 n (%)
At least 1 TEAE	99 (38)	96 (36)	47(31)	52 (34)	35 (37)	32 (32)
Serious Adverse Events	4 (2)	3 (1)	1 (<1)	2 (1)	3 (3)	3 (3)
Discontinuation due to AE	5 (2)	4 (2)	1 (<1)	2 (1)	5 (5)	1 (1)
Treatment interruption due to AE	3 (1)	6 (2)	6 (4)	6 (4)	2 (2)	3 (3)
Deaths	--	1 (0.4)	--	--	--	--
AESI	9 (3)	5 (2)	7 (5)	3(2)	2 (2)	3 (3)

Continued GP2015: GP2015 continued from Period 1  
 Continued Enbrel: EU-Enbrel continued from Period 2  
 Switched GP2015: Switched to treatment sequence EU-Enbrel>GP2015>EU-Enbrel in Period 2  
 Switched Enbrel: Switched to treatment sequence GP2015>EU-Enbrel>GP2015 in Period 2  
 Patients experiencing multiple events are counted once within each treatment group  
 Source: FDA analysis of data from Sandoz's 351(k) BLA submission





**Table 23: Overview of Adverse Events in the FL Studies (Studies CT-P10 3.4 and CT-P10 3.3): Safety Population**

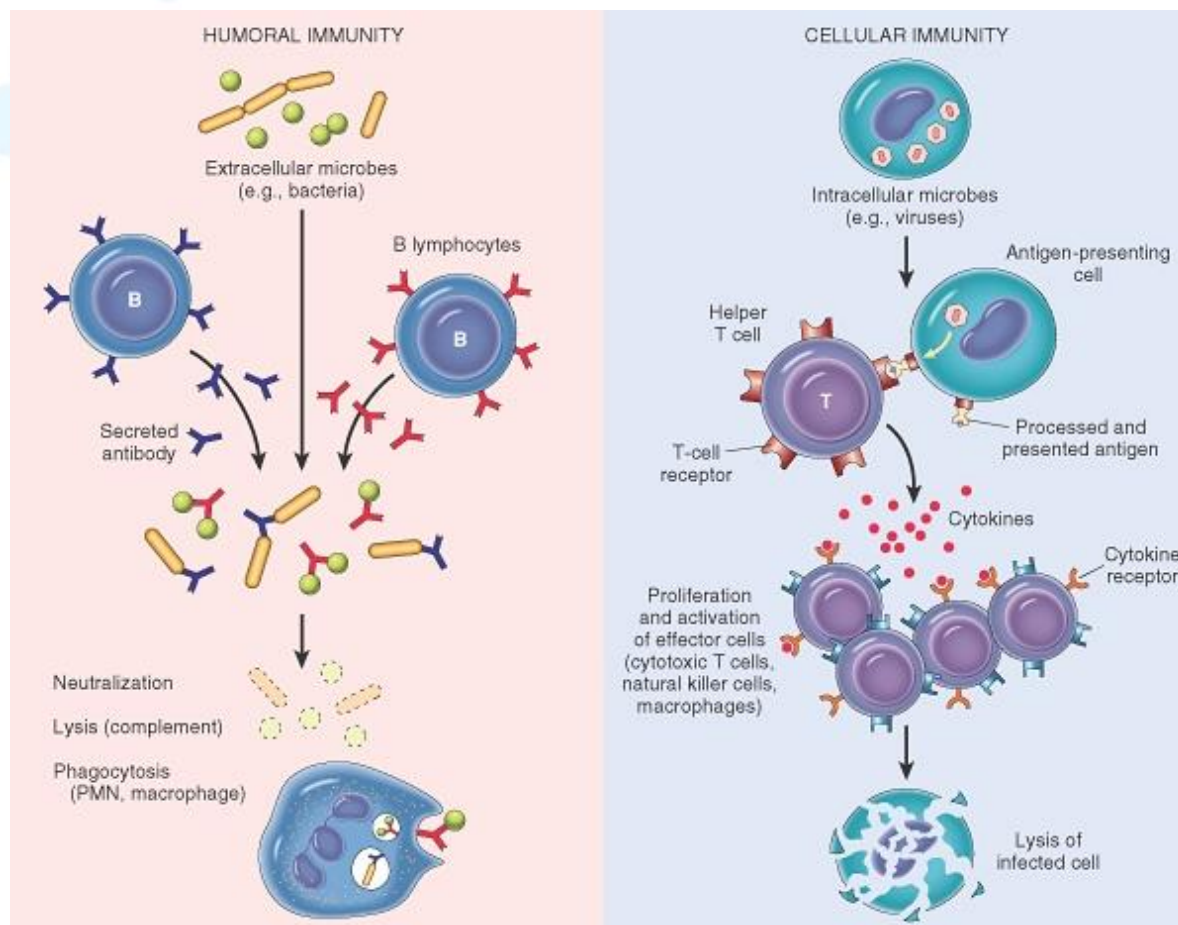
Adverse Event Category Subcategory	Study CT-P10 3.4		Study CT-P10 3.3					
	CT-P10 (N=130)	Rituxan® (N=128)	Overall (Induction + Maintenance)		Induction Period		Ongoing Monotherapy Maintenance Period	
			CT-P10 (N=70)	Rituxan® (N=70)	CT-P10 +CVP (N=70)	Rituxan® +CVP (N=70)	CT-P10 (N=62)	Rituxan® (N=60)
Number (%) of Patients								
<b>SAEs</b>	<b>6 (4.6)</b>	<b>3 (2.3)</b>	<b>21 (30.0)</b>	<b>13 (18.6)</b>	<b>16 (22.9)</b>	<b>9 (12.9)</b>	<b>7 (11.3)</b>	<b>5 (8.3)</b>
Fatal AEs	2 (1.5)	0	2 (2.9)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	1 (1.6)	1 (1.7)
SAEs related to study drug	2 (1.5)	0	7 (10.0)	6 (8.6)	6 (8.6)	4 (5.7)	1 (1.6)	2 (3.3)
<b>AEs</b>	<b>92 (70.8)</b>	<b>86 (67.2)</b>	<b>63 (90.0)</b>	<b>60 (85.7)</b>	<b>58 (82.9)</b>	<b>58 (82.9)</b>	<b>35 (56.5)</b>	<b>37 (61.7)</b>
AEs related to study drug	64 (49.2)	51 (39.8)	40 (57.1)	38 (54.3)	37 (52.9)	36 (51.4)	12 (19.4)	13 (21.7)
AEs leading to permanent study drug discontinuation	4 (3.1)	0	7 (10.0)	5 (7.1)	5 (7.1)	1 (1.4)	2 (3.2)	4 (6.7)
Grade ≥ 3 AEs	12 (9.2)	8 (6.3)	36 (51.4)	27 (38.6)	28 (40.0)	21 (30.0)	14 (22.6)	11 (18.3)
<b>AEs of Special Interest (AESI)</b>	<b>63 (48.5)</b>	<b>52 (40.6)</b>	<b>35 (50.0)</b>	<b>41 (58.6)</b>	<b>31 (44.3)</b>	<b>37 (52.9)</b>	<b>20 (32.3)</b>	<b>18 (30.0)</b>
Infection	35 (26.9)	27 (21.1)	31 (44.3)	32 (45.7)	23 (32.9)	27 (38.6)	20 (32.3)	18 (30.0)
Infusion-related reaction	40 (30.8)	37 (28.9)	16 (22.9)	19 (27.1)	16 (22.9)	19 (27.1)	1 (1.6)	2 (3.3)
Anaphylaxis	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
PML	0	0	0	0	0	0	0	0

# Inmunogenicidad

## ¿Qué es la inmunogenicidad?

La propiedad de una sustancia (antígeno o epitopo) para provocar una respuesta inmunológica

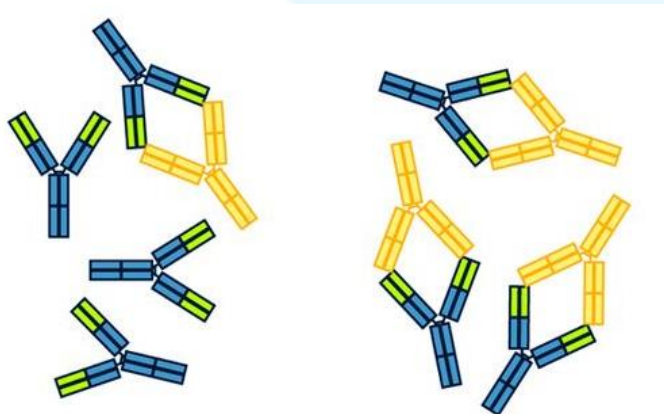
- Puede ser humoral (secreción de anticuerpos) o mediada por células (la cual involucra los linfocitos T



¿Qué problemas puede conllevar la aparición de anticuerpos contra un biomedicamento?

- Disminución de la actividad del medicamento (anticuerpos anti-medicamento, anticuerpos neutralizantes).
- Alteración en la farmacocinética del medicamento.
- Reacciones cruzadas (inhibición de la actividad de la proteína endógena)

- “La inmunogenicidad de los productos bioterapéuticos debe siempre ser investigada antes de su aprobación. Aún si la eficacia y la seguridad de un biosimilar y un producto de referencia demuestra ser similar, la inmunogenicidad puede ser diferente.”
- **“En el caso de una administración crónica, los datos de un año usualmente son suficientes para analizar la incidencia de anticuerpos previa a la licencia apropiada y las posibles implicaciones clínicas.”**
- “Ya que los datos de inmunogenicidad previos a la licencia son usualmente limitados, una caracterización más detallada del perfil de inmunogenicidad podría ser necesaria tras la comercialización, particularmente si eventos adversos asociados con anticuerpos poco comunes ocurren que no hayan sido detectados en la fase previa a la comercialización.”



# Inmunogenicidad (estudios de 1 año)

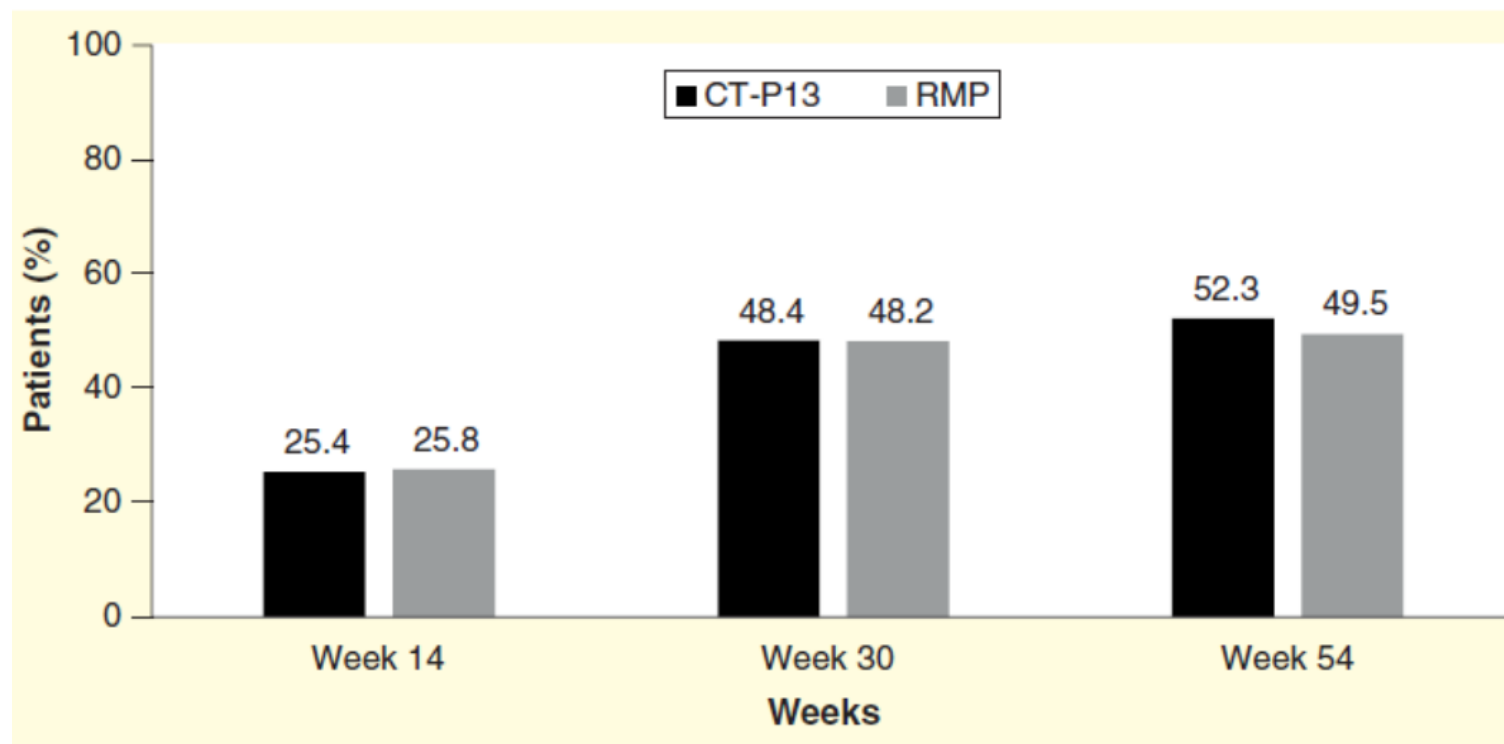
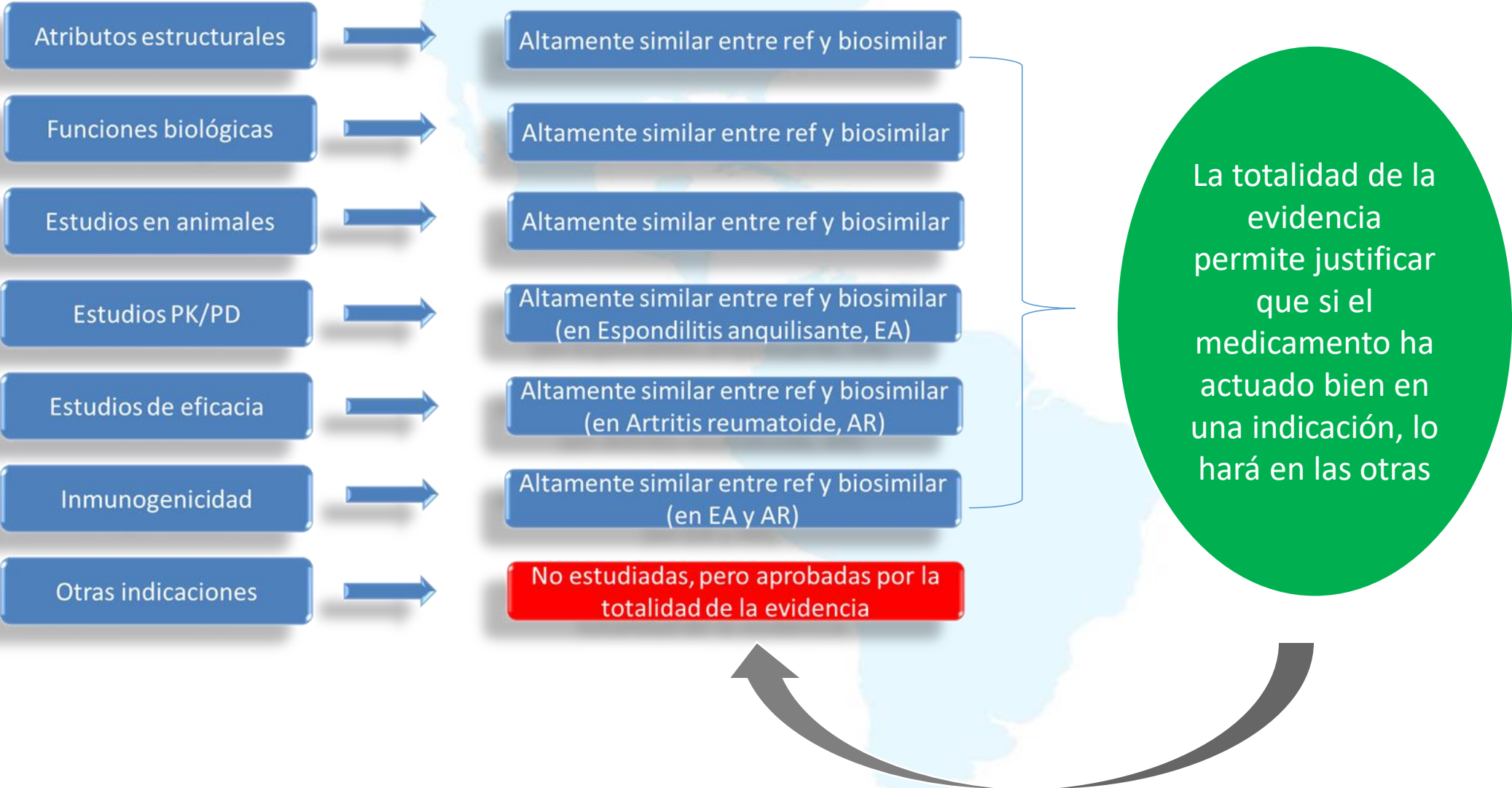


Figure 1. Proportion of patients with anti-drug antibodies to CT-P13 and infliximab reference medicinal product (RMP) in the PLANETRA study in patients with rheumatoid arthritis [9,42].

Shomron Ben-Horin, Graham A Heap, Tariq Ahmad, HoUng Kim, TaekSang Kwon and Yehuda Chowers, The immunogenicity of biosimilar infliximab: can we extrapolate the data across indications? *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 9(S1), S27–S34 (2015).

# Extrapolación de indicaciones

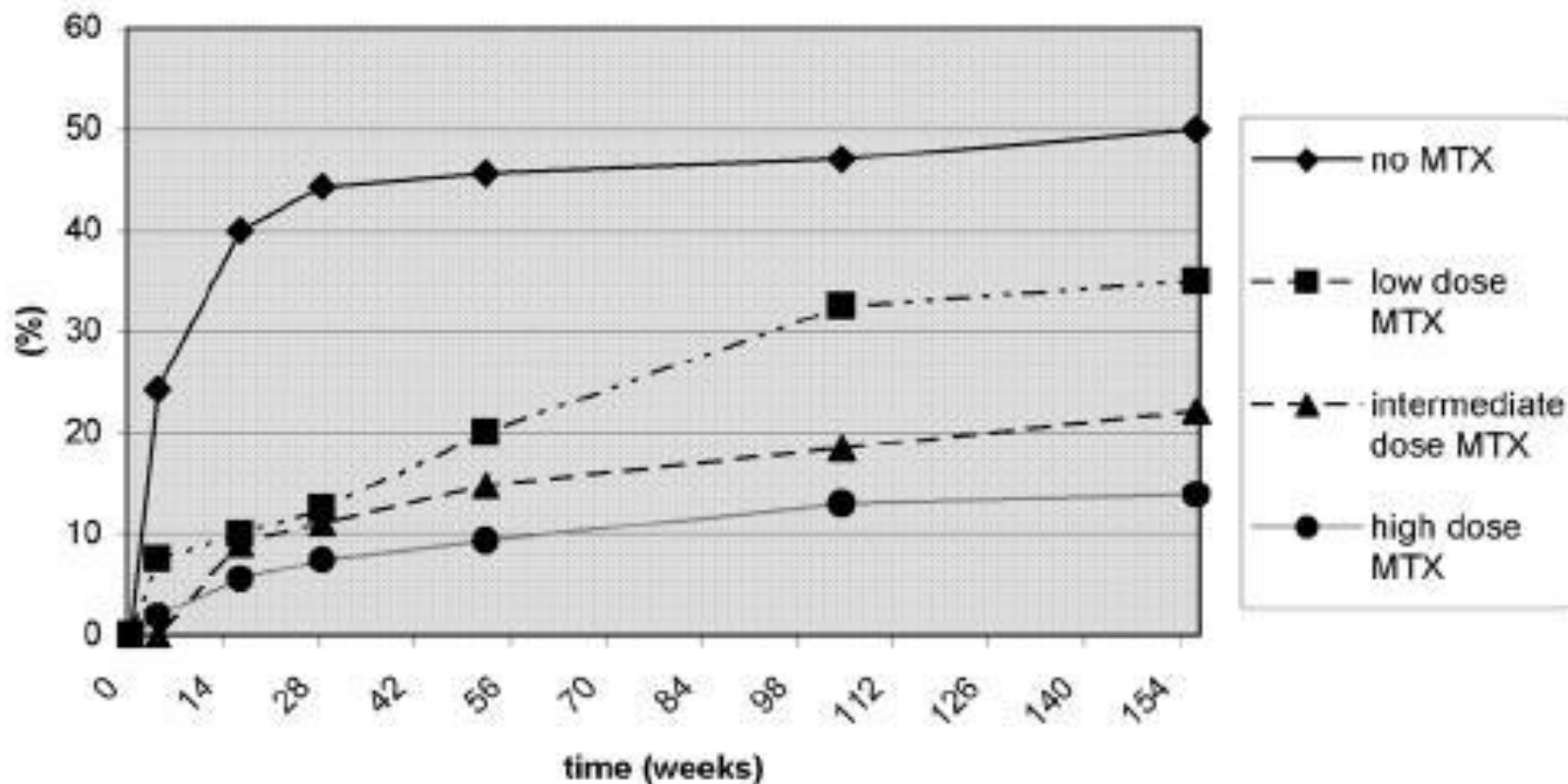


# Detalles importantes de la extrapolación de indicaciones

- Los estudios clínicos efectuados deben realizarse con poblaciones sensibles.
- El mecanismo de acción relevante y más importante debe ser el mismo.
- Los datos de propiedades químicas y biológicas deben ser altamente similares.
- La inmunogenicidad debe haber sido evaluada en una población inmunocompetente.

# Población sensible en un estudio de inmunogenicidad

[Krieckaert CL](#), [Nurmohamed MT](#), [Wolbink GJ](#). *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1914-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201544. Epub 2012 May 14. **Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner.**



**Figure 1** Percentage of patients developing antiadalimumab antibodies (AAA) per baseline methotrexate (MTX) dose group. No MTX (0 mg/week, n=70), low dose MTX (5–10 mg/week, n=40), intermediate dose MTX (12.5–20 mg/week, n=54), or high dose MTX ( $\geq 22.5$  mg/week, n=108).



# Farmacovigilancia con biosimilares



El solicitante de un biosimilar debe proporcionar **un plan de gestión de riesgos (RMP)** y un **programa de farmacovigilancia** con su aplicación, *que incluya una descripción de los posibles problemas de seguridad relacionados con el medicamento biológico similar que puedan ser resultado de diferencias en el proceso de fabricación del producto de referencia.* La preocupación de seguridad más crítica relacionada con los productos biofarmacéuticos (incluidos los biosimilares) es la **inmunogenicidad**.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

PHARMACOVIGILANCE PLANNING

E2E

Current Step 4 version  
dated 18 November 2004

[https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E2E/Step4/E2E\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2E/Step4/E2E_Guideline.pdf)

**CONFIDENCIAL**  
NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A UN MEDICAMENTO

1. Por favor notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción, o bien coloque un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos, si cree que hay más de uno.  
2. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores.  
3. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.

**NOMBRE DEL PACIENTE** \_\_\_\_\_ Cédula \_\_\_\_\_  
**Sexo** \_\_\_\_\_ **Peso (kg)** \_\_\_\_\_ **Edad** \_\_\_\_\_  
 Masculino  
 Femenino

MEDICAMENTO (S)* (Générico y Laboratorio)	Dosis diaria y vía de adm.	Fecha de tratamiento		Motivo de la prescripción
		Inicio	Final	

\*Para las vacunas, indique el N° de lote: \_\_\_\_\_

REACCIONES ADVERSA	Fecha de reacciones		Desenlace: persiste, recuperado con o sin secuelas, mortal, Etc.
	Inicio	Final	

1) La reacción mejoró al retirar el medicamento: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_  
2) Reexposición al medicamento: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_  
3) Se presentó de nuevo la reacción (en reexpo): SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_  
4) Requiere ingreso hospitalario: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

**OBSERVACIONES ADICIONALES:**  
(Emplee hojas adicionales si lo requiere)

**NOTIFICADOR:**  
Nombre \_\_\_\_\_  
Profesión \_\_\_\_\_  
Especialidad \_\_\_\_\_  
Centro de trabajo \_\_\_\_\_  
Teléfono de contacto \_\_\_\_\_  
Correo electrónico \_\_\_\_\_

Por favor, marque con una equiz si necesita más  
tarjetas:  
Marque con una equiz si necesita más información  
sobre su notificación: \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

# Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica

Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia

## Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas

Sus objetivos son:

- Velar por el cuidado y seguridad de los pacientes en relación con el uso de medicinas y con todas las intervenciones médicas.
- Mejorar la salud pública y la seguridad en cuanto al uso de los medicamentos.
- Detectar los problemas relacionados con el uso de medicamentos y comunicar los hallazgos oportunamente.
- Contribuir con la evaluación de los beneficios, daños, efectividad y riesgos de los medicamentos, permitiendo prevenir los daños y maximizando los beneficios.
- Fomentar el uso de los medicamentos en forma segura, racional y más eficaz (incluida la efectividad en función del costo).
- Promover la comprensión, educación y entrenamiento clínico en materia de farmacovigilancia, y su efectiva comunicación al público.



# Responsabilidades de las autoridades regulatorias nacionales (ARN)

- Una de las responsabilidades de una ARN es establecer una supervisión reglamentaria adecuada para la concesión de licencias y la vigilancia posterior a la comercialización de los biosimilares que se autorizan para su uso en su área de jurisdicción.
- Las autoridades deben tener experiencia en la evaluación de estos productos.
- A pesar de que hay regulaciones de medicamentos en todos los países, las regulaciones de biosimilares pueden no ser compatibles con las ya preexistentes, requiriendo una nueva regulación.

# Perspectiva de la situación regulatoria en América Latina

Algunos países en América Latina se están enfocando a regulaciones más rigurosas con aceptación internacional, sin embargo, aún existe una falta de uniformidad y algunos productos se han aprobado sin estudios comparativos tal y como lo sugiere la OMS.

Ewa Olech, Biosimilars: Rationale and current regulatory landscape , *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 45 (2016) S1–S10.





Brasil



## Producto Biológico

Producto biológico nuevo

Ruta individual de desarrollo

Dossier completo

Desarrollo por medio de una ruta individual

Dossier completo

Fase III (resumido)

Producto Biológico no innovador (no extrapolación de indicaciones)

Desarrollo por comparabilidad

Ejercicio de biosimilitud  
Calidad, seguridad y eficacia

Biosimilar



**VII. Medicamento biotecnológico biocomparable:** Al medicamento biotecnológico no innovador que demuestre ser biocomparable en términos de seguridad, calidad y eficacia al medicamento biotecnológico de referencia a través de las pruebas que establezca la Ley, el RIS y demás disposiciones aplicables.

**Artículo 3.** Para establecer la biocomparabilidad de los medicamentos biotecnológicos se requiere llevar a cabo, pruebas que demuestren su seguridad, eficacia y calidad. Para asegurar la validez de las pruebas (de biocomparabilidad preclínicas y clínicas) es necesario que éstas se realicen bajo las condiciones adecuadas en un Centro de Investigación que deberá contar con los recursos necesarios (infraestructura, financiamiento y personal), para realizar alguno de los siguientes estudios para establecer la biocomparabilidad de los medicamentos biotecnológicos no innovadores: estudios de farmacocinética, farmacodinamia, eficacia clínica, y seguridad, según el tipo de producto biotecnológico no innovador del que se trate.

**Artículo 6.** Antes de iniciar los estudios el usuario deberá de asegurarse que los medicamentos de referencia y de prueba cuentan con todas las pruebas de calidad, pureza, identidad y potencia.

# Argentina



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

2011 - "Año del Trabajo Decente y de la Salud y Seguridad de los trabajadores"

DISPOSICIÓN N° **7729**

Buenos Aires 14 NOV 2011

ARTICULO 2º- Establécese que a fin de dar cumplimiento a lo dispuesto en el artículo 1º de la presente, el solicitante deberá presentar la información fisicoquímica, farmacéutica y biológica descripta en la Disposición A.N.M.A.T. N° 7075/11, o la que en el futuro la sustituya, conjuntamente 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 comparador o referente del mismo (ejercicio de comparabilidad) y por otro lado generar la evidencia que permita juzgar comportamiento similar en cuanto a su seguridad y eficacia. En todos los casos, las comparaciones entre el producto que se pretende registrar y el tomado como referente o comparador, deberán ser realizadas en igualdad de condiciones, utilizándose siempre el mismo producto de referencia o comparador.



**17 de enero de 2017**

## **ANMAT NUEVAMENTE RECONOCIDA COMO AUTORIDAD REGULADORA NACIONAL DE REFERENCIA REGIONAL**

La Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS) ha otorgado nuevamente a la ANMAT la calificación máxima nivel IV, que la mantiene como Autoridad Reguladora Nacional de Referencia regional para medicamentos, ampliando la misma a vacunas.

Este estatus se sostiene luego de la reevaluación realizada por el organismo internacional en 2016, que reconoce a esta Administración como autoridad reguladora nacional competente y eficiente en el desempeño de las funciones de regulación sanitaria recomendadas por la OPS/OMS, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de síntesis química y de las vacunas.





# Costa Rica: RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos

- Objetivo y ámbito de aplicación
- Referencias: regulaciones que complementan la regulación actual.
- Abreviaturas
- Definiciones
- Requerimientos para el registro sanitario de medicamentos biológicos.
- Selección del Medicamento biológico de referencia.
- Cambios postregistro de medicamentos biológicos.
- Renovación del registro sanitario.
- Liberación de Lotes de productos biológicos.
- Control de medicamentos biológicos
- Bibliografía

5.4.b. Para medicamentos biológicos que contienen principios activos comprendidos en la formulación de un producto previamente registrado en Costa Rica pero que presentan:

- i) Nuevas combinaciones fijas de principios activos:
  - Informes concluyentes de los resultados de los estudios clínicos fases I, II y III. Tales informes deben comparar la proporción o dosis existente y la nueva, incluyendo estudios de biodisponibilidad.
- ii) Nueva forma farmacéutica con una vía de administración ya registrada:
  - Informes concluyentes de los resultados de estudios de biodisponibilidad.
- iii) Nueva forma farmacéutica con una nueva vía de administración:
  - Informes concluyentes de los resultados de estudios preclínicos y estudios clínicos fases I, II y III.
- iv) Nueva forma farmacéutica con una nueva forma de liberación:
  - Informes concluyentes de los resultados de estudios clínicos fases I, II y III.
- v) Nuevas potencias o concentraciones de principios activos previamente registrados:
  - Informes concluyentes de los resultados de estudios de biodisponibilidad y estudios clínicos fases II y III.
- vi) Nuevas vías de administración con una forma farmacéutica ya registrada:
  - Informes concluyentes de los resultados de estudios de biodisponibilidad y clínicos fases II y III.

5.5. Además de los requisitos mencionados en el numeral anterior, para el registro de los medicamentos biológicos, se deberán adjuntar al expediente los documentos establecidos en los apartados siguientes en el orden en que se mencionan.

5.6. Para los medicamentos ADN recombinantes o biotecnológicos se debe presentar:

5.6.a. Información de calidad relacionada a las propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas del principio activo:

- i) Descripción, estructura química, secuencia de aminoácidos, modificaciones postraduccionales, propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas.
- ii) Descripción del proceso de fabricación, de los controles durante el proceso, del control del sustrato celular, del control de las etapas críticas y de los productos intermedios y de la validación de los procesos.
- iii) Descripción de la metodología para la caracterización, incluyendo la descripción de la estructura química y las impurezas relacionadas con el producto y el proceso y contaminantes.
- iv) Descripción de los controles del principio activo, incluyendo especificaciones, métodos analíticos y validación de los métodos analíticos.
- v) Descripción de los patrones o materiales de referencia.
- vi) Descripción del sistema cierre-envase.
- vii) Descripción y resultados del estudio de estabilidad.

5.6.b. Información de calidad relacionada a las propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas del producto terminado:

- i) Descripción del producto y de su composición.
- ii) Descripción del proceso de fabricación, de los controles durante el proceso, del control de las etapas críticas y de los productos intermedios y de la validación de los procesos.
- iii) Descripción del control de calidad, incluyendo especificaciones, métodos analíticos, validación de los métodos analíticos, análisis de los resultados de los lotes utilizados para las especificaciones, caracterización de impurezas y contaminantes y justificación de las especificaciones que garanticen la uniformidad lote a lote.  
Cuando está involucrado más de un fabricante indicar en que paso interviene cada uno.
- iv) Descripción de los patrones o materiales de referencia.
- v) Descripción de la evaluación de la seguridad frente a infecciones por agentes adventicios. Detalles sobre la inactivación y eliminación viral.
- vi) Plan de manejo de riesgos y de farmacovigilancia post-comercialización.

# Para el caso de los Biosimilares

- Además de requisitos mencionados en el inciso 5, según corresponde...
- ....en el caso de biosimilares deberán presentar además, el ejercicio de biosimilitud relacionado a la calidad en comparación al medicamento biológico de referencia, para determinar que las diferencias no tienen implicaciones en su seguridad y eficacia. En la documentación aportada debe quedar especificado el nombre del medicamento al que se pretende ser biosimilar y el nombre del laboratorio que lo fabrica.

- NOTA 2: El ejercicio de biosimilitud deberá hacerse tanto para el producto terminado como para el principio activo, tal como se detalla en el numeral 5.12. y para ello se seguirán las guías internacionales de la OMS y en ausencia de éstas, se podrán utilizar las emitidas por la FDA, EMA o ICH. No obstante lo anterior, se podrán adoptar como oficiales las guías de otros países, una vez que el Ministerio de Salud compruebe que son de aceptación internacional y sean oficializadas mediante Resolución Administrativa que se deberá publicar en el Diario Oficial *La Gaceta* junto con los instructivos, formularios y cualquier otro documento que corresponda y colocadas en la página Web del Ministerio de Salud.

Nos podemos enfrentar a estos problemas por no seguimiento de regulaciones

