

24 de Julio de 2014

## Productos Bioterapéuticos no Comparables

### ¿Qué es un «producto bioterapéutico no comparable»?

A los fines de este documento, utilizaremos el término «**producto bioterapéutico no comparable**», un término nuevo que está proponiendo la IFPMA, para describir los medicamentos bioterapéuticos que pretenden «copiar» a otro producto bioterapéutico; que no fueron comparados y analizados en forma directa frente a un producto bioterapéutico de referencia (PBR) previamente autorizado; y que no fueron aprobados a través de una vía regulatoria alineada con las directrices sobre productos bioterapéuticos similares de la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization Similar Biotherapeutic Product guidelines) que garantizan la calidad, la seguridad y la eficacia.

Las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) definen a los **productos bioterapéuticos similares (PBS)**<sup>1</sup> como «un producto bioterapéutico que es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto de referencia previamente autorizado».<sup>2</sup> En otras regiones, como la Unión Europea (UE) por ejemplo, se ha adoptado el término «**productos biosimilares**», y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por su sigla en inglés) establece que «un producto biosimilar» es un medicamento biológico que contiene una versión del principio activo de un medicamento original previamente autorizado (medicamento de referencia), cuya similaridad en términos de características de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia, se ha demostrado en base a un estudio de comparabilidad completo.<sup>3</sup>

A veces, se utiliza el término «productos biológicos no innovadores» para referirse a los productos bioterapéuticos no comparables. Debido al uso contradictorio de la terminología, a menudo, se nombra en forma incorrecta a los productos bioterapéuticos no comparables como «productos biosimilares». Esta atribución errónea se confunde aún más a causa de la utilización de la misma Denominación Común Internacional (DCI) que el PBR. Sin embargo, hasta el momento, no existe acuerdo sobre un único término para denominar este tipo de productos

### ¿En qué se diferencia un producto bioterapéutico no comparable de un PBS?

#### a) Aspectos generales

Como su nombre lo indica, los PBS son versiones «similares» pero no idénticas del PBR innovador. A pesar de que es relativamente sencillo producir versiones genéricas de medicamentos sintetizados químicamente no sujetos a patentes, producir un PBS es mucho más complicado debido a la estructura molecular compleja y al proceso de elaboración único requerido

<sup>1</sup> Los productos bioterapéuticos similares (PBS) también se conocen como productos biosimilares, productos biológicos de continuación (follow-on biologics) y productos biológicos de seguimiento (subsequent entry biologics).

<sup>2</sup> OMS Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs), P. 6

[http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIO\\_THERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf)

<sup>3</sup> EMA CHMP Guidelines on similar biological medicinal products, 30 octubre de 2005

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003517.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/05/WC500142978.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500142978.pdf)



para los medicamentos bioterapéuticos. A diferencia de los medicamentos obtenidos por síntesis química, es imposible que los PBS sean copias exactas del PBR. El uso de estudios de similaridad es parte de la vía única necesaria para evaluar los PBS de manera adecuada y para garantizar que sean altamente similares al PBR innovador. Los expertos médicos, en los campos de reumatología y oncología por ejemplo, han evaluado el impacto de los productos biosimilares en la atención de los pacientes y destacan la importancia de requisitos de desarrollo completos que incluyan evaluaciones de calidad, seguridad y eficacia con anterioridad a la comercialización, así como un sólido sistema de farmacovigilancia post-aprobación.<sup>4</sup>

Los productos bioterapéuticos no comparables son medicamentos desarrollados sin un estudio de comparabilidad completo aún cuando, a veces, se presenten datos regulatorios completos con estudios de calidad, seguridad y eficacia. A diferencia de los PBS, los productos bioterapéuticos no comparables **no** han demostrado ser similares en estas tres áreas fundamentales al PBR autorizado, según la definición de las directrices de la OMS. Es esta totalidad de evidencia la que le permite a un PBS establecer una relación con los datos generados, originalmente, por el PBR innovador. Sin embargo, en algunos casos, el titular de la autorización de un producto bioterapéutico no comparable utiliza el perfil de seguridad y de eficacia de otro producto en vez de generar evidencia clínica sustancial e independiente. La *Tabla 1* muestra las diferencias respecto de los requisitos de datos de calidad, seguridad y eficacia entre un producto bioterapéutico de referencia (PBR) innovador, un producto bioterapéutico similar (PBS) que cumple con las expectativas y las directrices asociadas de la OMS, y un producto bioterapéutico no comparable, en el momento de la solicitud de la autorización de comercialización.

Debido a que no existen datos independientes sustanciales ni evidencia de similaridad suficiente para un producto bioterapéutico no comparable, la base de aprobación de tales productos es bastante cuestionable. En base a este vacío de datos, la relación riesgo/beneficio es, en la mayoría de los casos, desconocida y tiene como resultado una incertidumbre significativa. En consecuencia, no hay base suficiente para la referencia al perfil de seguridad y eficacia de otro producto.

---

<sup>4</sup> Dörner T, et al (2013) *The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases: Ann Rheum Dis* 72:322-328

Mellstedt H (2013) *Anti-neoplastic biosimilars – the same rules as for cytotoxic generics cannot be applied: Annals of Oncology* 24 (Supplement 5): v23-v28

*Tabla 1: Requisitos de Datos en el Momento de la Autorización de Comercialización*

<b>Categoría de datos</b>	<b>Producto Bioterapéutico de Referencia (PBR)<sup>5</sup></b>	<b>Producto Bioterapéutico Similar (PBS)<sup>6</sup></b>	<b>Producto Bioterapéutico no Comparable</b>
Calidad	Documentación completa e independiente sobre calidad.	Documentación completa e independiente sobre calidad <b>más</b> pruebas comparativas completas que demuestren similitud con el PBR innovador. No se identifican diferencias clínicamente significativas. La evidencia de un alto grado de similitud es la base para requisitos de datos pre-clínicos y clínicos reducidos para la autorización.	No se conoce el alcance de los datos de calidad. Pueden no incluir una evaluación comparativa que demuestre la similitud con el PBR innovador.
Seguridad	Documentación completa e independiente sobre seguridad pre-clínica y clínica, incluida la evaluación de inmunogenicidad.	Datos de seguridad comparativos pre-clínicos y clínicos, incluida la evaluación de inmunogenicidad, que sustenten la declaración de biosimilitud. Datos generados en forma comparativa sobre el PBS y el PBR.	No se conoce el alcance de los datos de calidad. Pueden no incluir una evaluación comparativa que demuestre la similitud con el PBR innovador. Pueden contener datos de inmunogenicidad muy limitados (o no contenerlos).
Eficacia	Documentación completa e independiente sobre ensayos pivotaes de eficacia.	Programa clínico específico que contiene estudios comparativos de farmacocinética, farmacodinamia y de eficacia, con potencia estadística para establecer la no inferioridad o la equivalencia con el PBR, que está incluido en los ensayos.	Pueden no contener datos clínicos o que éstos sean muy limitados. Es posible que los estudios no tengan la potencia para establecer la no inferioridad o equivalencia con el PBR innovador.  El PBR innovador puede no estar incluido en el(los) ensayo(s) clínico(s).

<sup>5</sup> Desarrollado de acuerdo con las directrices sobre ADN recombinante (rDNA guidelines) de la OMS.

<sup>6</sup> Según definición de y desarrollado de acuerdo con las directrices sobre PBS (SBP guidelines) de la OMS.



## b) Calidad

Se espera que todos los medicamentos bioterapéuticos, ya sea que se trate o no de nuevos productos innovadores, cuenten con datos completos de CMC (Química, Manufactura y Controles, por su sigla en inglés), incluidos una línea celular estable y bien caracterizada, y un proceso de producción y una estrategia de control sólidos, todo lo cual tiene como resultado un producto bioterapéutico bien caracterizado.<sup>7</sup> El hecho de que se trate de un producto que pretende ser copia de otro producto bioterapéutico no constituye una razón científica para la eliminación de los elementos requeridos antes indicados. Además, sin una evaluación funcional y analítica comparativa y completa entre el producto bioterapéutico no comparable y el PBR, no puede declararse la similaridad funcional y estructural.

## c) Seguridad y eficacia clínicas

En algunos casos, los productos bioterapéuticos no comparables pueden no tener o tener pocos datos disponibles sobre seguridad, eficacia o inmunogenicidad, ya que pueden haber ingresado al mercado a través de vías regulatorias diseñadas para fármacos de síntesis química, medicamentos genéricos o procesos de aprobación abreviados similares, que no requieren tales datos para otorgar la aprobación. Debido a que no se realizaron o solamente se realizaron comparaciones frente a frente muy limitadas entre el producto bioterapéutico no comparable y el PBR, la farmacocinética (FC) y la farmacodinamia (FD) de cada producto pueden diferir y, por ende, anular la adaptación de la posología del PBR a la del producto bioterapéutico no comparable. Otras características de los productos bioterapéuticos no comparables que son críticas para su perfil de seguridad y eficacia pueden ser o bien diferentes de las del PBR o en su mayoría desconocidas. Esta incertidumbre, junto con la ausencia de sistemas de farmacovigilancia sensibles, sugiere que un producto de este tipo en el mercado tendría un perfil de seguridad y eficacia desconocido, y en el peor de los casos, podría representar un riesgo aumentado para la seguridad del paciente.

## Situación global

A medida de que surgen vías regulatorias basadas en evidencia científica específicas para el desarrollo, autorización y vigilancia de los PBS, algunas agencias regulatorias nacionales (ARN) se encuentran aún en el proceso de adaptación de sus marcos regulatorios a los productos bioterapéuticos. Como resultado de ello, en algunos países se han autorizado productos que pretenden ser copias de productos biotecnológicos de acuerdo con vías regulatorias que no son adecuadas para los medicamentos bioterapéuticos, tales como (a) las vías regulatorias destinadas a los productos farmacéuticos genéricos, de síntesis química, (b) vías abreviadas que requieren la presentación de datos mínimos, o (c) vías en las que no están bien definidos los estándares de aprobación (véase la *Tabla 2*). En estas instancias, la falta de orientación específica de acuerdo con evaluación basada en evidencia científica que esté alineada con las *Guidelines on the Evaluation of Similar Biotherapeutic Products* de la OMS (2009) significa que, en ciertos mercados, se han autorizado productos bioterapéuticos que no demostraron ser comparables a un

---

<sup>7</sup> OMS *Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs)*.

[http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIO\\_THERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf)

OMS *Guidelines on the quality, safety, and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA Technology*

[http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/rDNA\\_DB\\_final\\_19\\_Nov\\_2013.pdf](http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/rDNA_DB_final_19_Nov_2013.pdf)



PBR adecuado. Estos productos bioterapéuticos pertenecen a clases tales como: interferones, agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA por su sigla en inglés), factores de crecimiento estimulantes de colonias (CSF por su sigla en inglés) y somatropinas. También se han aprobado anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión.

Hay un número creciente de publicaciones que sugieren diferencias de calidad y falta de similaridad entre los medicamentos bioterapéuticos no comparables y los PBR.<sup>8</sup> Recientemente, se han asociado señales de seguridad a su uso, tal como los casos de aplasia eritrocítica pura (PRCA por su sigla en inglés) detectados en Tailandia.<sup>9</sup>

**Tabla 2: Situación Mundial de las Vías Regulatorias Existentes**

Países que han adoptado directrices sobre PBS		Países que no han adoptado directrices sobre PBS
<p><b>Productos bioterapéuticos no comparables que se aprobaron con anterioridad</b> a la implementación de directrices sobre PBS específicas en cada país, y el producto se encuentra actualmente en el mercado de la forma en que fue aprobado por las ARN conforme a las reglamentaciones locales previas (por ej. vía regulatoria abreviada o para medicamentos genéricos).</p>	<p><b>Productos bioterapéuticos no comparables que se aprueban con posterioridad</b> a la implementación de directrices sobre PBS específicas de cada país, en base a vías regulatorias alternativas o abreviadas que fueron adoptadas por la ARN.</p>	<p><b>Productos bioterapéuticos no comparables que se aprueban como productos independientes</b> y cuyos datos no cumplen ni con las directrices sobre PBS de la OMS ni con el estándar para los nuevos desarrollos de productos bioterapéuticos innovadores<sup>10</sup>. No se realizan ensayos de equivalencia clínica.</p>

## Denominación

Como el mercado global está experimentando un aumento considerable en la cantidad de productos bioterapéuticos innovadores y biosimilares, la IFPMA apoya fuertemente el desarrollo de un sistema de codificación que incluya un ‘calificador biológico’ (*biological qualifier*) a ser utilizado junto con la DCI de todos los productos bioterapéuticos, ya sea que se trate de productos innovadores o no, a fin de asegurar la mejor forma posible de trazabilidad y seguimiento de potenciales acontecimientos adversos en todos los sistemas de farmacovigilancia así como la identificación efectiva a nivel mundial. La capacidad de identificar de un modo único a los productos bioterapéuticos es aún más urgente en el contexto de los productos bioterapéuticos no comparables, que usualmente ingresan al mercado utilizando la misma DCI que el PBR sin justificación científica adecuada ni evidencia completa de similaridad estructural.

<sup>8</sup> Shellekens H (2009) Biosimilar therapeutics – what do we need to consider?: *NDT Plus 2 [Suppl 1]: i27–i36*

<sup>9</sup> Praditpornsilpa K, et al (2011) Biosimilar recombinant human erythropoietin induces the production of neutralizing antibodies: *Kidney International 80, 88–92*

<sup>10</sup> OMS Guidelines on the quality, safety, and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA Technology [http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/rDNA\\_DB\\_final\\_19\\_Nov\\_2013.pdf](http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/rDNA_DB_final_19_Nov_2013.pdf)



## Cuestiones potenciales relacionadas con los productos bioterapéuticos no comparables y la necesidad de actuar

No puede esperarse que el perfil clínico de los productos bioterapéuticos no comparables sea igual al de los PBR, y resulta desconocido debido a la falta de evaluación comparativa respecto de la calidad que demuestre similitud con el PBR innovador y/o a la falta de datos clínicos comparativos. Estas diferencias potencialmente significativas pueden exponer a los pacientes al riesgo de obtener un resultado sanitario pobre. Por ejemplo, el paciente puede experimentar una respuesta reducida o no tener respuesta alguna, acontecimientos adversos, reacciones de toxicidad o, inclusive, un desenlace fatal. En conjunto, la promoción de productos de calidad y perfil clínico desconocidos puede plantear una carga de salud pública para los pacientes y generar elevados costos tanto a la sociedad como a la totalidad del sistema de atención de la salud.

## Forma de encarar la cuestión de los productos bioterapéuticos no comparables que ya están en el mercado

La IFPMA considera que debe minimizarse o eliminarse el riesgo que plantean los productos bioterapéuticos no comparables a los pacientes y a la salud pública, a través de una evaluación comparativa adecuada de la calidad, la seguridad y la eficacia, de acuerdo con las directrices de la OMS. Se reconoce que debe haber un período de transición durante el cual se produzca esta evaluación. Este período de transición requeriría un cronograma adecuado para que cada producto bioterapéutico no comparable permanezca en el mercado y luego, aplicar en cada caso, el enfoque escalonado establecido en las directrices de la OMS. Este enfoque minimizaría los problemas de suministro, al tiempo que mejoraría los estándares de calidad, seguridad y eficacia reconocidos internacionalmente.

## Enfoque propuesto para la evaluación de productos bioterapéuticos no comparables respecto de un PBR adecuado

La IFPMA apoya un enfoque que brinde un marco para evaluar los productos autorizados con anterioridad al establecimiento de una vía regulatoria adecuada para productos bioterapéuticos y/o PBS consecuente con las directrices de la OMS sobre productos preparados por ADNr y sobre PBS<sup>11</sup>, asegurando, al mismo tiempo, que no se interrumpa el tratamiento de los pacientes en el mercado. Es importante destacar que las pautas sobre PBS de la OMS establecen que la vía regulatoria para los «genéricos» tradicionales no es adecuada para el desarrollo de los PBS, sino que debe utilizarse una vía regulatoria distinta específica para los PBS. Entonces, hasta tanto las ARN puedan implementar una vía regulatoria basada en evidencias científicas de acuerdo con las directrices de la OMS, la IFPMA prevé un proceso por el cual las ARN evaluarían, en primer lugar, algunas consideraciones generales importantes respecto de las cuales deban evaluarse los productos.<sup>12</sup>

Las ARN debe evaluar cada producto aprobado en su mercado específico respecto de diversos factores importantes a fin de determinar un plazo suficiente para que los productos bioterapéuticos no comparables

---

<sup>11</sup> Guidelines on the quality, safety, and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology

[http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/rDNA\\_DB\\_final\\_19\\_Nov\\_2013.pdf?ua=1](http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/rDNA_DB_final_19_Nov_2013.pdf?ua=1)

Guidelines on evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs), OMS 2009.

[http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIO\\_THERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf)

<sup>12</sup> La OMS ha publicado un borrador sobre "Regulatory Expectations and Risk Assessment for Biotherapeutic Products"

[http://www.who.int/biologicals/WHO\\_Risk\\_Assessment\\_for\\_Biotherapeutics\\_1st\\_PC\\_24\\_Jan\\_2014.pdf](http://www.who.int/biologicals/WHO_Risk_Assessment_for_Biotherapeutics_1st_PC_24_Jan_2014.pdf)



permanezcan en el mercado durante la evaluación, en algunos casos se requerirá urgencia. El plazo asignado debe estar justificado científicamente y ser suficiente para permitirle un período adecuado al solicitante a fin de que presente datos apropiados para la evaluación regulatoria de acuerdo con la autoridad regulatoria a fin de sustentar la continuidad de la autorización. Por lo tanto, el plazo adecuado para permitir que un producto bioterapéutico no comparable permanezca en un mercado determinado debe ser establecido caso por caso, tomando en consideración diversos factores. Los factores a ser considerados por parte de la autoridad regulatoria deben incluir:

- El alcance de uso del producto (por ej., cantidad de pacientes afectados);
- La existencia en el mercado de un PBR debidamente autorizado;
- La disponibilidad de un producto o productos alternativos adecuados y autorizados en el mercado, aprobados para las indicaciones del producto bioterapéutico no comparable;
- El volumen y el tipo de datos provistos para sustentar la autorización del producto bioterapéutico no comparable y cuál es su grado de armonización con las directrices de la OMS;
- La demografía de la población de pacientes (pediátricos o adultos);
- La fortaleza y la capacidad del sistema de farmacovigilancia del mercado para monitorear y determinar acontecimientos adversos y la eficacia del producto bioterapéutico no comparable; y
- El alcance y la naturaleza de algún dato existente sobre eficacia y acontecimientos adversos directamente atribuible al producto (ensayos clínicos y experiencia en el mercado).

La consideración de estos factores permitirá la evaluación tanto de los riesgos planteados por un producto determinado como la necesidad de que el producto esté en el mercado para el tratamiento ininterrumpido de los pacientes. Asimismo, determinará el tiempo requerido para su adaptación. Una vez que se ha establecido un período pre-definido adecuado utilizando los factores mencionados, debe encararse un enfoque escalonado de la evaluación del producto bioterapéutico no comparable respecto de un PBR apropiado, de acuerdo con la vía regulatoria para PBS del país. Como ya mencionamos al principio, el estándar para la evaluación de un producto bioterapéutico no comparable debe ser igual al aplicable a la autorización inicial de un PBS en el país, incluidos datos de calidad, pre-clínicos y clínicos en forma escalonada y tomando en consideración la «totalidad de la evidencia» para demostrar alta similaridad.

De acuerdo con este enfoque, una vez que la ARN ha establecido un cronograma de revisión secundaria para cada producto bioterapéutico no comparable, el titular de la autorización debe ser informado sobre los datos requeridos. Se acepta que la provisión de datos comparativos de eficacia y seguridad pre-clínicos y clínicos requerirán un período mayor de recopilación y puede ser necesario que se presenten en forma continua, sin embargo, debe ser posible presentar datos analíticos comparativos completos con ensayos sensibles dentro del plazo de un año a partir de la notificación. Los datos suministrados deben documentar las características fisicoquímicas y biológicas de los productos bioterapéuticos autorizados localmente, reconociendo todos los mecanismos de acción relevantes, y también demostrar alta similaridad con un PBR autorizado. Si no hubiera un PBR autorizado localmente disponible, entonces, un PBR aprobado en alguno de los países miembros de la ICH debe utilizarse como producto comparador. La robustez de los datos analíticos le permitirá a la ARN determinar si el producto bioterapéutico aprobado localmente es altamente similar al PBR. Este análisis informará, luego, la cantidad de información de eficacia y seguridad clínicas adicionales que se requerirá para sustentar la continuidad de la comercialización.

En los casos en los que existan disparidades analíticas significativas que pueden relacionarse con cuestiones de seguridad y eficacia, la autoridad regulatoria puede otorgarle al titular de la autorización del



producto bioterapéutico no comparable la oportunidad de volver a presentar su solicitud de autorización como un producto independiente y actualizar la información sobre el producto, es decir, en base al riesgo/beneficio demostrado en el(los) ensayo(s) clínico(s) con ese producto en indicaciones específicas. Si la retirada podría precipitar una cuestión de seguridad de provisión (por ej. que no haya otro producto disponible para tratamiento), entonces la ARN debe considerar circunstancias excepcionales tales como la prescripción por nombre del paciente únicamente hasta que el producto haya sido re-evaluado y autorizado conforme a una vía de presentación adecuada, en base a sus propios datos de calidad, pre-clínicos y clínicos.

### Necesidad de mayor farmacovigilancia

La OMS describe a la «farmacovigilancia» como «la ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, conocimiento y prevención de efectos adversos o de cualquier otro problema relacionado con el medicamento».<sup>13</sup> Por ello, los sistemas de farmacovigilancia son ampliamente reconocidos como herramientas importantes del proceso regulatorio de todos los medicamentos para la protección de la salud pública y forman parte de la atención de la salud de los pacientes.

Una motivación para establecer un sistema de farmacovigilancia nacional es que resulta imposible caracterizar completamente el perfil de seguridad de un medicamento nuevo por medio de investigación clínica antes que se otorgue por primera vez la autorización de comercialización. Por ende, la vigilancia post-comercialización (farmacovigilancia) es una herramienta importante que permite a las autoridades sanitarias continuar evaluando el riesgo/beneficio a lo largo del ciclo de vida de un medicamento y, potencialmente, detectar acontecimientos adversos graves e infrecuentes que no fueron detectados antes de la autorización de comercialización inicial. La farmacovigilancia puede identificar también nuevas señales de seguridad relacionadas con la calidad del producto y/o con los cambios en los esquemas de uso y de prescripción.

La recomendación a las ARN de fortalecer sus sistemas de farmacovigilancia mientras evalúan al producto bioterapéutico no comparable está implícita en lo anteriormente indicado. Si el mercado no cuenta con suficiente control de farmacovigilancia para detectar acontecimientos adversos, entonces este vacío justifica la remoción temprana del mercado. El establecimiento de un sistema de farmacovigilancia robusto comprende la recolección rutinaria de datos post-comercialización provenientes de varias fuentes, incluidos los informes espontáneos, artículos o estudios de casos publicados, estudios clínicos e informes regulatorios.

Para asegurar la identificación clara del medicamento utilizado para el tratamiento, los informes de los acontecimientos adversos siempre deben contener identificadores diferentes, por ejemplo la DCI, la marca comercial, el nombre del fabricante y el número de lote. Actualmente, la OMS está considerando/explorando el uso de calificadores biológicos que se utilizarán para distinguir los productos bioterapéuticos.<sup>14</sup>

---

<sup>13</sup> [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/pharmvig/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvig/en/); acceso 29 de abril de 2014

<sup>14</sup> 57<sup>th</sup> Consultation on International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances  
[http://www.who.int/medicines/services/inn/57th\\_Executive\\_Summary.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/services/inn/57th_Executive_Summary.pdf?ua=1)





### Adecuación de los requisitos de la información sobre el producto (labeling)

La información sobre el producto brinda instrucciones que informan sobre su uso seguro y eficaz. Las ARN deben implementar políticas para que la información sobre los productos bioterapéuticos no comparables sea consecuente con los estándares aceptados, incluida la provisión de toda la información necesaria para que el profesional sanitario pueda tomar decisiones sobre prescripción. Los productos bioterapéuticos no comparables no han demostrado similitud con el PBR de acuerdo con los requisitos para los PBS, por lo tanto, la información sobre los productos bioterapéuticos no comparables debe contener información únicamente sobre los datos clínicos propios del producto que sustenten las indicaciones autorizadas, y no deben realizar directamente la acción de «cortar y pegar» partes de la información sobre el PBR. Además, las autoridades regulatorias podrían considerar incluir un símbolo que aclare a los profesionales sanitarios que un producto bioterapéutico no comparable determinado no ha demostrado similitud con el producto innovador en base a las directrices sobre PBS de la OMS.

### Mensaje clave

***Todo producto autorizado que pretende ser una copia de un PBR previamente autorizado que no cumpla con o que no sea consecuente con los criterios regulatorios para los PBS de la OMS –es decir, que no ha demostrado ser similar respecto de propiedades de calidad y pre-clínicas, así como de eficacia y seguridad clínicas en estudios comparativos frente a frente– no deben ser autorizados o llamados «productos biosimilares»». A menos que el titular de la autorización proporcione toda la evidencia científica necesaria para calificar su producto como un PBS, toda autorización debe ser re-evaluada por la ARN. Se reconoce que, en algunos países, un proceso de re-evaluación puede requerir modificaciones concomitantes del marco regulatorio a fin de crear un proceso de aprobación sobre la base de las expectativas de la OMS para los PBS y para los productos de ADN recombinante. Una oportunidad para que las ARN con menor experiencia soliciten asesoramiento a las ARN mejor establecidas y/o a la OMS, a fin de lograr la convergencia de la interpretación de datos científicos y regulatorios, podría ser muy beneficiosa.***



# IFPMA

## Glosario<sup>15</sup>

**Comparación frente a frente:** Comparación directa de las propiedades del PBS con el PBR en el mismo estudio.

**Farmacovigilancia:** La ciencia y las actividades relacionadas con la detección, la evaluación, el conocimiento y la prevención de efectos adversos u otros problemas relacionados con el medicamento.

**Estudios de comparabilidad:** Comparación frente a frente de un producto bioterapéutico con un producto innovador autorizado, con el objetivo de establecer la similitud en términos de calidad, seguridad y eficacia. Los productos deben compararse en el mismo estudio y utilizando los mismos procedimientos.

**Medicamento genérico:** Un medicamento genérico contiene el mismo principio activo y es bioequivalente a un medicamento innovador (comparador). Dado que los medicamentos genéricos son idénticos en cuanto al principio activo, la dosis, la potencia, la vía de administración, la seguridad, la eficacia y la indicación de uso, pueden sustituir al producto innovador.

**Medicamento innovador:** Un medicamento que fue autorizado por las autoridades regulatorias nacionales sobre la base de un expediente de registro completo; es decir la indicación o indicaciones de uso fueron autorizadas en base a datos completos de calidad, seguridad y eficacia.

**Producto Bioterapéutico de Referencia (RBP):** Un producto bioterapéutico de referencia se usa como comparador en los estudios de comparabilidad frente a frente con el producto bioterapéutico similar, a fin de demostrar la similitud en términos de calidad, seguridad y eficacia. Únicamente un producto innovador autorizado en base a un expediente de registro completo puede utilizarse como PBR. El término no se refiere a patrones de medición tales como los patrones internacionales, nacionales o farmacopéicos o a estándares de referencia.

**Producto Bioterapéutico Similar (PBS):** Un producto bioterapéutico que es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto bioterapéutico de referencia autorizado previamente.

---

<sup>15</sup> Todas las definiciones se toman de las *Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs)* de la OMS, 2009.  
[http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIO\\_THERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf)