



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

VISTO:

El Memorando DINAUSA (DRM) N° 651/2024, por medio del cual la Dirección de Registro de Medicamentos, dependiente de la Dirección General de Evaluación y Registros Sanitarios, remite el proyecto de Resolución “Por la cual se establecen las directrices sobre evaluación de biosimilares, basado en el Informe Técnico de la Organización Mundial de la Salud. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977; y

CONSIDERANDO:

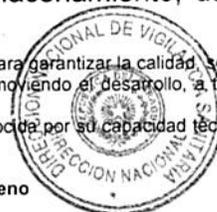
Que la Constitución de la República del Paraguay, en su Capítulo VI, De la salud, Artículo 72, Del control de calidad, establece: “El Estado velará por el control de la calidad de los productos alimenticios, químicos, farmacéuticos y biológicos, en las etapas de producción, importación y comercialización”.

Que el Artículo 1° de la Ley N°1119/97 “De productos para la salud y otros” dispone: “1. La presente ley y sus correspondientes reglamentos regulan la fabricación, elaboración, fraccionamiento, control de calidad, distribución, prescripción, dispensación, comercialización, representación, importación, exportación, almacenamiento, uso racional, régimen de precios, información, publicidad, y la evaluación, autorización y registro de los medicamentos de uso humano, drogas, productos químicos, reactivos y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana”.

Que la Ley N°1119/97 en su Artículo 24 faculta a la Autoridad Sanitaria a regular el registro de los Medicamentos Especiales al establecer: “Medicamentos Especiales. 1. La Autoridad Sanitaria Nacional reglamentará los requisitos para la autorización de los medicamentos considerados especiales por sus características particulares de origen, toxicidad o efectos secundarios. 2. A los efectos de la presente Ley, se consideran medicamentos especiales... otros productos que determine la autoridad sanitaria nacional”.

Que la Ley N° 6788/2021, modificada por la Ley N° 7361/2024, dispone la autonomía de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria y en su Artículo 3° establece: “La Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAUSA) será la autoridad responsable en materia de regulación sanitaria de productos para la salud como medicamentos y afines, así como también en materia de alimentos y afines, conforme lo establecido en este artículo y las demás disposiciones de esta Ley, a través de la ejecución de las políticas públicas diseñadas por el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, como Ministerio con la rectoría sectorial en la materia”, y en su Artículo 5° al disponer que la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAUSA), tiene por finalidad velar por la protección de la salud humana, prevé las funciones que deberá cumplir, entre las más importantes determina que como Autoridad Regulatoria recaen bajo su competencia la regulación, control y fiscalización de los productos para la salud como medicamentos de uso humano, drogas, productos químicos, reactivos, dispositivos médicos y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana, así como los considerados productos de higiene de uso personal, cosméticos, perfumes y domisanitarios, asegurando su calidad, seguridad y eficacia, y los que sean asignados por Ley; así como la regulación y fiscalización de las actividades realizadas por las personas físicas o jurídicas que intervienen durante las etapas de la fabricación, elaboración, fraccionamiento, control de calidad, distribución, prescripción, dispensación, comercialización, representación, importación, exportación, almacenamiento, uso racional.

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVisA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

fijación de precios, información y publicidad de los productos para la salud como medicamentos de uso humano, drogas, productos químicos, reactivos, dispositivos médicos y todo otro producto de uso y aplicación de uso humano, así como los considerados de higiene personal, cosméticos, perfumes y domisanitarios, asimismo en su inciso 15) dispone la función de “Establecer las reglamentaciones técnicas para la ejecución de cualquier actividad de su competencia en todo el territorio nacional, de acuerdo a las legislaciones pertinentes, siendo las mismas de acatamiento obligatorio por parte de toda persona física, jurídica u organismos públicos o privados sin excepción”.

Que la Ley 6788/2021, en su Artículo 7° establece que la dirección, administración y representación legal de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAVisA), estará a cargo de un Director Nacional, el cual será su máxima autoridad y en tal carácter será el responsable directo de la gestión técnica, financiera y administrativa de la entidad.

Que a partir de la Ley N° 7050/2023, “Que aprueba el Presupuesto General de la Nación para el Ejercicio Fiscal 2023” se consagra la autarquía de la Entidad de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria.

Que la Ley N.° 7228/2023, aprueba la estimación de ingresos del Presupuesto General de la Nación (Tesoro Público) para el Ejercicio Fiscal 2024, el Anexo de Personal y las partidas presupuestarias de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria.

Que por Resolución DINAVisA N° 98 del 07 de mayo de 2024, se aprueba la estructura orgánica y funcional de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria.

Que el Decreto N° 2479/2024 «Por el cual se reglamentan los artículos 6°, 7°, 8°, 10, 11, 13,14, 15, 16, 17, 18 y 19, DE LA LEY N° 1119/1997, “De productos para la salud y otros”, y se establecen los requisitos para la emisión y renovación del registro sanitario de medicamentos, y se abrogan los Decretos N° 10.262/2012, N° 3586/2015 y N° 6611/2016».

Que la Resolución DINAVisA N° 233/2024, “Por la cual se establecen los requisitos para la emisión del Registro Sanitario de medicamentos biológicos”, la cual en el artículo 11 establece que el ejercicio de biosimilaridad deberá tanto para el principio activo como para el producto terminado a registrar y para esto se seguirán los lineamientos internacionales de la OMS o Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos de uso humano (ICH, por sus siglas en inglés).

Que el presente procedimiento cuenta con el parecer favorable de la Dirección General de Evaluación y Registros Sanitarios y de la Vicedirección Nacional de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria.

Que atendiendo a lo manifestado por las dependencias técnicas existe una necesidad de establecer las Directrices sobre Evaluación de Biosimilares, Basado en el Informe Técnico de la Organización Mundial de la Salud. Annex 3 Who Guidelines on Evaluation of Biosimilars. 22-Apr-2022. Replacement of Annex 2 of WHO Technical Report Series, No. 977, conforme al Anexo que forma parte de la presente Resolución.



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

Que la Dirección General de Asuntos Legales se ha expedido favorablemente a la firma de la presente resolución según Dictamen DINAUSA DGAL N° 4303, de fecha 29 de noviembre de 2024.

POR TANTO; en ejercicio de sus atribuciones legales,

EL DIRECTOR NACIONAL INTERINO DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA

RESUELVE:

- Artículo 1°.-** Aprobar las Directrices sobre Evaluación de Biosimilares. Basado en el Informe Técnico de la Organización Mundial de la Salud. Annex 3 Who Guidelines on Evaluation of Biosimilars. 22-Apr-2022. Replacement of Annex 2 of WHO Technical Report Series, No. 977, conforme al Anexo que forma parte de la presente Resolución.
- Artículo 2°.-** Recomendar a la Dirección General de Evaluación y Registros Sanitarios, la implementación de la presente Resolución.
- Artículo 3°.-** Establecer que la presente Resolución entrará en vigencia a partir de la fecha de su firma.
- Artículo 4°.-** Comunicar a quienes corresponda y cumplido, archivar.

Handwritten signature in blue ink over a red official stamp. The stamp is rectangular and contains the text: "MSc. Q.F. Argelion", "Director Nacional Interino", and "Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria". To the left of the stamp is a circular seal of the "DIRECCION NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA" with the Paraguayan coat of arms in the center.

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

ANEXO

DIRECTRICES SOBRE LA EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES. BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANEXO 3 DIRECTRICES DE LA OMS PARA EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES. 22-APR-2022. REEMPLAZO DEL ANEXO 2 DE LA SERIE DE INFORMES TÉCNICOS DE LA OMS, NO. 977

1. Introducción.
2. Propósito y alcance.
3. Terminología.
4. Consideraciones científicas y concepto para la concesión de licencias de biosimilares.
5. Principios clave para la concesión de licencias de biosimilares.
6. Calidad.
 - 6.1 Estándares de referencia Internacionales.
 - 6.2 Proceso de Manufactura.
 - 6.3 Consideraciones Analíticas.
 - 6.4 Evaluación analítica comparativa.
 - 6.5 Especificaciones.
 - 6.6 Estabilidad.
7. Evaluación no clínica.
 - 7.1 Estudios in vitro.
 - 7.2 Determinación de la necesidad de estudios en animales in vivo.
 - 7.3 Estudios in vivo.
8. Evaluación clínica.
 - 8.1 Estudios Farmacocinéticos.
 - 8.2 Estudios Farmacodinámicos.
 - 8.3 Estudios confirmatorios Farmacocinéticos y/o Farmacodinámicos.
 - 8.4 Estudios de Eficacia.
 - 8.5 Seguridad.
 - 8.6 Inmunogenicidad.
 - 8.7 Autorización de Indicaciones.
9. Farmacovigilancia.
10. Etiquetado e información de prescripción.
11. Funciones y responsabilidades de las Agencias Reguladoras.



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

Abreviaturas

ADA	Antidroga Anticuerpo
ADCC	Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos
ADCP	Fagocitosis celular dependiente de anticuerpos
CDC	Citotoxicidad dependiente del complemento
C1q	Componente del complemento 1q
Fab	Fragmento de unión a antígeno
Fc	Fragmento cristalizante
FIIa	Factor II de coagulación sanguínea activado
FXa	Factor X de coagulación sanguínea activado
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos
ICH	Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano
Ig	Inmunoglobulina
INN	Denominación Común Internacional
IS	Estándares Internacionales
IU	Unidades Internacionales
mAb	Anticuerpo monoclonal
NRA	Autoridad Reguladora Nacional
PD	Farmacodinámica
PK	Farmacocinética
RP	Producto de Referencia
SD	Desviación Estándar
TNF	Factor de Necrosis Tumoral

1. Introducción.

Como parte de su mandato de asegurar la calidad, seguridad y eficacia global de los productos bioterapéuticos, la OMS proporciona normas y estándares aceptados mundialmente para su evaluación. Las normas escritas de la OMS adoptadas por recomendación del Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos sirven de base para establecer los requisitos nacionales para la producción, el control de calidad y la regulación general de los medicamentos biológicos. Además, los estándares internacionales de medición de la OMS establecidos por el Comité son esenciales para evaluar la potencia de los medicamentos biológicos en todo el mundo.



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

En 2009, se adoptaron las Directrices de la OMS sobre la evaluación de productos bioterapéuticos similares (SBP) por recomendación del Comité. Este documento proporcionó los principios científicos y el enfoque gradual que se aplicará durante la demostración de la similitud entre un producto bioterapéutico similar y su producto bioterapéutico de referencia. El documento también proporcionó orientación sobre el desarrollo y la evaluación de dichos productos bioterapéuticos; sin embargo, se consideró como un documento "vivo" que se desarrollaría más de acuerdo con los avances en el conocimiento y la experiencia científicos.

De conformidad con la resolución WHA 67.21 de la Asamblea Mundial de la Salud sobre el acceso a productos bioterapéuticos, el Comité en su reunión de octubre de 2020 recomendó que se lleve a cabo una revisión de la evidencia científica actual y la experiencia en este campo para informar la actualización y revisión de la Directrices de la OMS de 2009. Esta revisión brindaría la oportunidad de evaluar nuevos desarrollos e identificar áreas en las que la guía actual podría ser más flexible sin comprometer sus principios básicos, y permitiría proporcionar una explicación adicional de la posibilidad de adaptar la cantidad de datos necesarios para la aprobación regulatoria. En su reunión posterior en diciembre de 2020, se informó al Comité que la revisión había tenido en cuenta una serie de directrices nacionales y regionales, y que se habían identificado varias secciones de las Directrices de la OMS de 2009 para una posible actualización y revisión.

Para fines de salud pública, es esencial que el estándar de evidencia que respalde la decisión de autorizar un biosimilar sea lo suficientemente alto para garantizar que el producto cumpla con niveles aceptables de calidad, seguridad y eficacia. Se espera que la elaboración de los requisitos de datos y las consideraciones para la concesión de licencias de dichos productos faciliten el desarrollo y el acceso a productos biológicos de calidad, seguridad y eficacia garantizadas y asequibles.

Se espera que estas Directrices de la OMS sobre los principios científicos para evaluar biosimilares ayuden a armonizar los requisitos globales y conduzcan a una aprobación y garantía más fácil y rápida de la calidad, seguridad y eficacia de estos productos. Es importante tener en cuenta que los productos biológicos que no muestran ser similares a un PR según lo establecido en estas Directrices no deben describirse como "similares" y no deben denominarse "biosimilares".

2. Propósito y alcance.

Estas Directrices de la OMS tienen por objeto proporcionar principios aceptables a nivel mundial para la concesión de licencias de productos biológicos que se afirma que son similares a productos biológicos de calidad, seguridad y eficacia garantizadas que han sido autorizados sobre la base de un expediente de autorización completo. Sobre la base de la similitud comprobada, la licencia de un biosimilar dependería en parte de los datos clínicos y no clínicos generados para un producto original ya autorizado. Estas Directrices pueden ser adoptadas por las ANR de todo el mundo o utilizarse como base para establecer marcos normativos nacionales para la concesión de licencias de tales biosimilares.

Las Directrices se aplican a los productos biológicos que se pueden caracterizar bien, como las proteínas y los péptidos terapéuticos derivados del ADN recombinante. Algunos de los principios proporcionados en estas Directrices también pueden aplicarse a las heparinas

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

de bajo peso molecular y los análogos recombinantes de los productos derivados del plasma. Las vacunas y los productos derivados del plasma están excluidos del alcance de estas Directrices.

3. Terminología.

Las definiciones que se dan a continuación se aplican a los términos que se utilizan en estas Directrices. Estos términos pueden tener diferentes significados en otros contextos.

Biosimilar: un producto biológico que se muestra muy similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto de referencia ya autorizado.

Ejercicio de comparabilidad/similitud: comparación directa de un producto biológico con un producto de referencia autorizado con el objetivo de establecer la similitud en calidad, seguridad y eficacia.

Margen de comparabilidad: la mayor diferencia que se puede juzgar como clínicamente aceptable.

Rango de comparabilidad/similitud: diferencias permisibles predefinidas, propiedades fisicoquímicas y en nivel de actividad biológica.

Medicamento: un producto farmacéutico que normalmente consiste en una sustancia farmacológica formulada con excipientes.

Sustancia farmacéutica: el ingrediente farmacéutico activo y las moléculas asociadas que normalmente se formulan con excipientes para producir el producto farmacéutico. Esto también puede denominarse "sustancia activa" en otros documentos.

Estudio de eficacia: un ensayo clínico para comparar la eficacia del biosimilar con el producto de referencia.

Excipiente: constituyente de un medicamento distinto del principio activo, añadido a la formulación para un fin específico. Si bien la mayoría de los excipientes se consideran inactivos, algunos pueden tener una acción o efecto conocido en determinadas circunstancias (por ejemplo, la hialuronidasa). Los excipientes pueden diferir para un biosimilar y su producto de referencia y deben declararse en la etiqueta y el prospecto del medicamento para garantizar su uso seguro.

Equivalente: igual o muy similar en el parámetro de interés. Calidad, seguridad y eficacia equivalentes de dos medicamentos significa que se puede esperar que tengan una calidad, seguridad y eficacia similares (ni mejores ni peores), y que cualquier diferencia observada no tiene relevancia clínica.

Medicamento genérico: un medicamento que es estructuralmente idéntico a un producto original (comparador) cuya patente y/o período de protección de datos haya expirado.

Comparación cabeza a cabeza: comparación directa de las propiedades de un biosimilar con su producto de referencia correspondiente. La comparación basada en datos

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAISA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

históricos no es aceptable.

Inmunogenicidad: la capacidad de una sustancia para desencadenar una respuesta o reacción inmunitaria (por ejemplo, desarrollo de anticuerpos específicos, respuesta de células T o reacción alérgica o anafiláctica).

Impureza: cualquier componente presente en el fármaco o producto farmacéutico que no sea el producto deseado, una sustancia relacionada con el producto o un excipiente (incluidos los componentes del tampón). Las impurezas pueden estar relacionadas con el proceso o con el producto.

Titular de la autorización de comercialización: cualquier persona física o jurídica que haya recibido una autorización o licencia de comercialización para fabricar y/o distribuir un medicamento. También se refiere a una persona física o jurídica autorizada a solicitar un cambio en la autorización o licencia de comercialización. Bajo la misma licencia, el titular de la autorización de comercialización podría tener varios sitios de fabricación registrados. Por lo tanto, varios fabricantes podrían estar involucrados.

No inferior: clínicamente no inferior a un comparador en el parámetro estudiado. Un ensayo clínico de no inferioridad es aquel que tiene el objetivo principal de demostrar que la respuesta al producto en investigación no es clínicamente inferior a la de un comparador dentro de un margen preestablecido.

Producto original: un medicamento que ha sido autorizado por una ANR sobre la base de un expediente de registro completo, es decir, las indicaciones de uso aprobadas se otorgaron sobre la base de datos completos de calidad, eficacia y seguridad.

Estudio farmacodinámico: Es un estudio clínico que mide una respuesta farmacodinámica (PD) que demuestra de manera efectiva las características de los efectos objetivo del producto. Los biomarcadores de PD para biosimilares no necesitan ser puntos finales sustitutos para los resultados de eficacia clínica.

Farmacovigilancia: la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos causados por medicamentos.

Posología: posología para cada indicación y cada forma/vía de administración. La información incluye recomendación de dosis (por ejemplo, en mg, mg/kg o mg/m²), frecuencia de dosificación (por ejemplo, una o dos veces al día, o cada 6 horas) y duración del tratamiento.

Producto de referencia (RP): un producto biológico utilizado como comparador en un ejercicio directo de comparabilidad directa con un biosimilar para demostrar similitud en términos de calidad, seguridad y eficacia. Solo un producto original autorizado sobre la base de un expediente de registro completo y comercializado durante un período de tiempo adecuado con calidad, seguridad y eficacia comprobadas puede servir como PR.

Estándar de referencia: un estándar de medición, como un estándar internacional, de farmacopea o nacional; debe tenerse en cuenta que los estándares de referencia son distintos

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

de los productos de referencia y tienen una función diferente.

Similitud: ausencia de cualquier diferencia relevante en los parámetros de interés.

4. Consideraciones científicas y concepto para la concesión de licencias de biosimilares.

El marco regulatorio para la concesión de licencias de medicamentos genéricos está bien establecido en la mayoría de los países. La demostración de la similitud estructural y la bioequivalencia del medicamento genérico y el producto de referencia (PR) suele ser suficiente para inferir la equivalencia terapéutica entre el genérico y el producto de referencia. Sin embargo, el enfoque genérico no es adecuado para la concesión de licencias de biosimilares, ya que los productos biológicos suelen consistir en proteínas relativamente grandes y complejas que son más complicadas de caracterizar y fabricar que las moléculas pequeñas.

La caracterización y evaluación de los atributos de calidad del PR debe ser el primer paso para guiar el desarrollo del biosimilar. A esto le sigue un ejercicio de comparabilidad que aplica ensayos y métodos analíticos ortogonales sensibles para demostrar la similitud estructural, funcional y clínica. La caracterización integral y la comparación que muestran similitudes a nivel de calidad y no clínico (in vitro) son la base para establecer comparabilidad, con un paquete de datos clínicos de confirmación a la medida requerido para la licencia. Si se encuentran diferencias entre el biosimilar y el RP, se deben investigar las razones subyacentes. A menos que tales diferencias se expliquen y justifiquen en términos de falta de impacto clínico, es posible que se requieran datos adicionales (por ejemplo, sobre seguridad).

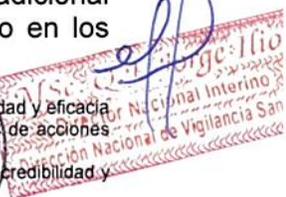
Además de los datos de calidad y no clínicos (in vitro), generalmente se requieren datos clínicos para cualquier biosimilar. El tipo y la cantidad de dichos datos que se consideren necesarios dependerán del producto o clase de productos, del grado de caracterización posible utilizando métodos analíticos de última generación, de las diferencias observadas o potenciales entre el biosimilar y el RP, y en la experiencia clínica con el PR (por ejemplo, preocupaciones de seguridad/inmunogenicidad en una indicación específica). Será necesario un enfoque caso por caso para cada clase de productos.

Se pretende que un biosimilar sea muy similar a un producto biológico autorizado para el cual existe evidencia sustancial de su seguridad y eficacia. Los fabricantes deben demostrar una comprensión completa de su producto y una fabricación consistente y sólida, y deben presentar un expediente de calidad completo que incluya una caracterización completa del producto. La comparación del biosimilar y el PR con respecto a la calidad representa un elemento adicional al dossier de calidad total "tradicional". Tal comparación incluirá una comparación exhaustiva de la función biológica a nivel in vitro. Por lo tanto, es posible reducir los requisitos de datos para las partes no clínicas in vivo y/o clínicas del programa de desarrollo. La posología y vía de administración del biosimilar debe ser la misma que para el PR.

Los estudios deben ser de naturaleza comparativa y deben emplear métodos analíticos de última generación capaces de detectar posibles diferencias entre el biosimilar y el RP. Los estudios clínicos principales deben utilizar la formulación final del biosimilar (es decir, derivado del material del proceso final); de lo contrario, se requerirá evidencia adicional para demostrar que el biosimilar que se comercializará es comparable al utilizado en los

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAISA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

principales estudios clínicos.

Si se ha demostrado la similitud entre el biosimilar y el PR, el biosimilar puede aprobarse para todas las indicaciones clínicas del PR respaldado por datos y justificación científica apropiados (ver sección 9.7).

5. Principios claves para la concesión de licencias de biosimilares.

- La caracterización de los atributos de calidad del PR debe ser el primer paso para guiar el desarrollo del biosimilar. El ejercicio de comparabilidad posterior debe demostrar la similitud estructural, funcional y clínica.
- La demostración de la similitud de un biosimilar con un PR en términos de aspectos estructurales y funcionales es un requisito previo para establecer la comparabilidad, con un paquete de datos clínicos adaptado según sea necesario.
- Un ensayo clínico de bioequivalencia con parámetros farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) (si están disponibles), y que incluya una evaluación de la inmunogenicidad en humanos, normalmente será una parte central de la evaluación de la comparabilidad clínica, a menos que esté científicamente justificado.
- La decisión de licenciar un biosimilar debe basarse en la evaluación de todo el paquete de datos generado durante el ejercicio de comparabilidad general.
- Si se encuentran diferencias relevantes entre el biosimilar propuesto y el PR a nivel estructural, funcional o clínico, es poco probable que el producto califique como biosimilar.
- Si los ejercicios de comparabilidad no se realizan como se describe en este documento, entonces el producto final no debe denominarse biosimilar.
- Los biosimilares no son “medicamentos genéricos” y, por lo general, no se aplica el proceso de autorización para dichos medicamentos.
- Al igual que con otros productos biológicos, los biosimilares requieren una supervisión reglamentaria eficaz antes y después de la aprobación para gestionar los riesgos potenciales que plantean y maximizar sus beneficios.

6. Productos de referencia.

La información completa sobre el producto de referencia (PR) proporciona la base para establecer el perfil de calidad, seguridad y eficacia con el que se comparará el biosimilar. El PR también proporciona la base para la selección de dosis y la vía de administración, y se utiliza en los estudios de similitud necesarios para respaldar la solicitud de licencia. La demostración de un alto nivel de similitud analítica y funcional entre el biosimilar y el PR proporciona la base para un conjunto de datos clínicos y no clínicos personalizados para respaldar la solicitud de autorización de comercialización del biosimilar.

Por lo tanto, la elección de PR es de vital importancia en la evaluación de un biosimilar. A efectos de la concesión de licencias para un biosimilar específico, se debe elegir y definir como PR un solo producto biológico de un titular de autorización de comercialización.

Tradicionalmente, las ANR han exigido el uso de un PR con licencia nacional para la concesión de licencias de un medicamento genérico. En el caso de los biosimilares, esta práctica puede no ser siempre factible o necesaria, y varias jurisdicciones reguladoras han permitido el uso de un PR no local como comparador para permitir un desarrollo más rápido

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

y acceso a terapias biológicas. Por lo tanto, es posible el uso de un RP procedente de otra jurisdicción con estándares científicos y regulatorios similares. La NRA determinará la información necesaria para respaldar la aceptabilidad de un RP procedente de otra jurisdicción.

La posología y vía de administración del biosimilar debe ser la misma que la del PR. Sin embargo, dependiendo de la jurisdicción, la concentración, forma farmacéutica, formulación, excipientes y presentación (por ejemplo, uso de un dispositivo médico diferente o número de jeringas en un paquete) del biosimilar puede diferir del RP, si está justificado. La aceptabilidad de vías de administración adicionales luego de la aprobación del biosimilar también dependerá de la jurisdicción.

Dado que la elección de RP es crucial en el desarrollo de un biosimilar, las siguientes consideraciones deberían ser consideradas:

- El PR debería haber sido autorizado sobre la base de un conjunto completo de datos de calidad, no clínicos, de seguridad y eficacia. Por lo tanto, un biosimilar no debe aceptarse como PR.
 - Debe haber suficiente información disponible para apoyar la seguridad y eficacia del uso del PR.
 - Para la concesión de autorización de un biosimilar específico, se debe elegir y definir como PR un solo producto biológico de un titular de autorización de comercialización. Todo el ejercicio de comparabilidad debe realizarse con respecto a este PR. Sin embargo, como se describe a continuación, si la ARN lo permite, es posible utilizar el mismo PR obtenido de otra jurisdicción en estudios clínicos.
 - Cuando la ARN permita un PR comercializado en otra jurisdicción (no local), se debe considerar lo siguiente:
 - el PR debe estar autorizado en una jurisdicción que tenga un marco regulatorio bien establecido, así como experiencia en la evaluación de productos biológicos y actividades de vigilancia posteriores a la comercialización; y
 - si el uso de un PR no local que contiene el mismo fármaco en estudios clínicos requiere un puente entre los PR locales y no locales, se deben proporcionar datos puente analíticos y funcionales adecuados para demostrar la representatividad del RP no local para el RP local: se debe aplicar una evaluación de similitud estricta para los estudios puente analíticos y funcionales (siguiendo los principios proporcionados en las secciones 7.3 y 7.4 a continuación); Es posible que se requieran estudios puente PK adicionales, por ejemplo, si los dos RP tienen formulaciones diferentes que pueden afectar la PK.
- Es importante señalar que la aceptación de un PR no local para la evaluación de un biosimilar en un país en particular no implica que la ARN de ese país haya aprobado el PR para su uso en el mercado nacional.

7. Calidad.

La comparación que muestra la similitud molecular entre el biosimilar y el RP proporciona la justificación esencial para predecir que los perfiles clínicos de seguridad y eficacia del PR se aplican al biosimilar. Por lo tanto, un alto grado de similitud analítica y

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

funcional entre el biosimilar y el PR es la base para desarrollar un biosimilar.

El desarrollo de un biosimilar implica la caracterización exhaustiva de múltiples lotes de PR para comprender el perfil de calidad general, así como el rango de variabilidad de los lotes de PR en el mercado. Con base en el conocimiento obtenido de los estudios de caracterización de PR, así como en la información interna y pública disponible, el proceso de fabricación del biosimilar se desarrolla para producir un producto que es muy similar al PR en todos los atributos de calidad clínicamente relevantes (es decir, atributos que pueden afectar el desempeño clínico).

La documentación biosimilar debe cumplir con los estándares requeridos por las ARN para productos originales. Siempre se requiere un expediente de calidad completa tanto para el principio activo como para el producto farmacéutico; consulte las directrices pertinentes para cada clase de producto, como las publicadas por el Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH) y las Directrices de la OMS sobre la calidad, seguridad y eficacia de los productos proteicos bioterapéuticos preparados mediante tecnología de ADN recombinante y las Directrices de la OMS sobre la evaluación de anticuerpos monoclonales como productos bioterapéuticos similares (SBP). El fabricante del biosimilar debe realizar adicionalmente una caracterización fisicoquímica y biológica exhaustiva y comparativa del estado del arte del biosimilar y el PR y documentar los resultados en el expediente presentado.

7.1. Estándares internacionales de referencia.

Los estándares son importantes para el desarrollo de ensayos, para calificar y validar ensayos para su uso previsto, para monitorear la potencia de productos individuales/diversos, para calibrar bioensayos (ya sea directamente o para calibrar estándares nacionales o de farmacopea) y para respaldar el rendimiento del ensayo a lo largo del ciclo de vida de un producto.

Durante muchos años, WHO IS ha proporcionado un mecanismo para asignar y mantener la potencia biológica en diversos productos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, con el desarrollo de productos innovadores, el papel del IS en la determinación de la potencia está cambiando y es probable que las decisiones sobre la potencia y el etiquetado se tomen caso por caso, según el producto y la situación existente. cuando se desarrolla el biosimilar

Es importante destacar que el Standard Internacional:

- (a) permite una comprensión de la consistencia en la bioactividad entre lotes de un producto a lo largo de su ciclo de vida;
- (b) proporciona continuidad con respecto al material de referencia interno y admite la transición (cambio) a medida que evoluciona el producto;
- (c) facilita la armonización de la bioactividad entre diferentes productos (tanto RP como biosimilares) ; y
- (d) aumenta la confianza en la calidad de los biosimilares disponibles a nivel mundial.

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



M.Sc. Jorge Alfaro
Director Nacional Interino
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

7.2. Proceso de fabricación.

El proceso de fabricación del biosimilar debe desarrollarse sobre la base de una comprensión integral del RP obtenida a través de estudios de caracterización detallados de una cantidad suficiente de lotes de RP.

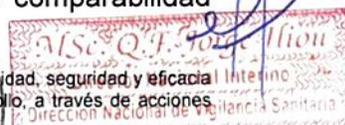
Se entiende que un fabricante que desarrolle un biosimilar normalmente no tendrá acceso a los detalles confidenciales del proceso de fabricación del RP; por lo tanto, el proceso diferirá del proceso autorizado para el RP. Para producir un producto de alta calidad lo más similar posible al RP, el fabricante del biosimilar debe reunir todo el conocimiento disponible sobre el RP con respecto al tipo de célula huésped, la formulación del producto y el sistema de cierre del envase utilizado para la comercialización. Aunque no es necesario que el biosimilar se exprese en el mismo tipo de célula huésped que la utilizada para la PR, se recomienda utilizar un tipo de célula huésped similar (por ejemplo, *Escherichia coli*, células de ovario de hámster chino, etc.). Esto reducirá el potencial de cambios críticos en los atributos de calidad de la proteína, o en las modificaciones posteriores a la traducción, las impurezas relacionadas con el producto o el perfil de impurezas relacionadas con el proceso, que podrían afectar los resultados clínicos y la inmunogenicidad. Si se utiliza una célula huésped diferente (por ejemplo, para evitar estructuras de glucano no deseadas y potencialmente inmunogénicas presentes en el RP), entonces se deben considerar cuidadosamente los cambios introducidos en términos de sustancias relacionadas con el producto, así como impurezas relacionadas con el producto y el proceso.

El proceso de fabricación utilizado puede afectar significativamente la estructura del fármaco y, por lo tanto, afectar la potencia del producto. Por ejemplo, en el caso de mAb, al decidir el sistema de expresión a emplear, los fabricantes deben guiarse por el potencial de modificaciones enzimáticas y no enzimáticas, como la formación incompleta de enlaces disulfuro, formación de agregados, glicosilación, N-terminal. ciclación de piroglutamina, procesamiento de lisina C-terminal, desamidación, isomerización y oxidación, modificación de los aminoácidos N-terminales por ácido maleúrico y amidación del aminoácido C-terminal.

El fabricante debe demostrar la consistencia y solidez del proceso de fabricación mediante la implementación de procedimientos de garantía y control de calidad, controles durante el proceso y validación del proceso. El proceso de fabricación de biosimilares debe cumplir con los mismos estándares requeridos para los productos originales, incluida la fabricación según las buenas prácticas de fabricación actuales.

Al igual que con 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. Aunque se siguen muchos de los mismos principios, la evaluación de los cambios en el proceso de fabricación debe abordarse por separado del ejercicio de comparabilidad

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVisA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

realizado para demostrar la biosimilitud con el RP (consulte la sección 7.4 a continuación). Sin embargo, se recomienda encarecidamente que los datos fundamentales utilizados para demostrar la biosimilitud se generen utilizando lotes biosimilares fabricados mediante el proceso de fabricación comercial y, por lo tanto, representen el perfil de calidad de los lotes que se comercializarán.

7.3. Consideraciones analíticas.

Se debe llevar a cabo una caracterización exhaustiva tanto del RP como del biosimilar utilizando técnicas analíticas químicas, bioquímicas, biofísicas y biológicas de última generación. Los métodos deben ser científicamente sólidos y demostrar que tienen la sensibilidad y especificidad apropiadas para el uso previsto.

Se deben proporcionar detalles sobre la estructura primaria y de orden superior, las modificaciones postraduccionales (incluidas, entre otras, las glicofomas), la actividad biológica, la pureza, las impurezas, las sustancias (variantes) relacionadas con el producto (activas) y las propiedades inmunoquímicas, cuando corresponda.

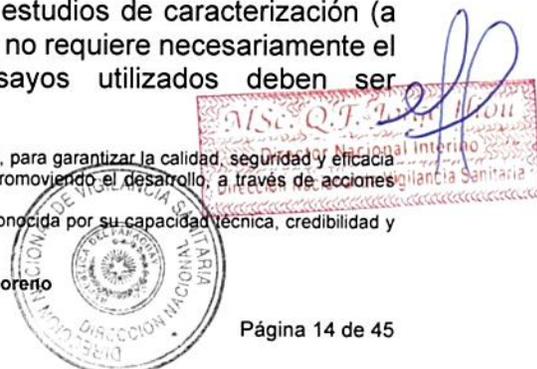
Deben utilizarse métodos ortogonales, en la medida de lo posible, es decir, las variantes y los atributos de calidad del producto deben analizarse utilizando métodos analíticos con diferentes propiedades químicas, físicas y biológicas subyacentes. Por ejemplo, la cromatografía de intercambio iónico, el enfoque isoeléctrico y la electroforesis capilar separan todas las proteínas en función de la carga, pero lo hacen en diferentes condiciones analíticas y en función de las diferentes propiedades fisicoquímicas del producto biológico.

Como resultado, un método puede detectar variantes que otro método no detecta. El objetivo de la investigación de comparabilidad es ser lo más completo posible para minimizar la posibilidad de diferencias no detectadas entre el RP y el biosimilar que puedan afectar la seguridad y la actividad clínica. Las limitaciones analíticas de cada técnica (por ejemplo, límite de detección o poder de resolución) deben considerarse al determinar la similitud de un biosimilar con su RP.

Se deben proporcionar datos sin procesar representativos para los métodos analíticos (por ejemplo, reproducciones de geles y cromatogramas de alta calidad), además de datos tabulares que resumen el conjunto de datos completo y muestran los resultados de todos los análisis de liberación y caracterización realizados en el biosimilar y el RP. Siempre que sea posible, también se debe producir una presentación gráfica de conjuntos de datos que comparen datos analíticos de biosimilares y RP. Los resultados deben ir acompañados de una interpretación y discusión suficientes de los hallazgos.

La medición de los atributos de calidad en los estudios de caracterización (a diferencia de las pruebas de liberación de lotes) no requiere necesariamente el uso de ensayos validados, pero los ensayos utilizados deben ser

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAISA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

científicamente sólidos y calificados, es decir, deben proporcionar resultados significativos y confiables. Los métodos utilizados para medir los atributos de calidad para la liberación de lotes deben validarse de acuerdo con las directrices pertinentes, según corresponda. En la solicitud de licencia se debe proporcionar una descripción completa de las técnicas analíticas empleadas para la liberación y caracterización del producto, junto con la validación del método o los datos de calificación (según corresponda).

Debido a la falta de disponibilidad de la sustancia farmacológica para el RP, el fabricante del biosimilar generalmente utilizará un producto farmacológico comercial para el ejercicio de similitud. El producto farmacéutico comercial estará, por definición, en la forma de dosificación final que contiene la(s) sustancia(s) farmacéutica(s) formulada(s) con excipientes. Se debe verificar que estos excipientes no interfieran con los métodos analíticos utilizados y, por lo tanto, no tengan impacto en los resultados de las pruebas. Si es necesario purificar la sustancia farmacológica del PR a partir de un producto farmacológico de referencia formulado para que sea adecuada para la caracterización, se deben realizar 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 principio activo del RP y compararlo con el biosimilar debe justificarse y demostrarse (junto con los datos adjuntos) que es apropiado para el fin previsto.

7.3.1. Propiedades Físicoquímicas.

La caracterización físicoquímica debe incluir la determinación de la estructura primaria y de orden superior (secundaria/terciaria/cuaternaria) y las variantes del producto utilizando métodos analíticos adecuados (por ejemplo, espectrometría de masas, difracción circular, espectroscopia, etc.), así como otras propiedades biofísicas.

Se debe confirmar que la secuencia de aminoácidos de un biosimilar es la misma que la de su PR. Sin embargo, se recomienda además que los fabricantes presten especial atención a cualquier variante de secuencia presente en el biosimilar. Aunque se espera una secuencia primaria idéntica entre el biosimilar y el PR, pueden ocurrir variantes de secuencia de bajo nivel debido a errores de transcripción y traducción, especialmente a través de la incorporación incorrecta de aminoácidos durante la expresión de alto nivel, y deben identificarse si están presentes. La presencia de tales variantes podría ser aceptable si se describe adecuadamente y se controla a un nivel razonable. También sería necesario considerar una evaluación del impacto clínico potencial de tales variantes.



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367/2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

Se produce un grado inherente de heterogeneidad estructural en las proteínas como resultado de los procesos de biosíntesis. Estos incluyen procesamiento C-terminal, piroglutamación N-terminal, desamidación, oxidación, isomerización, fragmentación, desajuste de enlace disulfuro y grupos sulfhidrilo libres, oligosacárido con enlace N y enlace O, glicación y agregación. La heterogeneidad estructural presente en el biosimilar debe evaluarse en relación con el PR.

Los patrones de enlaces disulfuro determinados experimentalmente deben compararse con la estructura predicha en base a datos estructurales bien establecidos sobre la molécula.

7.3.2. Actividad biológica.

La actividad biológica es la habilidad o capacidad específica del producto para lograr un efecto biológico definido. Sirve para múltiples propósitos en la evaluación de la calidad del producto y es necesario para la caracterización (consulte también la sección 8 a continuación) y para el análisis de lotes. Idealmente, el ensayo biológico utilizado reflejará el mecanismo de acción conocido de la sustancia farmacológica del PR y, por lo tanto, servirá como vínculo con la actividad clínica. Un ensayo biológico es una medida de calidad de la actividad del fármaco y se puede utilizar para determinar si una variante del producto es activa (es decir, una sustancia relacionada con el producto) o inactiva (y, por lo tanto, se define como una impureza). Los ensayos biológicos también se pueden utilizar para confirmar que las pequeñas diferencias observadas en la estructura de orden superior de una molécula no tienen influencia en su actividad biológica. Por lo tanto, el uso de ensayos biológicos relevantes de precisión, exactitud y sensibilidad adecuadas proporciona un medio importante para confirmar que no existe una diferencia funcional significativa entre el biosimilar y el RP.

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 y el PR.

La potencia es la medida de la actividad biológica. El ensayo de potencia debe usarse junto con un material de referencia calificado interno que sea representativo del material biosimilar. El uso del IS para determinar la potencia depende de la práctica predominante para el producto. Cuando corresponda, se deben usar estándares internacionales o nacionales y reactivos de referencia para determinar

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAISA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

la potencia del producto y expresar los resultados en UI; para otros productos, se debe usar un material de referencia interno adecuado (consulte la sección 7.1 anterior). Los materiales de referencia internos deben calibrarse cuantitativamente frente a un estándar internacional o nacional o un reactivo de referencia, cuando esté disponible y sea apropiado.

Dependiendo del propósito del método (ensayo de liberación por lotes 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 alcance de la validación, los parámetros evaluados y los datos de validación disponibles) debe confirmarse antes de aplicarlos a las pruebas y establecer la biosimilitud entre un biosimilar y su RP. Cabe señalar que muchos ensayos biológicos pueden tener una variabilidad relativamente alta que podría impedir la detección de diferencias pequeñas pero significativas entre el biosimilar y el RP. Por lo tanto, se recomienda que se desarrollen ensayos que sean más precisos y puedan detectar cambios en las actividades biológicas previstas del producto para ser evaluado con la exactitud adecuada.

Adoptar equipos de laboratorio automatizados para ayudar a minimizar las operaciones manuales, aplicar buenas prácticas analíticas y muestreo de control apropiado, y usar reactivos críticos calibrados contra 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 anti-productos TNF) puede ayudar a reducir la variabilidad de los ensayos biológicos.

Para una variabilidad de método dada, el número de lotes de RP probados debe ser lo suficientemente alto como para permitir una evaluación confiable de la similitud (consulte la sección 7.4.1 a continuación).

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 mAbs, la especificidad, la afinidad y la cinética de unión del producto a los receptores cristalizables (Fc) de fragmentos relevantes (por ejemplo, el receptor Fc neonatal, el componente del complemento 1q (C1q) y los receptores Fcy) deben compararse utilizando métodos adecuados, como la resonancia de plasmones 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

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

(ADCP) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), cuando corresponda.

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) debe considerarse y, siempre que sea posible, establecerse. Dichos análisis facilitarán la interpretación de diferencias sutiles entre el biosimilar y el PR e informarán la predicción de su impacto clínico.

7.3.3. Pureza e impurezas.

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

Las sustancias e impurezas relacionadas con el producto, como las causadas por la degradación, oxidación, desamidación, agregación o posible modificación postraducciona l de la proteína, deben compararse para el biosimilar y el RP. Si la comparación revela diferencias en las sustancias e impurezas relacionadas con el producto entre el biosimilar y el RP, se debe evaluar el impacto de las diferencias en el desempeño clínico del producto farmacéutico (incluida su actividad biológica). Específicamente, si el proceso de fabricación utilizado para producir el biosimilar propuesto introduce diferentes impurezas o niveles más altos de impurezas que los presentes en el RP, entonces pueden ser necesarios ensayos funcionales adicionales para evaluar el impacto de las diferencias (consulte la sección 7.4.2 a continuación). Para obtener información suficiente sobre las sustancias e impurezas relacionadas con el producto, se recomienda realizar estudios comparativos de estabilidad en condiciones aceleradas y/o de estrés (consulte la sección 7.6 a continuación).

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 y el RP debido a los diferentes procesos de fabricación utilizados para sus productos farmacéuticos. Sin embargo, las impurezas relacionadas con el proceso deben reducirse al mínimo mediante el uso de tecnologías de fabricación de última generación. Se debe evaluar el riesgo relacionado con cualquier impureza recién identificada en el biosimilar.



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

7.3.4. Cantidad.

En general, se espera que un biosimilar tenga la misma concentración o potencia del fármaco que el RP. Dependiendo de la jurisdicción, pueden permitirse desviaciones de la concentración que no afecten a la posología, si están justificadas (consulte la sección 8 a continuación). La cantidad del fármaco biosimilar debe expresarse utilizando el mismo sistema de medición que el utilizado para el RP (es decir, unidades de masa o unidades de actividad). También se debe incluir una descripción con la justificación adecuada para describir cómo se calculó la cantidad (incluida, por ejemplo, la selección del coeficiente de extinción).

7.4. Evaluación analítica comparativa.

7.4.1. Consideraciones para el PR y biosimilar.

El número de lotes de PR necesarios para la evaluación analítica comparativa estará influenciado por la criticidad de los atributos de calidad bajo investigación y el enfoque elegido para demostrar la similitud. El fabricante del biosimilar debe incluir un número apropiado y científicamente sustentable de lotes del PR en la evaluación de comparabilidad. Para caracterizar lotes de RP independientes, se recomienda que los lotes de PR se obtengan durante un período prolongado. Estos lotes también deben incluir los lotes de PR utilizados en los estudios de comparación clínica del biosimilar. En general, el muestreo de un mayor número de lotes de PR proporcionará una mejor estimación de la verdadera variabilidad de lote a lote del PR y permitirá una comparación estadística más sólida con el biosimilar.

El muestreo aleatorio de lotes de RP es deseable, pero puede ser difícil de lograr en la práctica dependiendo de la disponibilidad de tales lotes. Sin embargo, el abastecimiento de lotes de RP debe administrarse cuidadosamente para generar una muestra que capture la variabilidad inherente del RP (por ejemplo, recopilada durante un período de tiempo suficiente con el objetivo de cubrir diferentes campañas de fabricación). Los lotes de RP deben transportarse y almacenarse en las condiciones recomendadas y analizarse dentro de su vida útil aprobada. Cualquier excepción a esto tendría que estar completamente fundamentada con datos experimentales. Se debe considerar la vida útil del RP en el momento de la caracterización y se espera que se incluyan lotes de RP de diferentes edades en la evaluación de similitud.

Los lotes de biosimilares incluidos en la evaluación de comparabilidad deben fabricarse mediante el proceso de fabricación comercial previsto y, preferiblemente, deben proceder de diferentes lotes de

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

fármacos. En general, cada valor de un atributo que se evalúa para un biosimilar debe ser aportado por un lote independiente. Por ejemplo, un solo lote de producto farmacéutico producido a partir de un solo lote de sustancia farmacéutica se consideraría un lote independiente, mientras que diferentes lotes de productos farmacéuticos producidos a partir del mismo lote de sustancia farmacéutica no pueden considerarse independientes. Además, se pueden incluir lotes pequeños o de escala piloto si se ha demostrado adecuadamente la comparabilidad entre los lotes pequeños y los de escala comercial.

Por lo general, todos los lotes producidos a escala comercial, incluidos los lotes de calificación del rendimiento del proceso y los lotes aplicados en los ensayos clínicos, deben incluirse en la evaluación de similitud. Al igual que con el RP, la cantidad exacta de lotes de biosimilares requeridos estará influenciada por varios factores, como la criticidad de los atributos de calidad bajo investigación y el enfoque aplicado para la evaluación de la similitud. En general, el riesgo de una conclusión positiva falsa sobre la similitud disminuirá con el aumento del número de lotes. Un sistema de control de fabricación robusto y una consistencia demostrada de lote a lote del biosimilar (consulte la sección 7.2 anterior) son requisitos previos para una evaluación de similitud exitosa.

7.4.2. Consideraciones para la evaluación de la similitud.

Antes de iniciar el ejercicio de comparabilidad, se recomienda identificar y clasificar los atributos de calidad del PR según su impacto en el desempeño clínico del producto. Para este propósito, se podría desarrollar una herramienta de clasificación de riesgos. Dichas herramientas de clasificación de riesgos deben considerar el impacto del atributo de calidad en la seguridad, la eficacia, la farmacocinética y la inmunogenicidad.

Además, debe tenerse en cuenta el grado de incertidumbre del impacto. Si se sabe que un atributo de calidad afectará el rendimiento clínico (es decir, la incertidumbre es baja pero el impacto es alto), entonces ese atributo de calidad debe priorizarse y la puntuación de riesgo general debe ser alta. En los casos en los que se desconoce la relevancia clínica de un determinado atributo de calidad (es decir, la incertidumbre es alta), se deben asignar puntajes de riesgo más altos incluso a los atributos de calidad de menor impacto. Se pueden encontrar más orientaciones sobre el uso de herramientas de clasificación de riesgos en las directrices nacionales e internacionales.

7.4.3. El resultado de la clasificación de riesgos podría usarse para guiar los análisis de datos y la evaluación general de la similitud. El enfoque utilizado con más frecuencia para la evaluación de la similitud se basa en demostrar que los atributos de calidad de los lotes de biosimilares

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

se encuentran dentro de los rangos de similitud predeterminados establecidos en función de los datos de caracterización de múltiples lotes del RP. También se pueden utilizar otros enfoques (como la prueba de equivalencia de medios) para la evaluación de la similitud. Sin embargo, cada enfoque estadístico tiene fortalezas y debilidades específicas que deben discutirse adecuadamente en la presentación y considerarse en la conclusión de similitud. Para mitigar los riesgos inherentes al empleo de pruebas estadísticas en muestras limitadas (conclusiones de falso positivo y falso negativo), se debe establecer una estrategia de control integral para el biosimilar a fin de garantizar una fabricación uniforme.

7.4.4. Intervalos estadísticos para el establecimiento de rangos de similitud.

Siempre que sea posible, se deben establecer rangos de similitud cuantitativa para el ejercicio de comparabilidad de biosimilares. Dado que las diferencias permitidas en los atributos de calidad entre el biosimilar y el RP suelen ser difíciles de establecer basándose únicamente en consideraciones clínicas, la variabilidad de lote a lote del RP generalmente se usa para informar más sobre las diferencias aceptables en los atributos de calidad. Por lo tanto, el rango de similitud establecido debe reflejar estrictamente el perfil de calidad de los lotes de RP comercializados.

Normalmente, los rangos no deben ser más amplios que la variabilidad de lote a lote presente en el RP, a menos que se pueda determinar qué diferencias serían aceptables (por ejemplo, generalmente se aceptan menos impurezas). No se deben utilizar amplios rangos de similitud basados en el uso inapropiado de métodos estadísticos.

Se pueden utilizar diferentes intervalos estadísticos para establecer rangos de similitud. Comúnmente utilizado los enfoques incluyen la media $\pm x$ DE, el rango mínimo/-máximo y los intervalos de tolerancia:

- El enfoque más comúnmente aplicado para establecer rangos de similitud es el intervalo x sigma, es decir, la media $\pm x$ DE de los datos del lote de RP. El multiplicador utilizado (x) debe justificarse científicamente y podría vincularse a la criticidad del atributo de calidad probado, con un multiplicador más pequeño aplicado para los atributos de calidad de alta criticidad.
- Un enfoque conservador sería establecer los rangos de similitud directamente con base en los datos de los atributos de calidad mínimo/-máximo obtenidos de los estudios de caracterización de los lotes de RP. Dichos rangos de similitud podrían considerarse clínicamente calificados (ya que los lotes de RP están en el mercado y los toman los pacientes). Sin embargo, en comparación con otros enfoques, el enfoque

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

mínimo-/máximo a menudo se asocia con un alto riesgo de una conclusión negativa falsa (es decir, un alto riesgo de concluir que no hay similitud a pesar de que las distribuciones de datos subyacentes para el RP y el biosimilar respaldarían una afirmación de similitud).

- Los rangos de similitud basados en intervalos de tolerancia generalmente requieren una gran cantidad de lotes de RP para establecer rangos significativos. Con un número limitado de lotes de RP caracterizados y/o una parametrización inapropiada, el enfoque del intervalo de tolerancia puede dar como resultado un rango estimado que es mucho más amplio que los rangos de atributos de calidad mínimos y máximos reales del RP. El riesgo de una conclusión falsamente positiva de similitud (es decir, el riesgo de concluir una similitud donde las distribuciones de datos subyacentes no respaldan tal afirmación) puede, por lo tanto, ser irrazonablemente alto cuando los rangos de similitud se basan en intervalos de tolerancia aplicados de manera inapropiada.

Los criterios generales de similitud que se aplican con mayor frecuencia requieren que un cierto porcentaje de los lotes de biosimilares (generalmente entre el 90 % y el 100 %) se encuentren dentro del rango de similitud. Esta cifra debe determinarse antes del inicio de la evaluación de la similitud.

7.4.5. Evaluación de similitud analítica.

Corresponde al fabricante justificar la pertinencia de los rangos y criterios de similitud establecidos. Idealmente, los análisis de datos deben ser sólidos y, en la medida de lo posible, deben minimizar el riesgo de una conclusión falsa positiva. En algunas jurisdicciones, el uso de una evaluación de similitud estricta también podría permitir la discusión con la NRA sobre una mayor adaptación del programa de comparabilidad clínica. Si bien la disminución del riesgo de una conclusión de falso positivo es de importancia primordial desde el punto de vista del paciente y de la normativa, el riesgo de una conclusión de falso negativo también debe ser gestionado por el fabricante y debe considerarse minuciosamente durante la planificación de la similitud. ejercicio.

Se esperan algunas diferencias menores entre el RP y el biosimilar. Sin embargo, cualquier atributo de calidad que no cumpla con los criterios de similitud establecidos se debe considerar como una señal potencial de no similitud y se debe evaluar su posible impacto en la seguridad y eficacia clínicas. Las diferencias confirmadas en los atributos de calidad de baja criticidad también deben considerarse adecuadamente, pero en el caso de tales diferencias, la referencia a la información disponible (que podría, por ejemplo, provenir de

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

publicaciones científicas) suele ser suficiente. En la mayoría de los casos, se pronosticaría que los niveles más bajos de impurezas en el biosimilar (por ejemplo, de agregados) o las diferencias en los atributos de calidad presentes en niveles muy bajos tanto en el PR como en el biosimilar no tendrían relevancia clínica y, por lo tanto, podrían aceptarse sin una evaluación adicional. Para las diferencias en los atributos de calidad con mayor criticidad, generalmente se esperan ensayos funcionales para abordar a fondo su posible impacto clínico. Cuando haya diferencias confirmadas en los atributos de calidad más críticos, será más difícil justificar la conclusión de que el producto es un verdadero biosimilar.

Por ejemplo, si se encuentran diferencias en los atributos de calidad que alteran la PK del producto y, por lo tanto, cambian el esquema de dosificación, entonces el producto no puede considerarse un biosimilar.

7.5. Especificaciones.

Las especificaciones se emplean para verificar la calidad de rutina de la sustancia y el producto farmacéutico en lugar de caracterizarlos por completo. Como para cualquier producto biológico, las especificaciones para un biosimilar deben establecerse como se describe en las pautas establecidas. Además, un biosimilar debe mostrar el mismo nivel de cumplimiento con una monografía de farmacopea que el requerido para el PR; sin embargo, el cumplimiento con una monografía de farmacopea no es suficiente para establecer la biosimilitud. También se debe tener en cuenta que las monografías de la farmacopea pueden proporcionar solo un conjunto mínimo de requisitos para un producto en particular, y es posible que se requiera la especificación de parámetros de prueba adicionales. Se debe proporcionar y justificar la referencia a los métodos analíticos utilizados y los límites de aceptación para cada parámetro de prueba del biosimilar.

Todos los métodos analíticos a los que se hace referencia en la especificación deben validarse y documentar la validación correspondiente.

Las especificaciones para un biosimilar pueden no ser las mismas que para el PR, ya que los procesos de fabricación serán diferentes y se utilizarán diferentes procedimientos analíticos y laboratorios para los ensayos. No obstante, las especificaciones deben capturar y controlar importantes atributos de calidad del producto conocidos. El establecimiento de especificaciones debe basarse en: (a) la experiencia del fabricante con el biosimilar (por ejemplo, con respecto a su historial de fabricación, capacidad de ensayo y perfil de calidad de los lotes utilizados para establecer la similitud) ; (b) los resultados experimentales obtenidos al probar y comparar el biosimilar y el PR; y (c) atributos con impacto potencial en el desempeño del producto. El fabricante debe tener en cuenta que los límites establecidos para una especificación dada no deben, a menos que esté debidamente justificado, ser significativamente

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

más amplios que el rango de variabilidad del RP durante la vida útil del producto.

7.6. Estabilidad.

Los estudios de estabilidad deben cumplir con la orientación pertinente recomendada por la NRA.

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, alta temperatura, oxidación, congelación/-descongelación, exposición a la luz, humedad y agitación mecánica). Hay una serie de razones específicas para realizar estudios de estabilidad:

- En primer lugar, los datos de estabilidad deben respaldar las conclusiones alcanzadas sobre las condiciones recomendadas de almacenamiento y envío, y sobre la vida útil y el período de almacenamiento de la sustancia farmacéutica, el producto farmacéutico y los intermedios del proceso, que pueden almacenarse durante períodos de tiempo significativos. Los estudios de estabilidad en tiempo real/temperatura real determinarán las condiciones de almacenamiento y la vida útil del biosimilar, que pueden o no ser las mismas que las del RP. Los resultados de los estudios realizados en condiciones aceleradas y de estrés también pueden mostrar que se deben usar controles adicionales en el proceso de fabricación y durante el envío y el almacenamiento para garantizar la integridad del producto.
- En segundo lugar, se deben realizar estudios de estabilidad para mostrar qué liberación y los métodos de caracterización son indicadores de estabilidad para el producto.
- En tercer lugar, los estudios comparativos de estabilidad realizados en condiciones aceleradas y, en algunos casos, de estrés (por ejemplo, congelación/-descongelación, exposición a la luz y agitación mecánica), pueden ser valiosos para determinar la similitud de los productos al mostrar un perfil y una velocidad de degradación comparables. teniendo en cuenta las diferencias de formulación, volumen, concentración y/o envase.

Los estudios de estabilidad del fármaco deben realizarse utilizando recipientes y condiciones que sean representativos de los recipientes y condiciones de almacenamiento reales. Los estudios de estabilidad del producto farmacéutico deben llevarse a cabo en el sistema de cierre del contenedor del producto farmacéutico previsto.



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

8. Evaluación no clínica.

Esta sección aborda la evaluación farmacotológica del biosimilar. Es importante señalar que para diseñar un programa de estudio no clínico apropiado se requiere una comprensión clara de las características de la PR.

La naturaleza y la complejidad de la PR tendrán un impacto en el alcance de los estudios no clínicos necesarios para confirmar la biosimilitud. Además, cualquier diferencia observada entre el biosimilar y el PR en los análisis fisicoquímicos y biológicos también guiará la planificación de los estudios no clínicos. Otros factores que deben tenerse en cuenta incluyen el o los mecanismos de acción del fármaco (por ejemplo, el o los receptores implicados) en todas las indicaciones autorizadas de la PR, y los mecanismos patogénicos implicados en los trastornos incluidos en las indicaciones terapéuticas.

Se debe aplicar un enfoque gradual durante el desarrollo no clínico para evaluar la similitud del biosimilar y su PR seleccionado. En primer lugar, se deben realizar estudios in vitro y luego tomar una decisión sobre si se requieren o no estudios adicionales en animales in vivo.

Se puede considerar el siguiente enfoque para la evaluación no clínica y se debe adaptar caso por caso al biosimilar en cuestión. En todos los casos, el enfoque elegido debe justificarse científicamente en el expediente de solicitud.

8.1. Estudios In vitro.

Para evaluar cualquier diferencia relevante en la actividad farmacotológica entre el biosimilar y el RP elegido, se deben proporcionar datos de una serie de estudios comparativos in vitro, algunos de los cuales ya pueden estar disponibles a partir de los ensayos relacionados con la calidad. En vista de esta superposición de datos, se sugiere que los estudios no clínicos in vitro relacionados con la caracterización de la actividad biológica del biosimilar se aborden junto con los datos de calidad relacionados en el módulo de calidad correspondiente (consulte la sección 7.3.2 anterior). Cualquier otro estudio in vitro no clínico debe abordarse en los módulos no clínicos relevantes del expediente donde deben revisarse y discutirse desde el punto de vista del impacto potencial en la eficacia y seguridad del biosimilar.

Dado que la experiencia ha demostrado que los ensayos in vitro son, en general, más específicos y sensibles que los estudios in vivo en animales para detectar diferencias entre el biosimilar y el RP, el uso de ensayos in vitro es de suma importancia en el ejercicio de comparabilidad no clínica de biosimilares.

Para tales estudios in vitro, se aplican los siguientes principios generales:

- Por lo general, se debe realizar una batería de estudios de interacción que aborden los eventos de unión primarios, junto con ensayos funcionales basados en células o tejidos aislados (ver a continuación) para evaluar si existen diferencias (clínicamente) relevantes en la

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

reactividad entre los biosimilar y RP y, de ser así, determinar los factores causales probables.

- Juntos, estos ensayos deben cubrir todo el espectro de aspectos farmacotológicos con relevancia clínica potencial para el RP y para la clase de producto. En el expediente, el fabricante debe discutir en qué medida los ensayos in vitro utilizados pueden considerarse representativos/ predictivos de la situación clínica de acuerdo con los conocimientos científicos actuales.
- Los estudios deben ser comparativos y estar diseñados para ser lo suficientemente sensibles, específicos y discriminatorios para permitir la detección de diferencias (clínicamente) relevantes en la actividad farmacotológica entre el biosimilar y el RP o, por el contrario, proporcionar evidencia de que cualquier diferencia observada en los atributos de calidad no son clínicamente relevantes.
- Los estudios deben comparar la relación concentración-actividad/unión del biosimilar y el RP en el(los) objetivo(s) farmacológico(s), cubriendo un rango de concentración dentro del cual las diferencias potenciales son detectables con mayor precisión (es decir, la parte ascendente de la concentración-actividad). /curva de unión).
- Se debe evaluar un número suficiente de lotes de RP y lotes de biosimilares (preferiblemente representativos del material destinado al uso comercial). La variabilidad de ensayo y de lote a lote afectará el número de lotes necesarios. El número analizado debe ser suficiente para sacar conclusiones significativas sobre la variabilidad de un parámetro dado tanto para el biosimilar como para el RP y sobre la similitud de ambos productos (consulte la sección 7.4.1 anterior).
 - Cuando estén disponibles, los estándares de referencia internacionales se pueden utilizar para respaldar la caracterización, la calibración y el rendimiento del ensayo (consulte la sección 7.1 anterior).
- Cuando no exista tal estándar de referencia, se debe establecer un material de referencia interno. El programa no clínico in vitro para biosimilares generalmente debe incluir ensayos relevantes para lo siguiente:
 - Estudios vinculantes.

Evaluación de los eventos de unión primarios, es decir, la unión del biosimilar a los receptores de la membrana celular o a otros objetivos solubles o unidos a la membrana que se sabe/se supone que están involucrados en los efectos farmacotológicos del RP en las indicaciones clínicamente aprobadas. por ejemplo, para mAbs basados en inmunoglobulina G (IgG), unión asociada al fragmento de unión a antígeno (Fab) al antígeno y unión asociada a Fc a isoformas representativas de los receptores Fc relevantes y a C1q; consulte (10).



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAISA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

- Estudios funcionales/determinación de actividades biológicas.

Los estudios deben evaluar la transducción de señales y/o la actividad/viabilidad funcional de las células o tejidos aislados que se sabe que son relevantes para los efectos farmacotológicos de la PR. Juntos, estos ensayos deben cubrir ampliamente todos los mecanismos de acción conocidos del RP en las indicaciones clínicamente autorizadas, por ejemplo, para mAbs basados en IgG dirigidos contra antígenos unidos a la membrana, evaluación de funciones asociadas a Fab y funciones asociadas a Fc como ADCC, ADCP y CDC – ver (10).

Dichos ensayos suelen ser técnicamente exigentes y el enfoque experimental elegido debe ser debidamente justificado por el fabricante. Para obtener orientación adicional sobre estos temas, consulte la sección 7.3 anterior

8.2. Determinación de la necesidad de estudios en animales in vivo.

Sobre la base de la totalidad de los datos in vitro no clínicos y de calidad disponibles y la medida en que exista incertidumbre residual sobre la similitud de un biosimilar y su PR, queda a discreción de la ANR involucrada renunciar o no a un requisito. para estudios no clínicos adicionales en animales in vivo. La decisión de la ANR de exigir o no tales estudios debe tener en cuenta lo siguiente:

- Si el ejercicio de comparabilidad de calidad y los estudios no clínicos in vitro han mostrado una gran similitud y el nivel de incertidumbre residual se considera aceptable para pasar a la fase clínica del ejercicio de similitud, no se considera necesario un estudio adicional en animales in vivo.
- Si se identifica la necesidad de reducir las incertidumbres restantes con respecto a la similitud (incluida la seguridad del fármaco) de un biosimilar y su RP antes del inicio de las evaluaciones clínicas, se pueden considerar estudios adicionales en animales in vivo, si se dispone de un modelo animal relevante; sin embargo, esto solo debe ocurrir: (a) cuando se espera que dichos estudios proporcionen información adicional relevante; y (b) si la información adicional necesaria no puede obtenerse usando un enfoque alternativo que no involucre estudios en animales in vivo. En este sentido, los factores a considerar podrían incluir:
 - diferencias cualitativas y/o cuantitativas en atributos de calidad potencialmente relevantes o conocidos entre el biosimilar y su RP (por ejemplo, diferencias cualitativas y/o cuantitativas en la glicosilación postraduccional de proteínas) ; y

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

- diferencias relevantes en la formulación (por ejemplo, uso de excipientes en el biosimilar no ampliamente utilizado en medicamentos).
- Sobre la base de la experiencia reglamentaria adquirida hasta la fecha en las solicitudes de autorización de comercialización de biosimilares, se esperaría que la necesidad de estudios adicionales en animales in vivo represente un escenario excepcional.
- Si los ejercicios de comparabilidad in vitro no clínicos y de calidad indican diferencias relevantes entre el biosimilar y el RP (lo que hace poco probable que finalmente se establezca la biosimilitud), entonces se debe considerar el desarrollo independiente para respaldar una solicitud de autorización de comercialización completa (consulte la sección 5 arriba).

8.3. Estudios In vivo.

8.3.1. Aspectos generales a considerar.

En el caso excepcional de que la ANR involucrada considere 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.

Los estudios con animales deben diseñarse para maximizar la información obtenida. Siempre se deben seguir los principios de las 3R para experimentos con animales (reemplazar, reducir, refinar) para minimizar el uso de animales en las pruebas.

Para abordar las incertidumbres residuales, se puede considerar el uso de especies animales convencionales y/o modelos animales específicos (por ejemplo, animales transgénicos o modelos de trasplante).

Los modelos animales a menudo no son lo suficientemente sensibles para detectar pequeñas diferencias. Si no se puede identificar un modelo animal in vivo relevante y suficientemente sensible, el fabricante puede optar por proceder directamente a los estudios clínicos, teniendo en cuenta principios estrictos para mitigar cualquier riesgo potencial.

Los efectos de los PR suelen ser específicos de la especie. De acuerdo con ICH S6(R1) y las Directrices de la OMS sobre la calidad, seguridad y eficacia de los productos proteicos bioterapéuticos preparados mediante tecnología de ADN recombinante, los estudios in vivo deben realizarse solo en especies relevantes, es decir, especies que se sabe que responden farmacológica y/o toxicológicamente a la PR.

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

La duración del estudio o estudios debe justificarse, teniendo en cuenta el comportamiento farmacocinético del RP, el tiempo hasta el inicio de la formación de anticuerpos antidrogas (ADA) en las especies de prueba y el uso clínico del PR.

8.3.2. Aspectos específicos.

8.3.2.1. Estudios PK y/o PD.

En los casos en que tales estudios se consideren necesarios, la PK y/o PD del biosimilar y el RP deben compararse cuantitativamente, cuando el modelo lo permita, utilizando una evaluación de dosis-respuesta que incluya la exposición prevista en humanos.

Los estudios pueden incluir modelos animales de enfermedades para evaluar los efectos funcionales en marcadores de EP relacionados con la enfermedad o medidas de eficacia.

8.3.2.2. Estudios de seguridad.

Cuando se considere necesario realizar estudios de seguridad in vivo, siempre se debe seguir un enfoque flexible que siga los principios de las 3R para maximizar la lectura de datos relevantes y minimizar el uso de animales en las pruebas. Si se justifica adecuadamente, un estudio de toxicidad de dosis repetidas con un diseño refinado, por ejemplo, usando solo un nivel de dosis de biosimilar y RP, y/o solo un género y/o animales sin recuperación, y/o solo evaluaciones de seguridad en vida como se pueden considerar los signos clínicos, el peso corporal y las funciones vitales. Dependiendo de los puntos finales elegidos, puede que no sea necesario sacrificar los animales al final del estudio.

No se recomiendan los estudios de toxicidad a dosis repetidas en primates no humanos ni los estudios de toxicidad en especies no relevantes (por ejemplo, para evaluar la toxicidad inespecífica debida a impurezas).

8.3.2.3. Estudios de inmunogenicidad.

Las diferencias cualitativas o cuantitativas en las variantes relacionadas con el producto (por ejemplo, en los patrones de glicosilación, la carga, los agregados y las impurezas, como las proteínas de la célula huésped) pueden tener un efecto sobre el potencial inmunogénico y sobre el potencial de causar hipersensibilidad. Estos efectos suelen ser difíciles de predecir a partir de estudios en animales y se evalúan mejor en estudios clínicos.



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAISA N° 367/2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

Sin embargo, es posible que se requiera la determinación de la formación de anticuerpos contra los fármacos del estudio para la interpretación de los datos farmacocinéticos/toxicocinéticos en los casos en que se necesiten estudios en animales in vivo.

8.3.2.4. Estudios de tolerancia local.

Normalmente no se requieren estudios de tolerancia local. Sin embargo, si se introducen excipientes para los cuales hay poca o ninguna experiencia con la vía de aplicación clínica prevista, es posible que sea necesario evaluar la tolerancia local. Si se van a realizar otros estudios in vivo con animales, la evaluación de la tolerancia local puede integrarse en el diseño de esos estudios.

8.3.2.5. Otros estudios.

En general, estudios de farmacología de seguridad y toxicidad para la reproducción y el desarrollo, así como estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad; no están garantizados durante las pruebas no clínicas de biosimilares.

9. Evaluación clínica.

Los principales datos clínicos deben generarse utilizando el producto biosimilar derivado del proceso de fabricación final, y que refleje el producto para el que se solicita la autorización de comercialización. Cualquier desviación de esta recomendación debe justificarse y es posible que se requieran datos adicionales. Para cambios en el proceso de fabricación, se deben seguir las pautas pertinentes. Idealmente, un PR de un solo titular de autorización de comercialización se usaría como comparador en todo el programa de comparabilidad de estudios clínicos y de calidad durante la evaluación del biosimilar para permitir la generación de datos y conclusiones coherentes.

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

Los estudios clínicos deben diseñarse para demostrar evidencia confirmatoria del desempeño clínico similar del biosimilar y el RP y, por lo tanto, deben usar 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 y el RP en cualquier etapa de desarrollo, será necesario explorar y justificar las razones. Si esto no es posible, es posible que el nuevo producto no califique como biosimilar y se debe considerar una solicitud de licencia completa (independiente).

Por lo general, se requiere un estudio de bioequivalencia comparativo que involucre la comparabilidad de PK y/o PD para la evaluación clínica. No será necesario un ensayo comparativo de eficacia y seguridad con un poder estadístico adecuado si se pueden obtener

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

suficientes pruebas de biosimilitud de otras partes del ejercicio de comparabilidad. La necesidad de un ensayo clínico comparativo de eficacia y seguridad para el biosimilar propuesto (y el tipo de ensayo, si es necesario) estará influenciada por factores como:

- qué tan bien se puede caracterizar el biosimilar;
- la disponibilidad de ensayos adecuados, sensibles y ortogonales para análisis y caracterización funcional;
- el grado de similitud analítica y funcional entre el biosimilar y el RP;
- la existencia de un parámetro de DP relevante;
- el grado de comprensión de los mecanismos de acción del producto biológico en diferentes indicaciones y qué tan bien pueden investigarse en pruebas in vitro vinculantes y funcionales; la contribución de cada mecanismo de acción al efecto clínico observado no es relevante siempre que se pueda medir;
- conocimiento de cualquier inmunogenicidad (potencialmente) no deseada, por ejemplo, la incidencia de ADA y la magnitud de la respuesta de ADA, incluido el nivel de anticuerpos neutralizantes y anticuerpos dirigidos contra sustancias endógenas (por ejemplo, eritropoyetina y factores de coagulación) ; y
- si el perfil de impurezas o la naturaleza de los excipientes del biosimilar da lugar a las preocupaciones clínicas.

Los ejemplos actuales de productos biológicos que se pueden caracterizar de manera integral y tienen un mecanismo de acción bien establecido incluyen (pero no se limitan a) teriparatida, insulina, G-CSF y somatropina. Los datos actuales sugieren que los productos más complejos, como los mAb, pueden caracterizarse lo suficiente mediante los métodos analíticos adecuados disponibles, además, las relaciones estructura-función son bien conocidas y pueden estudiarse mediante ensayos funcionales ortogonales sensibles.

9.1. Estudios Farmacocinéticos.

El ejercicio de comparabilidad clínica generalmente debe incluir un estudio farmacocinético comparativo, si el fármaco se puede medir en la sangre, y también debe incluir la medición de marcadores de PD si están disponibles y también datos de inmunogenicidad.

El estudio farmacocinético debe diseñarse para demostrar perfiles farmacocinéticos similares para el biosimilar y el RP. Cuando el RP y su biosimilar propuesto tienen más de una vía de administración (la mayoría de las veces intravenosa y subcutánea), se prefiere realizar el estudio o los estudios utilizando la vía de administración no intravenosa, ya que suele ser la vía más inmunogénica y proporcionará más información significativa para el ejercicio de comparabilidad. La omisión de un estudio farmacocinético de otras vías de administración aprobadas debe justificarse para la aprobación de todas las opciones disponibles, por ejemplo, en los casos en que la molécula tiene una constante de absorción que es mucho más baja que la constante de eliminación (cinética flip flop).

El tamaño de la muestra debe ser apropiado, teniendo en cuenta la variabilidad farmacocinética en la población de estudio, y se debe considerar si un diseño cruzado o de grupos paralelos sería el más adecuado. Si en la bibliografía se

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

encuentran disponibles modelos farmacocinéticos o farmacocinéticos de población apropiados para la RP, se puede considerar el modelado y la simulación para optimizar el diseño del estudio, por ejemplo, la justificación de las dosis y la selección de la población de estudio más sensible para detectar la farmacocinética potencial. diferencias y elección del tamaño de la muestra.

Los estudios farmacocinéticos se deben realizar preferentemente en voluntarios sanos (si se considera ético) y se debe tener cuidado de estandarizar la población con respecto a los factores que pueden influir en la variabilidad (por ejemplo, el origen étnico, el peso corporal y el sexo). Si el fármaco en investigación está asociado con riesgos o problemas de tolerabilidad que se consideran inaceptables para voluntarios sanos, será necesario realizar estudios farmacocinéticos en pacientes.

El diseño preferido es un estudio farmacocinético cruzado de dosis única, aleatorizado, de dos períodos, dos secuencias, que utiliza una dosis dentro del rango terapéutico en el que la capacidad de detectar diferencias es suficiente para observar diferencias significativas. El diseño cruzado elimina la variabilidad entre sujetos y, por lo tanto, (en comparación con el diseño de grupos paralelos) reduce el tamaño de la muestra necesario para mostrar perfiles farmacocinéticos equivalentes del biosimilar y el RP. Los períodos de tratamiento deben estar separados por una fase de lavado que sea lo suficientemente larga para garantizar que las concentraciones del fármaco estén por debajo del límite inferior de cuantificación bioanalítica en todos los sujetos al comienzo del segundo período, es decir, al menos 5 veces la mitad terminal. vida.

Cuando un diseño cruzado no es adecuado (por ejemplo, para productos biológicos con una vida media muy larga o asociados con inmunogenicidad que afecta a la farmacocinética), se debe considerar un estudio de grupos paralelos. En los estudios de grupos paralelos, se debe tener cuidado para evitar cualquier desequilibrio entre los grupos de tratamiento que pueda afectar la farmacocinética del fármaco que se investiga (por ejemplo, con respecto al origen étnico, el peso corporal y el género).

Un estudio de dosis múltiples en pacientes es aceptable como estudio farmacocinético fundamental si no se puede realizar un estudio de dosis única en voluntarios sanos debido a los riesgos o razones de tolerabilidad o si un estudio de dosis única no es factible en pacientes. Los estudios de dosis múltiples también pueden ser aceptables en situaciones excepcionales en las que los problemas con la sensibilidad del método analítico impiden mediciones de concentración plasmática o sérica suficientemente precisas después de la administración de una dosis única. Sin embargo, dado que un estudio de dosis múltiples es menos sensible para detectar diferencias en C_{max} que un estudio de dosis única, esto solo será aceptable con una justificación sólida.

La comparación farmacocinética del biosimilar y el RP no solo debe incluir la tasa y el grado de absorción, sino también un análisis descriptivo de las

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

características de eliminación, es decir, la depuración y/o la vida media de eliminación, que pueden diferir entre el biosimilar y el RP. El aclaramiento lineal (no específico) y el aclaramiento no lineal (mediado por diana) deben evaluarse mediante la evaluación de áreas parciales bajo la curva (pAUCs). Para obtener más detalles sobre los criterios de valoración primarios y secundarios para los estudios farmacocinéticos de dosis única y múltiple, consulte los documentos de orientación adicionales.

Los criterios de aceptación para la demostración de similitud farmacocinética entre el biosimilar y el RP deben estar predefinidos y debidamente justificados. Cabe señalar que los criterios utilizados en los estudios clínicos estándar de comparabilidad farmacocinética (estudios de bioequivalencia) pueden no ser necesariamente aplicables a todos los productos bioterapéuticos. Sin embargo, el rango de equivalencia tradicional del 80 al 125 % en la mayoría de los casos será lo suficientemente conservador para establecer perfiles farmacocinéticos similares. La corrección del contenido de proteína puede ser aceptable caso por caso si se especifica previamente y se justifica adecuadamente, y los resultados del ensayo para el biosimilar y el RP se incluyen en el protocolo. Si los ajustes por covariables están destinados a estudios de grupos paralelos (por ejemplo, en el caso de adalimumab, estratificación por peso corporal y sexo), deben predefinirse en el plan de análisis estadístico en lugar de incluirse en análisis post hoc.

No se requieren otros estudios farmacocinéticos, como estudios de interacción (con medicamentos que probablemente se usen de forma concomitante) o estudios en poblaciones especiales (por ejemplo, niños, ancianos y pacientes con insuficiencia renal o hepática), para un biosimilar.

Se debe prestar especial atención al método analítico seleccionado y su capacidad para detectar y seguir el curso temporal de la proteína en una matriz biológica compleja que contiene muchas otras proteínas. El método debe optimizarse para proporcionar una especificidad y sensibilidad satisfactorias y un rango de cuantificación de exactitud y precisión adecuadas. Se debe utilizar el mismo ensayo para detectar las concentraciones séricas tanto del biosimilar como del RP. Se puede adoptar un solo ensayo de farmacocinética (los mismos reactivos de unión y un solo estándar analítico, generalmente un biosimilar) para determinar la concentración de biosimilar y RP en una matriz biológica en función de la verificación de la comparabilidad bioanalítica de los dos productos dentro del método, con datos de respaldo.

En algunos casos, la presencia de concentraciones medibles de proteína endógena puede afectar sustancialmente la medición del perfil de concentración-tiempo de la proteína administrada proteína exógena. En tales casos, el fabricante debe describir y justificar el enfoque adoptado para minimizar la influencia de la proteína endógena en los resultados (por ejemplo, corrección de la línea de base).



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367/2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

En algunos casos, puede que no sea posible o significativo establecer la similitud farmacocinética debido a la naturaleza de la sustancia (por ejemplo, la heparina fraccionada y no fraccionada no se puede medir en sangre), la vía de administración (por ejemplo, administración intraocular de aflibercept o ranibizumab) o una variabilidad farmacocinética inaceptablemente alta (por ejemplo, romiplostim). En tales casos, la similitud clínica debe estar respaldada por la DP, la inmunogenicidad y/u otros parámetros clínicos.

9.2. Estudios Farmacodinámicos.

Los parámetros de PD deben investigarse preferiblemente como parte de los estudios de farmacocinética comparativos. En algunos casos, los estudios de PK no se pueden realizar razonablemente y los marcadores de PD pueden desempeñar un papel más importante. Este es, por ejemplo, el caso de las heparinas,2 en las que no se pueden medir las concentraciones séricas y es necesario establecer la similitud de los criterios de valoración más importantes de la DP; es decir, al menos actividad anti-FXa y anti-FIIa.

Los efectos de PD deben investigarse en una población adecuada utilizando una dosis o dosis dentro de la parte empinada de la curva de dosis-respuesta para maximizar la posibilidad de detectar posibles diferencias entre el biosimilar y el RP. Los marcadores de EP deben seleccionarse en función de su relevancia clínica.

9.3. Estudios confirmatorios PK y/o PD.

Si no es necesario un ensayo comparativo de eficacia con un poder estadístico adecuado, los estudios comparativos de farmacocinética (consulte la sección 9.1 anterior) y/o estudios de PD (consulte la sección 9.2 anterior) pueden ser suficientes para establecer pruebas confirmatorias del rendimiento clínico similar de un biosimilar y su PR, siempre que:

- los rangos de aceptación para los puntos finales confirmatorios de PK y/o PD están predefinidos y debidamente justificados;
- el biomarcador PD refleja el mecanismo de acción del producto biológico;
- el biomarcador PD es sensible a las posibles diferencias entre los propuestos biosimilar y la RP; y
- el ensayo de biomarcadores de EP está validado.

El solicitante debe considerar la opción de utilizar medidas de PD adicionales (normalmente como criterios de valoración secundarios) para evaluar la comparabilidad de las propiedades de PD del RP y el biosimilar propuesto. Además, incluso si las medidas de PD relevantes no están disponibles, los puntos finales sensibles de PD pueden evaluarse si dicha evaluación puede ayudar a reducir la incertidumbre residual sobre la biosimilitud.

Un ejemplo de estudios PK/PD confirmatorios aceptables sería el uso de estudios de pinzamiento euglucémico para comparar la eficacia de dos insulinas. Además, el recuento absoluto de neutrófilos y el recuento de células

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

CD34+ son los marcadores de PD relevantes para evaluar la actividad de G-CSF y podrían usarse en estudios PK/PD en voluntarios sanos para demostrar la eficacia similar de dos medicamentos que contienen G-CSF.

La población y la dosis del estudio deben representar un sistema de prueba que se sepa que es sensible para detectar posibles diferencias entre un biosimilar y el RP. En el caso de insulina, por ejemplo, la población del estudio debe consistir en voluntarios sanos no obesos o pacientes con diabetes tipo 1 en lugar de pacientes obesos resistentes a la insulina con diabetes tipo 2.

De lo contrario, puede ser necesario investigar más de una dosis para demostrar que el sistema de prueba es discriminatorio.

Los rangos de aceptación para los parámetros confirmatorios de farmacocinética o farmacodinámica (es decir, para los criterios de valoración primarios) deben predefinirse y justificarse adecuadamente. Si la comparación de PD no es esencial para una conclusión de biosimilitud, pero aún se espera que los resultados respalden razonablemente la biosimilitud, entonces puede estar justificado un análisis puramente descriptivo de los resultados de PD. Este puede ser el caso de las sustancias biológicas que se han caracterizado ampliamente y para las que ya se puede concluir la biosimilitud a partir de las comparaciones analíticas, funcionales y farmacocinéticas. Si se diseñan y realizan de forma adecuada, estos estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos suelen ser más sensibles para detectar posibles diferencias en la eficacia que los ensayos que utilizan criterios de valoración clínicos estrictos.

Sin embargo, los marcadores de PD también pueden usarse como criterios de valoración en estudios de eficacia clínica en pacientes.

Los ejemplos de marcadores apropiados incluyen la hemoglobina para medir la eficacia de una epoetina y el lactato deshidrogenasa (que es un marcador bioquímico sensible de la hemólisis intravascular) para evaluar la eficacia de un fármaco complejo como el eculizumab. Para denosumab, la investigación de los marcadores de formación y resorción ósea como parte del estudio PK puede ser útil o posiblemente suficiente. Esto implicaría la medición de la densidad mineral ósea y los marcadores de recambio óseo, como el telopéptido sérico C-terminal de colágeno tipo 1 (CTX-1) y el propéptido N-terminal de procolágeno tipo 1 (P1NP) después de la administración de denosumab.

En ciertos casos (por ejemplo, cuando la similitud analítica del ingrediente activo en el biosimilar y el PR se puede demostrar hasta tal punto que se pueden excluir las diferencias clínicas), un estudio farmacocinético comparativo puede proporcionar suficiente evidencia clínica para respaldar la biosimilitud. Sin embargo, se debe realizar una evaluación de riesgos (incluido, por ejemplo, el perfil de impurezas) para determinar la necesidad de datos adicionales de seguridad/inmunogenicidad sobre el biosimilar (consulte las secciones 9.5 y 9.6 a continuación).

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

9.4. Estudios de eficacia.

Un ensayo de eficacia comparativa puede no ser necesario si se puede inferir suficiente evidencia de biosimilitud de otras partes del ejercicio de comparabilidad. Un ensayo clínico comparativo, si es necesario, debe confirmar que el desempeño clínico del biosimilar y el PR es comparable. La demostración de perfiles comparables de potencia, PK y/o PD proporciona la base para el uso de la posología RP en el ensayo clínico comparativo.

Si se considera necesario un ensayo clínico comparativo del biosimilar y el RP, se espera que sea un ensayo clínico controlado, aleatorizado y con la potencia adecuada realizado en una población de pacientes que permita una medición sensible de los parámetros clínicos previstos. Los principios de tales ensayos se establecen en las directrices pertinentes de la ICH.

En principio, se prefieren los diseños de ensayos de equivalencia (que requieren márgenes de comparabilidad superior e inferior) para comparar la eficacia y la seguridad del biosimilar y el RP. Los diseños de no inferioridad (que requieren solo un margen) o los ensayos con márgenes asimétricos pueden considerarse si se justifican adecuadamente. Independientemente del diseño que se seleccione en un caso particular, los márgenes de comparabilidad deben especificarse previamente y justificarse sobre la base de la relevancia clínica, es decir, el margen seleccionado debe representar la mayor diferencia en eficacia que no importaría en la práctica clínica. práctica. Por lo tanto, las diferencias de tratamiento dentro de este margen serían aceptables ya que no tendrían relevancia clínica.

Una eficacia similar implica que se pueden lograr efectos de tratamiento similares cuando se usa la misma posología, y se deben usar las mismas dosis y programa de tratamiento en los ensayos clínicos que comparan el biosimilar y el PR. En este sentido, los ensayos de equivalencia son nuevamente preferibles a asegurarse de que el biosimilar no sea clínicamente menos o más efectivo que el RP cuando se usa en las mismas dosis.

Un diseño de no inferioridad podría ser aceptable, si el solicitante lo justifica, por ejemplo:

- para productos biológicos con 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 utilizan márgenes asimétricos, el límite más estrecho debe descartar una eficacia inferior y el límite más amplio debe descartar una eficacia superior. El patrocinador del biosimilar propuesto debe justificar plenamente el uso de márgenes asimétricos. Los factores que permitirían el uso de dichos márgenes en un ensayo clínico incluyen:

- si la dosis utilizada en el estudio clínico está cerca de la meseta de la curva de dosis-respuesta; y

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367/2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

- hay poca probabilidad de efectos adversos relacionados con la dosis (por ejemplo, toxicidad).

Los resultados finales obtenidos de los ensayos clínicos comparativos junto con los datos analíticos, funcionales y farmacocinéticos comparativos determinarán si el biosimilar y el RP 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 (por ejemplo, diferencias iniciales involuntarias entre los grupos de tratamiento a pesar de la aleatorización), el nuevo producto no debe considerarse similar al PR.

Se debe considerar detenidamente el diseño del estudio o los estudios comparativos, incluida la elección de los criterios de valoración principales de la eficacia. Los estudios deben llevarse a cabo utilizando un criterio de valoración clínicamente relevante y sensible dentro de una población homogénea que responda bien a los efectos farmacológicos del producto biológico de interés para demostrar que no existen diferencias clínicamente significativas entre el biosimilar y el RP. Los resultados clínicos, los resultados sustitutos (marcadores PD) o una combinación de ambos pueden usarse como criterios de valoración primarios en los ensayos de biosimilares. Se pueden usar los mismos criterios de valoración del estudio utilizados para establecer la eficacia del RP porque una gran cantidad de datos históricos generalmente estarían disponibles en el dominio público para establecer los márgenes de comparabilidad y calcular el tamaño de la muestra.

Sin embargo, el criterio de valoración principal podría ser diferente del criterio de valoración del estudio original para el PR si está bien justificado y se dispone de datos relevantes para respaldar su uso como criterio de valoración sensible y su idoneidad para la determinación del margen de comparabilidad. (s). Se puede utilizar un criterio de valoración de la DP relevante como criterio de valoración primario, por ejemplo, cuando es un sustituto conocido de la eficacia o cuando se puede vincular al mecanismo de acción del producto. Los criterios de valoración primarios o secundarios también se pueden analizar en diferentes momentos en comparación con los utilizados en los ensayos clínicos con PR si se considera que son más sensibles para capturar la(s) acción(es) farmacológica(s) del producto biológico, por ejemplo, adalimumab. la eficacia podría medirse por las respuestas en la semana 12 o 16 además de la semana 24.

El tamaño de la muestra y la duración del estudio clínico comparativo deben ser adecuados para permitir la detección de diferencias clínicamente significativas entre el biosimilar y el RP.

Cuando se determina que es necesario un ensayo clínico comparativo, se debe proporcionar una justificación científica adecuada para la elección del diseño del estudio, la población del estudio, los puntos finales del estudio, el tamaño del efecto estimado para el RP y el margen o los márgenes de comparabilidad.

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

y puede ser discutido con los reguladores para obtener un acuerdo al menos en principio antes del inicio del ensayo.

9.5. Seguridad.

Los datos de seguridad deben capturarse a lo largo del desarrollo clínico a partir de los estudios PK/PD y también en los ensayos de eficacia clínica cuando se realicen. Conocimiento de: (a) el tipo, la frecuencia y la gravedad de los eventos/ reacciones adversas en comparación con el PR; (b) si se deben a acciones farmacológicas exageradas; (c) el grado de similitud analítica y funcional del biosimilar y el RP; y (d) la presencia de nuevas impurezas y nuevos excipientes en el biosimilar informarán el tipo y el alcance de los datos necesarios para caracterizar el perfil de seguridad del biosimilar.

Si el programa clínico para el biosimilar se limita a estudios confirmatorios de farmacocinética y farmacodinámica, esto deberá justificarse adecuadamente y se debe realizar una evaluación de riesgos para determinar la necesidad de obtener datos de seguridad adicionales para el biosimilar. Por ejemplo, para la insulina, el problema de seguridad más relevante es la hipoglucemia, que puede atribuirse a su acción farmacológica.

Las características fisicoquímicas y los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos muy similares del biosimilar y el RP podrían proporcionar suficiente seguridad de que el riesgo de hipoglucemia también es similar, lo que evita la necesidad de más datos de seguridad. Ejemplos similares son la teriparatida, el filgrastim o la somatropina.

Los datos actuales sugieren que los productos más complejos, como los mAbs, pueden caracterizarse suficientemente y también pertenecen a esta categoría.

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

Los fabricantes deben consultar con los reguladores cuando propongan un programa clínico que se base únicamente en estudios PK/PD.

Al igual que con todos los medicamentos, será necesaria una mayor supervisión de la seguridad del biosimilar en la fase posterior a la comercialización (consulte la sección 10 a continuación).

9.6. Inmunogenicidad.

La inmunogenicidad debe investigarse como parte del paquete de evaluación clínica del biosimilar en relación con el RP, a menos que el fabricante pueda proporcionar una justificación científica de que no se necesitan datos de inmunogenicidad humana. Dicha justificación debe basarse en el grado de

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

similitud fisicoquímica del biosimilar y el PR, y en una evaluación exhaustiva del riesgo de cualquier inmunogenicidad no deseada y consecuencias clínicas conocidas del PR. Aunque la información publicada será útil para conocer el riesgo de inmunogenicidad de la PR y planificar la estrategia de inmunogenicidad, generalmente no es suficiente para respaldar la aprobación del biosimilar. El objetivo del programa de inmunogenicidad es excluir un aumento inaceptable/marcado en la inmunogenicidad del biosimilar en comparación con la inmunogenicidad del RP y generar datos descriptivos que respalden la aprobación del biosimilar y su uso clínico. Si se lleva a cabo, el informe del estudio de inmunogenicidad debe incluir datos sobre la incidencia de anticuerpos, la magnitud de la respuesta de ADA y la capacidad de neutralización, si los anticuerpos son transitorios o persistentes y su impacto en la farmacocinética y las correlaciones clínicas.

La solicitud de autorización de comercialización debe incluir un resumen integrado de inmunogenicidad que comprenda una evaluación de riesgos y, si corresponde, los resultados de las pruebas utilizando ensayos debidamente validados y caracterizados, junto con detalles sobre la duración del estudio clínico, los programas y el régimen de muestreo, y la evaluación de inmunogenicidad clínica.

Los estudios de inmunogenicidad deben adaptarse a cada producto y requieren un enfoque multidisciplinario que tenga en cuenta tanto la calidad como las consideraciones clínicas. La evaluación de riesgos debe incluir:

- información acumulada sobre la inmunogenicidad de la RP (es decir, sobre la naturaleza, frecuencia y relevancia clínica de la respuesta inmune);
- consideración de los aspectos de calidad (incluyendo la naturaleza y complejidad de la sustancia farmacológica, el sistema de expresión no glicosilado/glucosilado, las impurezas relacionadas con el producto y el proceso y los agregados);
- consideración de excipientes y sistema de cierre del envase, y estabilidad del producto, vía de administración, régimen de dosificación; y
- consideración de los factores relacionados con el paciente y la enfermedad (por ejemplo, inmunocompetencia/compromiso y cualquier terapia inmunomoduladora concomitante).

Poner especial énfasis en cualquier diferencia en los factores relacionados con el producto (por ejemplo, las impurezas que surgen de un nuevo sistema de expresión y/o nuevos excipientes) que podrían modificar la inmunogenicidad será crucial en la evaluación de riesgos del biosimilar. Es importante destacar que la consideración del tipo de producto también es un elemento crítico de la evaluación del riesgo, ya que el riesgo es mayor para un producto que tiene una contraparte endógena no redundante (por ejemplo, epoetina). En tales casos, debe prestarse especial atención a la posibilidad de que la respuesta inmunitaria afecte gravemente a la proteína endógena y su función biológica única, con efectos adversos graves. Se recomiendan pruebas en tiempo real para neutralizar los ADA para las epoetinas y otros productos de alto riesgo (por ejemplo, terapias de reemplazo de enzimas y factores de coagulación).

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

Por el contrario, para sustancias biológicas bien caracterizadas (por ejemplo, insulina, somatropina, filgrastim, teriparatida), donde una extensa literatura y experiencia clínica indican que la inmunogenicidad no afecta la seguridad y eficacia del producto, los estudios de inmunogenicidad pueden no ser necesarios, siempre que la biosimilar es muy similar a la RP y la evaluación basada en el riesgo indica un riesgo bajo. Esto también puede ser aplicable a otros productos, incluidos mAb. En tales casos, los fabricantes deben consultar con las autoridades reguladoras.

Siempre se debe proporcionar una justificación científica adecuada para no realizar un estudio de seguridad/inmunogenicidad.

9.7. Pruebas de inmunogenicidad.

En general, es necesario un enfoque de varios niveles que comprenda inmunoensayos de detección y confirmación que detecten la unión de ADA, seguido de ensayos que determinen la magnitud de ADA y el potencial de neutralización, y la desviación de esto requiere justificación.

La información sobre los ensayos y formatos actuales y sobre sus beneficios y limitaciones, junto con la interpretación de los resultados, se ha revisado ampliamente. El fabricante deberá justificar la estrategia de prueba de anticuerpos y la elección de los ensayos que se utilizarán. Se debe prestar atención a la selección de controles adecuados para la validación del ensayo y a la determinación de los puntos de corte para distinguir las muestras con anticuerpos positivos de las negativas. También son importantes los aspectos relacionados con la posible interferencia de los componentes de la matriz, incluido el objetivo farmacológico y el fármaco residual en la muestra. Para mitigar dicha interferencia, se deben implementar medidas correctivas. Por ejemplo, para la interferencia de fármacos (que comúnmente ocurre con muestras tomadas de pacientes que reciben mAb), se pueden tomar medidas como permitir que el fármaco se elimine de la circulación antes de la toma de muestras, o incorporar pasos para disociar complejos inmunes y/o eliminar el fármaco. ser usado.

Se debe tener cuidado para garantizar que el uso de tales medidas no comprometa la detección de ADA o el tratamiento del paciente.

Cuando sea necesario, las pruebas de inmunogenicidad comparativa deben realizarse utilizando el mismo formato de ensayo y programa de muestreo. Para la evaluación de la inmunogenicidad en el desarrollo de nuevos fármacos, se realizan pruebas de anticuerpos utilizando el tratamiento administrado al paciente. Al aplicar este concepto a los biosimilares, el desarrollo de ensayos de detección con una sensibilidad similar para los dos grupos de pacientes (biosimilar y RP) dentro del mismo estudio es un gran desafío. Por lo tanto, en el escenario biosimilar, la inmunogenicidad relativa a menudo se evalúa mediante el uso de un solo ensayo que emplea la sustancia farmacológica del biosimilar como antígeno para la prueba de muestra para ambos grupos. Este

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVISA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

enfoque permite la detección de todos los anticuerpos desarrollados contra el biosimilar. El fabricante debe demostrar la idoneidad de los métodos utilizados y proporcionar datos que aseguren que los métodos miden la ADA al RP y al biosimilar en un grado similar.

Los ensayos de neutralización que reflejan el mecanismo de acción generalmente se basan en el ensayo de potencia del producto. Los ensayos basados en ligandos no celulares son relevantes en los casos en que el agente terapéutico se une a un ligando soluble e inhibe su acción biológica. Para productos asociados con alto riesgo (por ejemplo, aquellos con homólogos endógenos no redundantes) y aquellos para los cuales las funciones efectoras son importantes, se recomienda el uso de bioensayos basados en células funcionales. Cuando sea necesario, se puede solicitar a las autoridades reguladoras asesoramiento sobre la necesidad de un ensayo de neutralización y sobre el formato adecuado a utilizar (basado en células, basado en ligandos o basado en la actividad enzimática).

Se debe realizar una caracterización adicional de los anticuerpos (por ejemplo, el isotipo) si se considera clínicamente relevante o en situaciones especiales (por ejemplo, la aparición de anafilaxia o el uso de ciertos formatos de ensayo), teniendo en cuenta el perfil de inmunogenicidad del RP. Por ejemplo, si el RP no provoca una respuesta de IgE, es poco probable que el biosimilar la provoque si se utiliza el mismo sistema de expresión. La retención de muestras de pacientes en condiciones de almacenamiento adecuadas será necesaria para volver a realizar la prueba en los casos en que ocurrieron problemas técnicos con el ensayo original.

9.7.1. Evaluación clínica.

Los ADA pueden afectar la PK, PD, la seguridad y/o la eficacia del producto administrado. El riesgo inmunogénico de un biológico está determinado por la incidencia de ADA en la población tratada y la magnitud del efecto clínico no deseado, e influye en el balance beneficio-riesgo de la terapéutica.

Si se necesitan datos de inmunogenicidad humana, deben generarse de manera comparativa a lo largo del programa clínico. Se prefiere la población de pacientes sensibles (es decir, la población con la mayor probabilidad de generar una respuesta inmunitaria) para investigar la inmunogenicidad. Por ejemplo, si se autoriza una epoetina para el tratamiento de la anemia renal y para pacientes con anemia inducida por quimioterapia, se recomienda la selección de pacientes con anemia renal. Los estudios comparativos de farmacocinética o farmacocinética deben diseñarse para recopilar también datos de inmunogenicidad independientemente de la población que se vaya a incluir (por ejemplo, voluntarios sanos y pacientes). Es posible un diseño cruzado PK/PD para las pruebas de inmunogenicidad, pero si el tiempo de exposición hasta el cambio no proporciona suficientes

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAvisa N° 367/2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

datos de inmunogenicidad, el patrocinador debe asegurarse de que se trate a un número suficiente de pacientes sin cruce, por ejemplo, extendiendo el estudio cruzado con dos brazos de tratamiento paralelos, o proponiendo un estudio de inmunogenicidad separado.

Si se sabe que los ADA afectan la farmacocinética del RP, entonces se podrían realizar evaluaciones de la cinética y la tasa de ADA junto con la evaluación de su impacto en la farmacocinética a través de un análisis de subgrupos preespecificado de sujetos negativos y positivos para ADA.

El período de observación requerido para las pruebas de inmunogenicidad dependerá del tiempo esperado de desarrollo de anticuerpos y debe ser justificado por el fabricante. El muestreo durante las pruebas de inmunogenicidad debe incluir el muestreo inicial (antes del tratamiento) para detectar anticuerpos preexistentes, el muestreo durante el tratamiento y, en algunos casos, después del tratamiento, en particular si los ADA persisten o son indetectables en puntos anteriores (debido a las propiedades inmunosupresoras del producto o técnicas). problemas tales como la interferencia de drogas). El programa de muestreo debe sincronizarse para la evaluación de PK, así como para la evaluación de la seguridad y la eficacia para comprender el impacto de los anticuerpos en el resultado clínico. En general, para la administración crónica, los datos de 6 meses son aceptables para excluir una inmunogenicidad excesiva, pero en algunos casos, un período de evaluación más largo puede ser apropiado antes de la licencia para evaluar la incidencia de anticuerpos y los posibles efectos clínicos.

Además, las diferencias notables en la inmunogenicidad entre el biosimilar y el RP requerirían una mayor investigación de la causa subyacente, y se proporcionarían datos y justificación para respaldar cualquier afirmación de que la diferencia observada no era clínicamente relevante. Se debe realizar un análisis del impacto clínico de los ADA en ambos brazos sobre PK, eficacia y/o seguridad mediante un análisis estratificado de sujetos con ADA negativos y positivos.

Cualquier potencial para la producción de anticuerpos neutralizantes contra factores endógenos críticos (por ejemplo, después de la administración de epoetina) requerirá estudios clínicos en pacientes.

Como es el caso con el RP, el biosimilar también debe someterse a una sólida vigilancia posterior a la comercialización que incluya la evaluación de cualquier evento adverso grave relacionado con la inmunogenicidad.

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAvisa N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

9.8. Autorización de indicaciones.

La decisión de autorizar las indicaciones solicitadas dependerá de la demostración de similitud entre el biosimilar y el RP. La extensión de indicaciones del PR al biosimilar solo es posible si se cumplen los siguientes requisitos:

- la similitud en las características analíticas y las propiedades funcionales ha sido confirmada en ensayos ortogonales sensibles que brindan información sobre el mecanismo de acción clínicamente relevante y/o los receptores involucrados como parte del ejercicio de comparabilidad; y
- esto está respaldado por datos clínicos (estudio farmacocinético y/o PD comparativo; consulte las secciones 9.1 a 9.3 anteriores) más un ensayo clínico comparativo realizado en una población de pacientes que permita una medición sensible de los parámetros clínicos previstos, si es necesario (consulte las secciones 9.4 a 9.6 de arriba).

Por ejemplo, la autorización de todas las indicaciones puede obtenerse sobre la base de datos funcionales altamente comparables, por ejemplo, para biosimilares de mAbs como infliximab y adalimumab si muestran una actividad completamente comparable (incluidos ADCC, CDC, señalización inversa y apoptosis) tanto en términos de unión a TNF soluble y TNF membranoso.

10. Farmacovigilancia.

Después de la aprobación, muchas ANR consideran que un biosimilar tiene su propio ciclo de vida y no existe un requisito formal para restablecer la similitud con el RP cuando se realizan ejercicios de comparabilidad después de cambios en la fabricación. Tanto los fabricantes de RP como los de biosimilares son responsables de garantizar que sus productos permanezcan seguros y eficaces a lo largo de su ciclo de vida evitando cambios significativos en los productos individuales. En este contexto, es importante enfatizar que los datos requeridos solo se pueden obtener si se cuenta con sistemas sólidos de farmacovigilancia que permitan la recopilación de datos específicos del producto.

Al igual que con todos los medicamentos, en la fase posterior a la comercialización es necesario un control más estricto de la seguridad y la eficacia de un biosimilar en todas las indicaciones aprobadas, junto con una evaluación continua de la relación riesgo-beneficio. Cualquier control de seguridad específico o medidas de minimización de riesgos impuestas al RP o clase de producto deben incorporarse al plan de farmacovigilancia para el biosimilar relevante, a menos que se pueda proporcionar una justificación convincente para demostrar que esto no es necesario. Además, se debe fomentar la participación en los registros de enfermedades existentes y es obligatoria si también es obligatoria para el RP. Los informes de seguridad posteriores a la comercialización deben incluir toda la información sobre la seguridad del producto recibida por la titular de la autorización. 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.

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

El fabricante debe presentar un plan de farmacovigilancia que describa una especificación de seguridad, actividades de farmacovigilancia y actividades de minimización de riesgos en el momento de presentar la solicitud de autorización de comercialización o siempre que surja un problema de seguridad posterior a la comercialización. Los principios de la planificación de la farmacovigilancia se pueden encontrar en directrices relevantes como ICH E2E. La especificación de seguridad debe describir los problemas de seguridad importantes identificados o potenciales para el RP y para la clase de sustancia, así como también cualquiera que sea específico del biosimilar. Si quedan dudas sobre el biosimilar, debido, por ejemplo, al uso de un excipiente o dispositivo novedoso, deben incluirse en el plan de farmacovigilancia y seguirse después de la comercialización.

Los fabricantes deben asegurarse de que, en el momento de la autorización de comercialización, dispongan de un sistema de farmacovigilancia adecuado, incluidos 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 comercializa el producto. Una vez que se ha otorgado la autorización de comercialización, es responsabilidad de la ANR monitorear de cerca el cumplimiento de los fabricantes con sus compromisos de comercialización, particularmente con respecto a sus obligaciones de farmacovigilancia como se describe aquí.

Además, como ocurre con todos los productos biológicos, es fundamental un sistema adecuado que asegure la identificación específica del biosimilar (es decir, la trazabilidad). La ANR deberá proporcionar un marco legal para una adecuada vigilancia de farmacovigilancia y garantizar la capacidad de identificar cualquier biológico comercializado en su área de jurisdicción que sea objeto de un informe de reacción adversa. Además de la denominación común internacional (DCI), un informe de reacción adversa para cualquier producto biológico también debe incluir todos los demás indicadores importantes, incluidos el nombre comercial (marca), el nombre del fabricante y el número de lote. El país de origen no es estrictamente obligatorio.

11. Etiquetado e información de prescripción.

El biosimilar debe ser claramente identificable por un nombre comercial único junto con la DCI.

Desde la perspectiva de la OMS, no existe una nomenclatura DCI específica para los biosimilares, es decir, no hay ninguna parte de una DCI que indique que un producto es un biosimilar. A los biosimilares se les asignan DCI utilizando el proceso y las reglas que se usan para todos los productos biológicos. En muchos casos, la DCI de un biosimilar es la misma que la de su PR; por ejemplo, para los biosimilares de G-CSF que han utilizado Neupogen como PR, tanto el biosimilar como el RP tienen la DCI "filgrastim". Proporcionar el número de lote es esencial, ya que es una parte importante de la información de producción y es fundamental para la trazabilidad cuando se encuentran problemas con un producto.

La información de prescripción de un biosimilar debe ser lo más similar posible a la del PR, excepto por aspectos específicos del producto, como el uso de diferentes excipientes y/o presentaciones. Esta similitud es particularmente importante para la posología y para la

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA N° 367 /2024.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES SOBRE EVALUACIÓN DE BIOSIMILARES, BASADO EN EL INFORME TÉCNICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ANNEX 3 WHO GUIDELINES ON EVALUATION OF BIOSIMILARS. 22-Apr-2022. REPLACEMENT OF ANNEX 2 OF WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 977.

Asunción, 26 de diciembre de 2024.

información relacionada con la seguridad, incluidas las contraindicaciones, advertencias y eventos adversos conocidos. Sin embargo, si hay menos indicaciones para el biosimilar que para el PR, se puede omitir el texto relacionado en varias secciones, a menos que se considere importante para informar a los médicos y pacientes sobre ciertos riesgos, por ejemplo, como resultado de un posible uso no indicado en la etiqueta. En tales casos, debe indicarse claramente en la información de prescripción que el biosimilar no está diseñado para usarse en las indicaciones específicas y los motivos.

12. Funciones y responsabilidades de las ANR.

Una de las responsabilidades de una ANR es establecer una supervisión reglamentaria adecuada para la concesión de licencias y la vigilancia posterior a la comercialización de los biosimilares que se desarrollan y/o autorizan para su uso en su área de jurisdicción. La experiencia y los conocimientos de la NRA en la evaluación de productos biológicos es un requisito previo clave para la supervisión reglamentaria adecuada de estos productos. La NRA es responsable de definir claramente un marco regulatorio adecuado para la concesión de licencias de productos biológicos, incluidos los biosimilares.

Dado que el desarrollo de productos biológicos es un área en rápida evolución, es posible que las ANR deban realizar revisiones regulares de sus licencias, la idoneidad de sus regulaciones para brindar supervisión y los procesos y políticas que constituyen el marco regulatorio. Tal proceso de revisión es un componente esencial de una supervisión regulatoria actualizada y que funcione bien de los productos biológicos. Algunos países tienen productos con licencia llamados "biosimilares" que fueron aprobados antes del establecimiento de un marco regulatorio para la aprobación de biosimilares. La OMS recomienda evitar el uso de este término (u otro término equivalente) para productos que no hayan sido evaluados de acuerdo con los principios establecidos en estas Directrices.

Las ANR deben desarrollar un marco regulatorio específico y apropiado para aprobar biosimilares que sea distinto de los procedimientos regulatorios aplicados anteriormente a productos con una versión del mismo ingrediente activo destinada al mismo uso, pero para los cuales la evaluación regulatoria no estaba bien definida. Además, la terminología utilizada para dichos productos no debe confundirse llamándolos "biosimilares".

Las ANR podrían mejorar el acceso a biosimilares de calidad, seguridad y eficacia garantizadas mejorando la eficiencia de su evaluación reglamentaria, por ejemplo, esforzándose por reducir el tiempo necesario para la evaluación sin comprometer la calidad del proceso de revisión. Además, se deben realizar esfuerzos para evitar la duplicación innecesaria de estudios.

La mayoría de los países usan o modifican su legislación existente y las regulaciones aplicables o desarrollan marcos regulatorios completamente nuevos para la autorización de biosimilares. En algunas jurisdicciones, las reglamentaciones para otorgar licencias de versiones posteriores de productos bioterapéuticos están estrechamente vinculadas con las políticas de innovación. Por lo tanto, una ANR puede necesitar coordinarse y comunicarse con otras partes interesadas para garantizar la coherencia.

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.

