

OPINIÓN PÚBLICA EN ANMAT

Nro. Proyecto: [ANMAT-MED-CBE 001-00](#)

DATOS: Entre: 17/01/2025 y 25/01/2025

Título: Disposición: Códigos Bidimensionales en los envases secundarios y primarios de las especialidades medicinales

Renglones	Cambios sugeridos	Comentario
261-262	Biosimilar: Producto biológico que ha demostrado a través de un exhaustivo ejercicio de comparabilidad ser altamente similar en términos de calidad, seguridad y eficacia, y sin diferencias clínicamente significativas, a un producto de referencia previamente autorizado.	
268-270	Ejercicio de comparabilidad: Estudio comparativo directo de un producto biológico con un producto de referencia con el objetivo de establecer la biosimilaridad en términos de calidad, seguridad y eficacia.	
315-316	Agregar: 'Que paulatinamente los productos que hayan sido aprobados antes de la norma con indicaciones que no sean las mismas que el PR aporten evidencia científica de su uso o que se acoplen a la norma (a través de revisión de aprobación)	
320 - 322	Diferencias menores del PR en cuanto a concentración, forma farmacéutica, formulación, excipientes o presentación requieren justificación científica e información adicional. Cualquier diferencia no debe comprometer la seguridad del producto.	
327-331	El PR puede tener más de una indicación terapéutica. Cuando se ha demostrado la comparabilidad de biosimilares en una indicación, la extrapolación de los datos clínicos a otras indicaciones del PR podría ser aceptable, pero debe justificarse científicamente con datos robustos sobre los mecanismos de acción y estudios clínicos relevantes. En caso de que no esté claro si la seguridad y la eficacia confirmadas en una indicación serían pertinentes para otra indicación, se deberán aportar datos robustos adicionales.	Agregar lineamientos más específicos sobre la justificación de extrapolación basada en mecanismos de acción y estudios clínicos relevantes.
345-348	No obstante, una especialidad medicinal autorizada por otra Autoridad Sanitaria de referencia diferente a esta Administración, podrá ser considerada como referente en la medida que pertenezca a los países de alta vigilancia sanitaria determinados en el anexo 1 del decreto 150/92 y se disponga suficiente experiencia y conocimiento respecto de su uso y existencia en el mercado.	
356-359	Se debe identificar y clasificar los atributos de calidad del PR según su impacto en el desempeño clínico del producto. Se deberá implementar una herramienta de clasificación de riesgos robusta que considere el impacto en la seguridad, eficacia, farmacocinética e inmunogenicidad.	La herramienta debería de ser establecida por la ANMAT para evitar diferencias de criterios subjetivos, lo que ocasionaría diferentes criterios según el desarrollador.
375-377	PR), es crucial considerar cuidadosamente los cambios introducidos en cuanto a sustancias relacionadas con el producto, así como las impurezas vinculadas al producto y al proceso, debiéndose informar dichos cambios de modo explícito.	
431	Quitar: .norma	
433- 436	b) Antes de iniciar el ejercicio de comparabilidad, se debe identificar y clasificar los atributos de calidad del PR según su impacto clínico. Para este fin, se debe desarrollar una robusta herramienta de clasificación de riesgos, la cual considere el	ANMAT debiese de establecer una herramienta en concreto.



	impacto del atributo de calidad en la seguridad, eficacia, farmacocinética e inmunogenicidad.	
448- 454	d) Si se detectan diferencias menores entre el producto propuesto y el PR, podrán ser aceptables si se justifican adecuadamente con datos bibliográficos robustos que demuestren que las mismas no afectan los atributos de seguridad y eficacia del producto sometido a evaluación y registro. En caso de presencia de diferencias no justificables, esta Administración determinará la cancelación del proceso de evaluación y registro a través del acto administrativo correspondiente.	Este párrafo como está planeado presenta inconsistencias dado que refiere a diferencias RELEVANTES entre el PRODUCTO propuesto y el PR. Además no debe referir la norma como biosimilar a ningún producto que no haya demostrado que lo es.
539- 541	Los ensayos utilizados para la caracterización deben proporcionar resultados significativos y confiables. Si bien no todos los métodos requieren validación completa durante las etapas iniciales, los métodos analíticos utilizados para decisiones críticas deben ser validados adecuadamente y cumplir con estándares internacionales de calidad.	Como está redactado podría interpretarse como que los métodos no necesitan estar validados en ninguna etapa
551- 552	Los métodos utilizados para medir los atributos de calidad en la liberación del lote deben estar completamente validados conforme a los estándares internacionales, incluyendo la evaluación de precisión, exactitud, especificidad, sensibilidad, reproducibilidad y robustez. Estos métodos deben garantizar la capacidad de detectar desviaciones que puedan comprometer la calidad, seguridad o eficacia del producto.	Tal y como está expresado se menciona de manera general que los métodos deben validarse según "las directrices pertinentes", pero no detalla qué estándares se aplican, ni especifica los parámetros necesarios para la validación.
617- 623	Dado que muchos ensayos biológicos presentan una variabilidad relativamente alta que puede dificultar la detección de diferencias pequeñas pero significativas entre el biosimilar y el PR, se deben desarrollar y utilizar métodos analíticos con alta precisión y sensibilidad. Además, es obligatorio complementar los ensayos biológicos basados en células con métodos ortogonales, como ensayos de unión a dianas, que suelen ser menos variables. Se recomienda incorporar tecnologías avanzadas, como resonancia de plasmón de superficie y bioensayos automatizados, para minimizar la variabilidad y garantizar resultados confiables.	
658- 663	Específicamente, si el proceso de fabricación utilizado para producir el producto propuesto introduce impurezas diferentes o niveles más altos de impurezas que los presentes en el PR, será obligatorio realizar ensayos funcionales adicionales para evaluar el impacto de las diferencias. Además, estas diferencias deben justificarse con datos robustos que incluyan estudios de seguridad e inmunogenicidad, cuando sea necesario. Para obtener información suficiente sobre las sustancias e impurezas relacionadas con el producto, deben realizarse estudios comparativos de estabilidad en condiciones aceleradas y/o de estrés.	El texto de ANMAT menciona que "pueden ser necesarios ensayos funcionales adicionales" para evaluar el impacto de las diferencias en impurezas, lo cual deja abierta la posibilidad de que estos ensayos no se realicen en todos los casos. No se alinea a los estándares internacionales.
673- 676	n) En el caso de no poder demostrarse que el producto sometido a evaluación y registro y el seleccionado como PR sean altamente similares esta Administración determinará la cancelación del proceso de evaluación y registro a través del acto administrativo correspondiente.	Alinear a lo establecido en los renglones 448 a 452. La información de las cancelaciones debería de estar pública en el sitio web de ANMAT



684- 685	Se puede considerar el siguiente enfoque, que debe adaptarse al producto en cuestión caso por caso, según la complejidad de la molécula.	
695- 702	Para evaluar cualquier posible diferencia en la actividad fármaco-toxicológica entre el producto propuesto y el PR, se deben proporcionar datos de una serie de estudios comparativos in vitro. Estos estudios deben priorizarse frente a los ensayos in vivo debido a su mayor especificidad, sensibilidad y menor variabilidad. Deben diseñarse para reflejar los mecanismos de acción conocidos del PR y cualquier otra actividad funcional relevante. Los métodos utilizados deben estar validados o ser científicamente sólidos y proporcionar datos confiables. Estos ensayos, junto con los estudios relacionados con la calidad, constituyen una base fundamental para el ejercicio de comparabilidad.	
751- 753	Aunque cada uno de los factores mencionados anteriormente no justifica por sí solo necesariamente las pruebas in vivo, estas cuestiones serán evaluadas en su conjunto por esta Administración para evaluar la necesidad de realizar pruebas in vivo.	
760	suficientemente a nivel de calidad e in vitro, deberán realizarse estudios in vivo.	
762	En el caso en el que se considere necesaria una evaluación in vivo, el	
771- 772	pertinente, el solicitante podrá optar por realizar estudios en humanos teniendo en cuenta principios para mitigar cualquier riesgo potencial, priorizando la seguridad del paciente.	
800	Se desestima realizar estudios de toxicidad en especies no relevantes (es decir,	
823- 824	No se requieren estudios in vivo sobre farmacología de seguridad, toxicología para la reproducción y carcinogenicidad para las pruebas no clínicas en el desarrollo de biosimilares. Con excepción de los casos debidamente justificados en los que las diferencias detectadas en los atributos críticos de calidad puedan generar dudas sobre la seguridad o eficacia del producto.	
826- 830	No se requieren estudios in vivo sobre la tolerancia local en el desarrollo de biosimilares. Sin embargo, si se introducen excipientes novedosos o con poca o ninguna experiencia previa en la vía de administración clínica prevista, será necesario evaluar la tolerancia local para garantizar la seguridad del producto. En caso de que se realicen otros estudios in vivo, la evaluación de la tolerancia local puede integrarse en el diseño de esos estudios, evitando la necesidad de estudios independientes.	
832- 835	Si los estudios de comparabilidad no clínicos in vitro y de calidad indican diferencias relevantes entre el producto propuesto y el PR (lo que hace improbable que finalmente se establezca la biosimilaridad), esta Administración determinará la cancelación del proceso de evaluación y registro a través del acto administrativo correspondiente. El solicitante podrá considerar en cambio un desarrollo independiente para respaldar una solicitud de autorización de comercialización completa.	Alinear a lo establecido en los renglones 448 a 452.
843- 848	Los estudios clínicos deben estar diseñados para proporcionar evidencia confirmatoria del desempeño clínico semejante del producto propuesto y del PR, utilizando estrategias de prueba que sean lo suficientemente sensibles para detectar cualquier	Alinear a lo establecido en los renglones 448 a 452.



	diferencia clínicamente relevante entre los productos. Si se detectan diferencias relevantes entre el producto propuesto y el PR en cualquier etapa del desarrollo, se deberán evaluar cuidadosamente y justificar las razones con datos sólidos. Si las diferencias no pueden justificarse o comprometen la seguridad o eficacia, esta Administración determinará la cancelación del proceso de evaluación y registro a través del acto administrativo correspondiente. El solicitante podrá considerar en cambio un desarrollo independiente para respaldar una solicitud de autorización de comercialización completa.	
915	El diseño recomendado es un estudio de PK aleatorizado, de dosis única, cruzado de dos	
1001-1003	Los ensayos clínicos de productos propuestos como biosimilares no tienen por objeto demostrar la eficacia per se, ya que se ha establecido con el PR. El objetivo es confirmar que el desempeño clínico del producto propuesto es comparable al del PR en términos de eficacia, seguridad e inmunogenicidad.	
1005-1015	Se requiere estudios clínicos comparativos de eficacia entre el producto propuesto y el producto de referencia (PR) en el desarrollo de biosimilares, para confirmar la biosimilaridad. Estos estudios son esenciales para demostrar que no existen diferencias clínicamente relevantes en términos de eficacia, seguridad e inmunogenicidad. Deben diseñarse como estudios aleatorizados, controlados y con el poder estadístico adecuado, realizados en una población de pacientes que permita medir con sensibilidad los parámetros clínicos deseados, según lo establecido en la guía de la ICH, EMA, FDA y la OMS. Sin embargo, existen situaciones excepcionales en las que un ensayo clínico comparativo de eficacia puede no ser necesario. Esto incluye casos en los que: - Se dispone de un ejercicio de comparabilidad integral, con datos analíticos avanzados, estudios no clínicos, y perfiles farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) que sean altamente predictivos de la eficacia clínica. - El diseño del estudio clínico está limitado por la población objetivo, como en enfermedades poco frecuentes o en poblaciones tratadas donde no es posible contar con una cantidad suficiente de pacientes no tratados. En tales circunstancias, la decisión de omitir un ensayo clínico comparativo de eficacia debe justificarse con evidencia científica sólida, cumpliendo con los principios de sensibilidad y validez estadística establecidos por las guías regulatorias internacionales. Para los biosimilares aprobados bajo estos criterios excepcionales, se debe implementar un sistema de farmacovigilancia intensiva que garantice el monitoreo continuo de su seguridad, eficacia e inmunogenicidad en entornos reales, conforme a los máximos estándares internacionales de los países de alta vigilancia sanitaria (EMA, FDA, OMS)	Tal y como está redactado el texto presta a confusión ya que se enfatizan primero las excepciones en vez de la obligatoriedad de los ensayos clínicos comparativos. Y se omite el seguimiento en casos exceptuados.
1017-1022	La población de estudio debe ser suficientemente representativa, sensible y homogénea de las indicaciones terapéuticas aprobadas del PR y estar diseñada para ser sensible a la detección de posibles	la redacción actual ("una desviación de la indicación terapéutica aprobada") es



	diferencias entre el producto propuesto y el PR. En casos excepcionales, los cambios en la práctica clínica pueden requerir ajustes en el diseño del estudio, por ejemplo, en términos de medicación concomitante utilizada en un tratamiento combinado, línea de terapia o gravedad de la enfermedad. No obstante, estos ajustes deben limitarse estrictamente a las indicaciones terapéuticas aprobadas para el PR y no deben incluir poblaciones fuera del prospecto aprobado.	ambigua dando lugar a interpretaciones incorrectas sobre la posibilidad de incluir indicaciones "fuera de prospecto" (off-label) en comparación con el PR.
1054-1059	Los resultados finales obtenidos de los ensayos clínicos comparativos, junto con los datos analíticos, funcionales y de PK comparativos, determinarán si el producto propuesto y el PR pueden considerarse clínicamente similares. Si se encuentran diferencias clínicamente relevantes, se debe realizar un análisis exhaustivo de causa raíz. Si no se identifica una causa plausible que no esté relacionada con el producto o metodológica, el producto propuesto no será considerado similar al PR. Esta Administración determinará la cancelación del proceso de evaluación y registro a través del acto administrativo correspondiente. El solicitante podrá considerar en cambio un desarrollo independiente para respaldar una solicitud de autorización de comercialización completa.	Alinear a lo establecido en los renglones 448 a 452.
1071-1078	La población del estudio para un ensayo comparativo de seguridad y eficacia debe ser representativa de las indicaciones terapéuticas aprobadas del PR. Esto incluye características consistentes con las poblaciones estudiadas para la autorización del PR, considerando factores como comorbilidades, estados de enfermedad (por ejemplo, inmunocompetentes o inmunodeprimidos) y tratamientos concomitantes que deben estar respaldada por una justificación científica sólida y controlarse adecuadamente mediante análisis estadísticos. Utilizar poblaciones similares es esencial para sustentar la presunción de constancia, un principio crítico para interpretar la equivalencia en una prueba comparativa.	Tal y como está expresado el texto resulta ambiguo. Falta claridad.
1091-1094	En productos con mecanismos de acción bien caracterizados y que los datos de PK/PD sean robustos y predictivos de la eficacia clínica para la indicación, el programa clínico del producto propuesto puede limitarse a estudios confirmatorios de PK/PD. Esta decisión debe estar respaldada por una justificación científica sólida basada en datos analíticos y funcionales robustos. Se debe realizar una evaluación integral de riesgos, con especial atención a la inmunogenicidad y otros posibles riesgos relacionados con el producto, a través de estudios clínicos adicionales y/ o programa de farmacovigilancia post-comercialización.	Falta especificar criterios y Ambigüedad en "datos adicionales de seguridad"
1096-1099	Toda diferencia en el perfil de impurezas entre el producto propuesto y el PR debe ser caracterizado para determinar su relevancia clínica y su impacto potencial en la seguridad y eficacia, especialmente cuando se introducen sistemas de expresión novedosos o tecnologías de fabricación. Dependiendo del perfil de las impurezas, puede ser necesario generar datos adicionales de seguridad, como estudios no clínicos o clínicos específicos. En ausencia de datos adicionales, se debe proporcionar una justificación científica que demuestre por qué dichos datos adicionales no son necesarios.	El texto no es concreto tal y como está.
1126-1129	La inmunogenicidad debe investigarse como parte del paquete de evaluación clínica del producto propuesto en relación con el PR, especialmente en productos con alto potencial inmunogénico,	



	como anticuerpos monoclonales, donde la evaluación en humanos es fundamental. En casos excepcionales, el fabricante puede proporcionar una justificación con evidencia científica sólida basada en análisis comparativos analíticos, funcionales y no clínicos robustos que demuestre que los datos de inmunogenicidad en humanos no son necesarios.	
1137	Quitar: .clínico	
1195-1197	La extrapolación de las indicaciones terapéuticas del PR al producto propuesto son aceptables, siempre que: a) la biosimilaridad haya sido demostrada en al menos una indicación representativa; b) exista un mecanismo de acción común entre las indicaciones; c) los datos de caracterización analítica y funcional del producto propuesto sean robustos y consistentes con los del PR; c) no existan diferencias relevantes en términos de seguridad, eficacia e inmunogenicidad entre las indicaciones; d) se justifique científicamente sólida que no hay diferencias significativas en la seguridad, eficacia e inmunogenicidad entre las indicaciones extrapoladas, basados en datos no clínicos, analíticos y clínicos.	

Elaborado por FADEPOF – LEP
Observaciones realizadas al 24/1/25