

**Comments and suggestions from reviewer**

Title: **Guidelines on evaluation of similar biological products**  
**(WHO/SBP/DRAFT/22 April 2021)**

Reviewer (name, position, full contact details):

<b>Sections/page and line No.</b>	<b>Original Text</b>	<b>Comment</b>	<b>Suggested Amendment</b>	<b>Internal Use Only [blank]</b>
<b>General/Overall comment</b>				
	<p>Durante los últimos años hemos observado el vertiginoso avance y perfeccionamiento de las metodologías analíticas que permiten la caracterización de bioterapéuticos. Es por lo tanto grato ver cómo las guías de evaluación para el ejercicio de la comparabilidad entre bioterapéuticos y biosimilares se actualizan de acuerdo a estos nuevos desarrollos.</p> <p>Los estándares innecesarios que dificultan la aprobación de biosimilares son inaceptables, así que es alentador reconocer los aspectos positivos de la nueva guía de comparabilidad en lo que se refiere a la disminución de barreras a la competencia. Dentro de estos aspectos está la posibilidad de exención de ensayos clínicos confirmatorios comparativos fase 3 y en cambio realización de estudios farmacocinéticos y/o farmacodinámicos, como el estándar clínico esencial de evaluación del medicamento biosimilar, como ya lo establecieron agencias sanitarias nacionales de varias regiones. Confiamos en que este importante hito repercuta en la regulación de los países y sea favorable en la promoción del acceso a bioterapéuticos.</p> <p>Dicho esto, quedan algunos comentarios sobre la nueva guía que vale la pena poner en consideración algunas generalidades:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. La insistencia en que los biosimilares no son genéricos y que son “sólo similares” a los productos de referencia es uno de los elementos que más impacto tiene en la generación de interpretaciones erradas y percepciones negativas de profesionales sanitarios y pacientes.</li> </ol> <p>Uno de los problemas de la guía es que esta se basa en una definición de genérico, que no es armonizada y que difiere ampliamente entre países y que condiciona la sustitución al hecho de considerarse moléculas idénticas y no productos</p>			

Sections/page and line No.	Original Text	Comment	Suggested Amendment	Internal Use Only [blank]
	<p>farmacéuticos con distintas formulaciones:</p> <p><i>A generic medicine contains the same active pharmaceutical ingredient as, and is bioequivalent to, an originator (comparator) medicine. Since generic medicines are identical in the active pharmaceutical substance, dose, strength, route of administration, safety, efficacy and intended use, they can be substituted for the originator product.</i></p> <p>Esta definición presume que las variaciones de los bioterapéuticos (que incluso podrían existir entre lotes del mismo fabricante del producto de referencia) sugiere que no la similaridad analítica, funcional y clínica, aún si es demostrada, limitaría la sustitución o la intercambiabilidad entre bioterapéuticos.</p> <p>Esta definición y las distintas menciones en el texto deberían ser eliminadas (página 8), así como las que se encuentran en la página 10 que insiste en la diferenciación, ignorando las dimensiones económicas y legales de la definición de medicamento genérico, que en realidad son las que determinan la acepción en las regulaciones de los países.</p> <p><i>Por ejemplo</i></p> <p><i>The term “generic” medicine is used to describe chemical, small-molecule medicinal products that are structurally and therapeutically equivalent to an originator product whose patent and/or data protection period has expired. Demonstration of bioequivalence of the generic medicine to a reference product is usually appropriate and sufficient proof of therapeutic equivalence between the two. However, the approach established for generic medicines is not suitable for the development, evaluation and licensing of similar biotherapeutic products since biotherapeutics usually consist of relatively large and complex proteins, are more complicated to manufacture than small molecules and in most cases cannot be reproduced exactly.</i></p> <p><i>O por ejemplo</i></p> <p><i>The regulatory framework for the licensing of generic medicines is well established in most countries. Demonstration of structural sameness and bioequivalence of the generic medicine to the reference product is usually sufficient for therapeutic equivalence between the generic and reference product to be inferred. However, the generic approach is not suitable for the licensing of SBPs since biological products usually consist of relatively large and complex proteins, are more complicated to manufacture than small molecules and in most cases cannot be reproduced exactly.</i></p> <p><i>O por ejemplo</i></p>			

Sections/page and line No.	Original Text	Comment	Suggested Amendment	Internal Use Only [blank]
2.	<p><i>SBPs are not “generic medicines” and many characteristics associated with the authorization process of generics generally do not apply.</i></p> <p>Ninguna de estas menciones corresponde a contenidos armonizados o comunes en las regulaciones de los países, presumen una definición operativa regulatoria que no existe y sí pueden condicionar restricciones a la sustitución, podrían inducir prejuicios y generar percepciones negativas en los procesos de evaluación.</p> <p>Por esta razón se sugiere que toda mención a medicamentos genéricos se elimine de la guía.</p> <p>Esta sugerencia debe a su vez dar lugar a la eliminación del bullet de la línea 16 de la página 10 en el que se establece:</p> <p>If comparability exercises are not performed as outlined in this document, the final 17 product should not be referred to as an SBP.</p> <p>Pues siendo las recomendaciones de la OMS solamente lineamientos, este bullet establece una condición y una exigencia regulatoria que sobrepasa los lineamientos.</p>			
	<p>Evaluación clínica</p> <p>Es valioso notar que los contenidos de la guía propuesta sugieren que el paradigma de comparabilidad que incluye estudios confirmatorios clínicos comparativos se sustituye por el paradigma de la realización de estudios farmacocinéticos confirmatorios (y/o farmacodinámicos dependiendo de cuando sea posible).</p> <p>Se sugiere que al final de la línea 21 de la página 27 se incluya un pequeño párrafo que es posible realizar un ensayo PK independiente con comparación indirecta, es decir, que permita la comparación de los datos independientes PK del biosimilar con el producto de referencia)</p> <p>Así mismo, se sugiere que quede mucho más claro y explícita la aproximación del paradigma de la prueba clínica básica de similaridad basada en un estudio PK y/o PD en el apartado 10.4 31, incluyendo al final de la línea 32, antes del punto, el siguiente texto:</p> <p>A comparative clinical phase 3 trial will not be necessary, if sufficient evidence of biosimilarity can be drawn from other parts of the comparability exercise, especially <b>from the PK/PD studies.</b></p>			

Sections/page and line No.	Original Text	Comment	Suggested Amendment	Internal Use Only [blank]
3.				

3. El fin último en la promoción de la aprobación de biosimilares es permitir que puedan hacerse sustituciones sin que esto implique un riesgo adicional para el paciente. Dado que el ejercicio de comparabilidad garantiza esto, es pertinente que se incluya en el texto de la guía que si se cumplen los estándares de comparabilidad, un biosimilar puede sustituirse y considerarse intercambiable. Esta consideración, viniendo de una recomendación de la OMS, facilita la aceptación de los biosimilares por los médicos y pacientes, a la vez que cumplirían la función de la competencia, el cual es aliviar el impacto positivo sobre el gasto en para los sistemas de salud.

## 1. Introduction

Página 6, líneas 7,8,9

It was intended that such 7 revision of the WHO Guidelines would result in greater flexibility and reduced regulatory 8 burden, while continuing to ensure the quality, safety and efficacy of such products (6).

Se valora el espíritu de facilitar el ejercicio de la comparabilidad y dar pautas más claras a las autoridades regulatorias

Página 7, líneas 4 a 8

It was recognized that a number of important issues associated with the use of SBPs, including 4 but not limited to the following, need to be defined by NRAs:

- intellectual property issues;
- interchangeability and substitution of RBP with SBP; and
- labelling and prescribing information.

Intercambiabilidad y sustitución no se abordan en la guía

**Es necesario que por lo menos se deje planteada la discusión técnica sobre estos temas. Si un producto cumple requisitos para considerarse biosimilar, ¿por qué no puede considerarse apropiado para ser intercambiable o sustituto? Existe evidencia de estudios controlados que soportan la similitud terapéutica entre los biosimilares y los productos de referencia**

Sections/page and line No.	Original Text	Comment	Suggested Amendment	Internal Use Only [blank]
<b>2. Aim</b>				
Page 7, lines 13 y 14	On the basis of 13 proven similarity, the licensing of an SBP will rely, in part, on nonclinical and clinical data 14 generated with an already licensed RBP	Se da a entender que la aprobación de los biosimilares debe siempre incluir estudios clínicos sin importar el tipo de molécula	<b>Para los datos clínicos se podría decir que son necesarios “cuando se requieran”</b>	
<b>3. Scope</b>				
<b>4. Terminology</b>				
Line 25	<b>Comparability exercise.</b> Direct comparison of a biological product with a licensed originator 25 product with the goal of establishing similarity in quality, safety and efficacy.	Comparabilidad también es utilizada por los productos de referencia para evaluar cambios en sus procesos de manufactura.	<b>Ampliar la definición de comparabilidad para incluir las comparaciones hechas a un mismo producto. De esta forma se reconoce que bajo ciertas circunstancias, los estudios clínicos de seguridad y eficacia, inclusive los de farmacocinética, no son indispensables para evaluar la presencias de diferencias significativas y similitud entre productos</b>	
Pagina 8. Lineas 16 a 18	<b>Originator product.</b> A medicine that has been licensed by the national regulatory authorities on the basis of a full registration	Esta definición está contenida en la de producto de referencia por lo que no aporta mucho a la claridad de conceptos. Sin embargo, si	<b>Retirar la definición</b>	

Sections/page and line No.	Original Text	Comment	Suggested Amendment	Internal Use Only [blank]
	dossier; i.e. the approved indication(s) for use were granted on the basis of full quality, efficacy and safety data.	puede ser utilizada para establecer diferencias de calidad inexistentes con los productos similares.		
<b>5. Scientific considerations and concept for licensing SBPs</b>				
Página 9, líneas 2 y 3	Differences in the manufacturing process may result in differences in the biologicals that affect the pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and/or safety of biological products.	Es conveniente, siempre que sea posible hacer el paralelo con el proceso de comparación entre un mismo producto. De esta manera se refuerza que los principios de comparabilidad aplicados a la evaluación de biosimilares, son los mismos utilizados para evaluar la comparabilidad entre distintos lotes del producto de referencia	<b>Agregar al inicio de la frase ...Al igual que los productos de referencia, diferencias en...</b>	
Página 9, línea 14	In addition to quality and non-clinical ( <i>in vitro</i> ) data, clinical data are required for any SBP	Se da a entender que la aprobación de los biosimilares debe siempre incluir estudios clínicos sin importar el tipo de molécula	<b>Para los datos clínicos se podría decir que son necesarios “cuando se requieran”</b>	
Página 9, líneas 27 y 28	A reduction in data requirements is therefore possible only for the nonclinical <i>in vivo</i> and/or clinical parts of the development programme.	Se da a entender que la aprobación de los biosimilares debe siempre incluir estudios clínicos sin importar el tipo de molécula. Esto implica que no podría existir una vía de comparación abreviada así se trate de moléculas menos complejas, bien caracterizadas y conocidas.	<b>La necesidad de los estudios clínicos debe depender del grado de incertidumbre que genera la comparabilidad. Si dos moléculas son fácilmente comparables y existe los ensayos y métodos para hacerlo, no sería necesario realizar pruebas en humanos, especialmente si se tratan de sustancias de uso intravenoso que no tienen</b>	

Sections/page and line No.	Original Text	Comment	Suggested Amendment	Internal Use Only [blank]
			<b>diferencias en los procesos de absorción y disponibilidad</b>	
Página 10, líneas 4 y 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>A clinical bioequivalence trial with PK and PD parameters (if available) and including assessment of immunogenicity in human subjects will always be part of the comparability assessment</li> </ul>	Esto implica que no podría existir una vía de comparación abreviada así se trate de moléculas menos complejas, bien caracterizadas y conocidas.		
<b>6. Key principles for the licensing of SBP</b>				
<b>7. Reference biological products</b>				
<b>8. Quality</b>				
8.2 Manufacturing process. Página 13.	The manufacturing process can considerably affect the structure and impact the potency of the product	Conocer los posibles cambios en la estructura y potencia de una molécula, según su proceso de fabricación, puede hacer más sencillo evaluar la comparabilidad de dos moléculas	<b>Es ideal si la guía pudiera aportar ejemplos de referencia para grupo de productos. Para el caso de los mAbs se mencionan las diferencias enzimáticas y no enzimáticas</b>	
8.3 Analytical considerations. Página 13, líneas 22	Thorough characterization of both the RBP and the SBP should be carried out using state-of- the-art	Conocer la técnicas analíticas recomendadas para evaluación de la comparabilidad para cada tipo de	<b>Aportar un listado de técnicas analíticas de comparabilidad recomendadas para cada tipo de</b>	

Sections/page and line No.	Original Text	Comment	Suggested Amendment	Internal Use Only [blank]
a la 25	chemical, biochemical, biophysical and biological analytical techniques. The methods should be scientifically sound, and demonstrated to be of appropriate sensitivity and specificity to fit their intended use.	moléculas puede hacer más sencillo el proceso de evaluación por las agencias regulatorias	<b>molécula</b>	
8.3.1 <i>Physicochemical properties. Página 14, líneas 29, 34 y 35</i>	The amino acid sequence of an SBP should be confirmed to be the same as that of its RBP...An assessment of the potential clinical impact of the variants needs to be considered.	Conocer las posibles variaciones en la secuencia de amino ácidos puede hacer más sencillo el proceso de evaluación por las agencias regulatorias	<b>Aportar ejemplos de variaciones que tienen un gran impacto clínico en el producto</b>	
8.3.1 <i>Physicochemical properties. Página 14, líneas 36 a la 42</i>	An inherent degree of structural heterogeneity occurs in proteins as a result of the biosynthesis process...	Conocer las diferencias estructurales, y el grado de las mismas, que pueden tener impacto en los efectos clínicos de los biosimilares puede hacer más sencillo el proceso de evaluación por las agencias regulatorias	<b>Aportar ejemplos de diferencias estructurales, con sus respectivos grados, que puedan tener un gran impacto clínico en el producto</b>	
8.3.2 <i>Biological activity. Página 15. Líneas 10 a 13 y 19 a la 22</i>	Thus, the use of relevant biological assay(s) with appropriate precision, accuracy and sensitivity provides an important means of confirming that there is no significant functional difference between the SBP and the RBP. Assay should be provided and expressed in units quantitatively calibrated against an international or national standard or reference reagent, where available and appropriate.	Conocer los métodos de evaluación biológica y determinación de potencia, incluidos los Reference Reagents disponibles, para cada tipo de moléculas puede hacer más sencillo el proceso de evaluación por las agencias regulatorias	<b>Aportar ejemplos de los métodos de evaluación biológica y determinación de potencia, incluidos los Reference Reagents disponibles, para cada tipo de moléculas.</b>	



Sections/page and line No.	Original Text	Comment	Suggested Amendment	Internal Use Only [blank]
	International or national standards and Reference Reagents should therefore be used to determine the potency and to express results in IU or U, where appropriate (see section 8.1).			
8.4.2 <i>Considerations for similarity assessment</i> Página 17. Línea 32.	For this purpose, a risk ranking tool could be developed.		Es ideal que hagan parte de la guía ejemplos del grado de riesgo para los atributos de calidad de grupos de moléculas.	
<b>9. Nonclinical evaluation</b>				
<b>10. Clinical evaluation</b>				
<b>11. Pharmacovigilance</b>				
<b>12. Prescribing information and label</b>				

<b>Sections/page and line No.</b>	<b>Original Text</b>	<b>Comment</b>	<b>Suggested Amendment</b>	<b>Internal Use Only [blank]</b>
<b>13. Roles and responsibilities of national regulatory authorities</b>				
<b>Other sections</b>				