CÓMO FUNCIONA LA EXCLUSIVIDAD REGULATORIA DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS EN ESTADOS UNIDOS

El desarrollo de un producto biológico requiere inversiones significativas en investigación, desarrollo clínico, caracterización, fabricación y preparación regulatoria. Una vez obtenida la autorización de la Food and Drug Administration (FDA), la protección del producto frente a la competencia puede depender de diferentes mecanismos, entre ellos las patentes y la exclusividad regulatoria.

ANDRÉS GOLA,
Regulatory Business Development Director.

Aunque ambos conceptos están estrechamente relacionados con la estrategia de ciclo de vida de un producto, no son equivalentes. Las patentes son derechos de propiedad industrial, mientras que la exclusividad regulatoria deriva de la legislación aplicable y limita durante determinados periodos la capacidad de la FDA para aceptar o hacer efectiva la autorización de ciertas solicitudes de productos competidores.

En el caso de los productos biológicos, esta distinción adquiere especial relevancia por la existencia de una vía específica para biosimilares e intercambiables bajo la sección 351(k) de la Public Health Service Act (PHS Act).

La FDA abordó específicamente esta cuestión en su borrador de guía *Reference Product Exclusivity for Biological Products Filed Under Section 351(a) of the PHS Act. El documento, publicado en 2014 y todavía identificado como Draft Guidance – Not for Implementation*, explica cómo la agencia interpreta la fecha de primera autorización, o date of first licensure, para determinar si un producto biológico de referencia puede beneficiarse de un periodo propio de exclusividad.

Doce años de exclusividad para el producto biológico de referencia

El marco actual tiene su origen en el Biologics Price Competition and Innovation Act de 2009 (BPCI Act), aprobado como parte de la Affordable Care Act en 2010. Esta legislación creó una vía abreviada para productos que demuestren ser biosimilares o intercambiables con un producto biológico de referencia previamente autorizado por la FDA.

La sección 351(k) de la PHS Act establece los requisitos de esta vía, mientras que la sección 351(k)(7) regula la exclusividad del producto de referencia.

El funcionamiento se articula alrededor de dos periodos especialmente importantes.

Una solicitud 351(k) para un biosimilar o producto intercambiable no puede presentarse a la FDA hasta que hayan transcurrido cuatro años desde la fecha de primera autorización del producto biológico de referencia. Por otro lado, la autorización de esa solicitud no puede hacerse efectiva hasta 12 años después de dicha fecha.

Esto crea una protección regulatoria diferente de una patente. Durante los primeros cuatro años existe una limitación a la propia presentación de la solicitud 351(k), mientras que el periodo de 12 años limita cuándo puede hacerse efectiva la autorización del producto biosimilar o intercambiable.

Determinar correctamente la *date of first licensure* resulta, por tanto, fundamental. Esa fecha establece cuándo comienza el periodo de exclusividad y, en consecuencia, cuándo pueden alcanzarse los principales hitos regulatorios para la entrada de un biosimilar.



Esta información puede consultarse en el Purple Book de la FDA, una base de datos pública que identifica los productos biológicos de referencia, los biosimilares y los productos intercambiables autorizados, así como determinadas fechas regulatorias relevantes para evaluar las protecciones aplicables y las oportunidades de entrada al mercado.

Sin embargo, obtener una nueva autorización para un producto biológico no significa necesariamente disponer de otros 12 años de exclusividad.

No todas las nuevas autorizaciones generan una nueva exclusividad

Este es uno de los aspectos más importantes de la guía de la FDA.

La PHS Act excluye expresamente determinadas autorizaciones del concepto de *first licensure*. Entre ellas se encuentran los suplementos del producto biológico de referencia y determinadas solicitudes posteriores presentadas por el mismo fabricante o sponsor, así como por ciertos licenciantes, predecesores u otras entidades relacionadas.

La FDA analiza también la naturaleza de los cambios introducidos en productos previamente autorizados.

Una nueva indicación, una vía de administración diferente, un nuevo régimen de dosificación, una nueva forma farmacéutica, un sistema o dispositivo de administración diferente o una nueva concentración no generan por sí mismos una nueva fecha de primera autorización cuando se dan las circunstancias previstas en la legislación.

La situación puede ser diferente cuando existe una modificación de la estructura del producto biológico.

Precisamente por la complejidad de los productos biológicos, determinar qué constituye una verdadera modificación estructural puede requerir un análisis científico detallado. Para productos proteicos, la FDA señala aspectos como posibles diferencias en la secuencia de aminoácidos, patrones de glicosilación, estructura terciaria, modificaciones postraduccionales y otras características moleculares.

Sin embargo, demostrar que existe una modificación estructural tampoco es necesariamente suficiente.

El cambio debe afectar a la seguridad, pureza o potencia

Cuando existe una modificación de la estructura de un producto previamente autorizado, la FDA debe determinar si

> En el desarrollo de productos biológicos, la estrategia regulatoria no termina cuando se obtiene la BLA.

dicha modificación produce también un cambio en su *safety, purity or potency.*

Esta evaluación se realiza caso por caso y generalmente requiere datos aportados por el sponsor.

La información debería permitir identificar efectos medibles derivados de la modificación y explicar cómo estos producen un cambio en la seguridad, pureza o potencia respecto al producto previamente autorizado. La evidencia puede proceder, entre otras fuentes, de estudios preclínicos o clínicos y de métodos relevantes como bioensayos.

La FDA señala además que esta evidencia puede demostrar un beneficio significativo para la salud pública, como una ventaja terapéutica u otro beneficio sustancial respecto al producto biológico previamente autorizado.

Existe asimismo una situación especialmente interesante cuando el producto modificado actúa sobre una diana molecular diferente. Cuando la FDA determina que existe una modificación estructural y el sponsor demuestra que el producto actúa sobre una diana molecular diferente a la del producto original, la agencia indica en la guía que generalmente presumirá que dicha modificación ha generado un cambio en seguridad, pureza o potencia.

Esta relación entre estructura, función y resultado clínico muestra por qué la determinación de exclusividad en productos biológicos puede ser considerablemente más compleja que una simple revisión de fechas de autorización.

Patentes y exclusividad son protecciones diferentes

A este marco regulatorio se añade la protección mediante patentes.

Una patente es un derecho de propiedad industrial que, en este caso, concede la United States Patent and Trademark Office (USPTO), mientras que la exclusividad regulatoria es una protección administrada en el contexto regulatorio por la FDA.

Esto significa que ambas protecciones pueden coexistir, pero no tienen necesariamente la misma duración ni comienzan o finalizan al mismo tiempo.

Un producto biológico puede estar protegido por diferentes patentes relacionadas con aspectos de la innovación y, simultáneamente, encontrarse dentro de su periodo de exclusividad regulatoria como producto de referencia. La expiración de una determinada patente no implica necesariamente la finalización de la exclusividad regulatoria, del mismo modo que el final de esta exclusividad no supone necesariamente que hayan desaparecido todos los derechos de patente aplicables.

Esta distinción es particularmente relevante en el desarrollo de biosimilares, donde la estrategia de entrada al mercado requiere considerar tanto las limitaciones regulatorias derivadas de la PHS Act como el escenario de propiedad intelectual aplicable al producto de referencia.

La exclusividad como parte de la estrategia de ciclo de vida

Para los sponsors que consideren que un producto puede tener derecho a un nuevo periodo de exclusividad, la agencia recomienda proporcionar información que facilite la determinación de la *date of first licensure.* Esto puede incluir información sobre productos previamente autorizados, relaciones corporativas relevantes, modificaciones estructurales y evidencia que permita demostrar cambios en seguridad, pureza o potencia.

La propia naturaleza de los productos biológicos hace que estas decisiones tengan una dimensión científica, regulatoria y empresarial.

Esta visión resulta especialmente relevante en productos biológicos, donde decisiones adoptadas durante el desarrollo, modificaciones posteriores del producto, acuerdos de licencia o adquisiciones pueden terminar teniendo implicaciones sobre la evaluación de su exclusividad.

Además, la exclusividad de referencia puede coexistir con otras protecciones regulatorias. La guía explica, por ejemplo, que determinadas condiciones pueden añadir seis meses de exclusividad pediátrica a los periodos de cuatro y 12 años. Asimismo, cuando existe exclusividad de medicamento huérfano para una indicación protegida, la FDA contempla la interacción entre sus siete años de protección y los 12 años correspondientes al producto biológico de referencia.

El resultado es un marco en el que la protección de un biológico no depende de una única fecha.

Comprender cuándo comienza la exclusividad, qué modificaciones pueden generar o no una nueva **date of first licensure,** qué relaciones empresariales pueden influir en esa determinación y cómo interactúa todo ello con la protección mediante patentes resulta esencial para diseñar una estrategia de ciclo de vida sólida.

Porque en el desarrollo de productos biológicos, la estrategia regulatoria no termina cuando se obtiene la BLA. Las decisiones tomadas antes y después de la autorización pueden continuar determinando durante años la posición del producto frente a futuros biosimilares y competidores.