
 <p>DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS</p>	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-01-UR_PF.GUI02
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	Versión No. 03
	AUTORIZACIONES	
	GUÍA PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOTECNOLÓGICOS	Página 1 de 15

GUÍA PARA EL REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOTECNOLÓGICOS


 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-01-UR_PF.GUI02
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	AUTORIZACIONES	Versión No. 03
	GUÍA PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOTECNOLÓGICOS	Página 2 de 15

1. OBJETIVO

Determinar las especificaciones técnicas para el registro de medicamentos biológicos, biotecnológicos innovadores y Biosimilares.


2. DEFINICIONES

- **Ejercicio de biosimilitud:** es la comparación en igualdad de condiciones entre un medicamento biotecnológico biosimilar y un medicamento biotecnológico innovador de referencia previamente autorizado, con el objetivo de establecer su similitud en cuanto a calidad, seguridad, eficacia e inmunogenicidad. Los productos deben compararse en el mismo estudio y utilizando los mismos procedimientos.
- **Caracterización:** es la determinación de las propiedades físico-químicas, la actividad biológica, las propiedades inmuno-químicas, la pureza e impureza, entre otros, de un producto biológico o biotecnológico, mediante la utilización de las técnicas analíticas pertinentes.
- **Farmacovigilancia:** La ciencia y las actividades relacionadas con la detección, la evaluación, el conocimiento y la prevención de los efectos adversos u otros problemas relacionados con el medicamento.
- **Inmunogenicidad:** La inmunogenicidad se define como la capacidad de una determinada sustancia, en este caso los medicamentos biológicos, para generar respuestas inmunes, por ejemplo, eventos adversos o problemas en la efectividad del medicamento. La efectividad puede disminuir cuando se generan anticuerpos frente al medicamento biológico que neutralizan su acción o aceleran su eliminación.
- **Medicamento/Producto Biológico:** Son sustancias compuestas por proteínas, ácidos nucleicos, azúcares o una combinación compleja de los anteriores o entidades vivientes tales como células o tejidos o son derivados de éstos, obtenidos a partir de organismos vivos o de sus tejidos. Incluyen a los virus, sueros terapéuticos, toxinas, antitoxinas, vacunas, sangre, componentes o derivados de la sangre, productos alergénicos, hormonas, factores estimulantes de colonias, citoquinas, anticuerpos, heparinas, entre otros. Son productos utilizados para fines de la prevención, del tratamiento, o del diagnóstico in vivo de ciertas enfermedades.
- **Medicamento biotecnológico:** es el producto farmacéutico cuyo principio activo es fabricado a partir de un organismo vivo cuya estructura genética ha sido modificada a través de la tecnología,

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-01-UR_PF.GUI02
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	AUTORIZACIONES	Versión No. 03
	GUÍA PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOTECNOLÓGICOS	Página 3 de 15

mediante técnicas como ADN recombinante, métodos basados en anticuerpos, etc. Estos medicamentos pueden ser proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, vectores para el transporte de material genético, vacunas, etc.

- **Medicamento innovador:** es aquel medicamento que ofrece una nueva molécula con fines terapéuticos y ha sido autorizado por la Autoridad Reguladora Nacional (ARN) sobre la base de un expediente completo de registro; es decir, la indicación o las indicaciones de uso fueron autorizadas sobre la base de datos completos de calidad, eficacia y seguridad e inmunogenicidad.
- **Producto bioterapéutico similar o biosimilar (PBS):** Producto bioterapéutico similar en términos de calidad, seguridad, inmunogenicidad y eficacia a un producto bioterapéutico de referencia (PBR) autorizado previamente, mediante el ejercicio de biosimilitud.
- **Producto bioterapéutico de referencia (PBR):** Un producto bioterapéutico de referencia es el utilizado como comparador en los estudios de biosimilitud en igualdad de condiciones con el producto bioterapéutico similar, a fin de demostrar su similitud en términos de calidad, seguridad, eficacia e inmunogenicidad. Solo un producto innovador que haya sido autorizado sobre la base de un expediente o dossier de registro completo puede ser utilizado como PBR. El término no se refiere a patrones de medición tales como los patrones internacionales, nacionales o farmacopéicos o a estándares de referencia.
- **Modificaciones postraduccionales:** son las modificaciones a las que es sometida una proteína en el interior de la célula productora luego de que esta ha sido sintetizada en el ribosoma; estas modificaciones pueden ser glicosilaciones, fosforilaciones, acilaciones o formación de puentes disulfuro, entre otras.
- **Registro Sanitario:** Es el proceso técnico legal que asegura que el medicamento a comercializar cumple con los requisitos de calidad, eficacia, seguridad e inmunogenicidad, el cual culmina con la obtención de una certificación sanitaria para la comercialización la cual es emitida por la autoridad reguladora competente.

 GOBIERNO DE EL SALVADOR	DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código
		REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	C02-RS-01-UR_PF.GUI02
		AUTORIZACIONES	Versión No. 03
		GUÍA PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOTECNOLÓGICOS	Página 4 de 15

3. SIGLAS

- **DNM:** Dirección Nacional de Medicamentos
- **PBS:** Producto bioterapéutico similar o biosimilar
- **PBR:** Producto bioterapéutico de referencia

4. BASE LEGAL / REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA


- Ley de Medicamentos, artículos 14, 15 y 29.
- Reglamento General de la Ley de Medicamentos, artículos 20 y 21.
- Reglamento obtención registro sanitario de medicamentos biológicos, Republica de Ecuador.
- Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N° 55, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2010, ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasil
- REGULATORY ASSESSMENT OF APPROVED rDNA-DERIVED BIOTHERAPEUTICS, PROPOSED ADDENDUM TO: WHO TRS 987, Annex 4.
- Guidelines on evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPS), Expert Committee on Biological Standardization WHO, Geneva, 19 to 23 October 2009.
- RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos, La Gaceta Diario Oficial no. 59, Costa Rica.

5. DESARROLLO

5.1 CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS/BIOTECNOLÓGICOS

Los Medicamentos Biológicos/Biotecnológicos se clasifican de la siguiente manera:

- a) Medicamentos que contienen principio(s) activo(s) obtenido(s) de fluidos o de tejidos de origen animal.
- b) Medicamentos Biotecnológicos.
 - i. Productos obtenidos por tecnología ADN recombinante.
 - ii. Anticuerpos Monoclonales.
 - iii. Otros Medicamentos Biotecnológicos.
- c) Sueros inmunes.
- d) Hemoderivados.


 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-01-UR_PF.GUI02
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	AUTORIZACIONES	Versión No. 03
	GUÍA PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOTECNOLÓGICOS	Página 5 de 15

- e) Otros medicamentos biológicos que no se encuentren contemplados en lo anteriormente citado.

5.2 REQUISITOS TECNICOS DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS/BIOTECNOLÓGICOS INNOVADORES

Para la solicitud de inscripción de nuevo registro todos los productos deben asegurar calidad, eficacia y seguridad según el Art. 1 de la Ley de Medicamentos y cumplir con los requisitos generales para el registro sanitario de un producto farmacéutico establecidos en el art 20 del Reglamento General de la Ley de Medicamentos.

- **Fórmula Cualitativa completa por unidad de dosis.**
 - Para el principio activo deberá también indicar:
 - Descripción, estructura química, secuencia de aminoácidos, modificaciones postraduccionales, propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas.
 - Descripción de la metodología para la caracterización, incluyendo la elucidación de la estructura química y las impurezas relacionadas con el producto y el proceso y contaminantes.
 - Descripción de los controles del principio activo, incluyendo especificaciones, métodos analíticos y validación de los métodos analíticos,
 - Descripción de los patrones o materiales de referencia.
 - Descripción del sistema cierre-envase.
 - Descripción y resultados del estudio de estabilidad.
 - Descripción de la caracterización, incluyendo la elucidación de la estructura química y las impurezas relacionadas con el producto y el proceso y contaminantes.
 - Descripción de los controles del principio activo, incluyendo especificaciones, análisis de los resultados de lotes utilizados para las especificaciones y justificación de las mismas.
 - Método de Análisis Validado
 - Descripción y certificado de análisis de los estándares o materiales de referencia

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-01-UR_PF.GUI02
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	AUTORIZACIONES	Versión No. 03
	GUÍA PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOTECNOLÓGICOS	Página 6 de 15

- Análisis de los resultados de los lotes utilizados para las especificaciones, caracterización de impurezas y contaminantes y justificación de las mismas. Que garanticen la Uniformidad lote a lote


- **Control de los excipientes (debe presentar esta información para cada uno de los excipientes):**
 - Especificaciones
 - Descripción de los Métodos analíticos o la referencia a métodos descritos en farmacopeas.
 - Validación de Métodos analíticos.
 - Justificación de las especificaciones
 - Para excipientes de origen humano o animal se debe proveer información de agentes adventicios que incluya: su origen, las especificaciones, descripción de las pruebas realizadas e información de seguridad viral.
 - Para nuevos excipientes (utilizados por primera vez en un producto farmacéutico para uso humano o una nueva vía de administración), deben presentar información de fabricación, caracterización y controles y los datos que soporten la seguridad establecidos en los estudios no clínicos y clínicos.

 - **Fabricación**
 - Información de los fabricantes del producto terminado, cuando está involucrado más de un fabricante indicar en qué paso interviene cada uno.
 - Descripción del proceso de fabricación y de los controles durante el proceso.
 - Descripción del control de las etapas críticas y de los productos intermedios.
 - Validación y/o evaluación de los procesos de fabricación.

 - **Etiquetas del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos.**

Para el empaque primario deberá incluir:

 - Descripción del sistema de cierre/envase tipo de envase, y evidencia que demuestre que no hay interacción con el Principio Activo.
 - Para el empaque secundario deberá incluir:

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-01-UR_PF.GUI02
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	AUTORIZACIONES	Versión No. 03
	GUÍA PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOTECNOLÓGICOS	Página 7 de 15


- Descripción del tipo de material de envase y sistema de cierre, con estudios que demuestren que el producto mantiene su potencia, pureza y calidad.
- Etiquetas del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos.
- Para el empaque primario deberá incluir: Descripción del tipo de material de envase y sistema de cierre, con estudios que demuestren que el producto mantiene su potencia, pureza y calidad.

- **Informe concluyente de Estudios Pre-Clínicos:**
 - Farmacocinéticos
 - Farmacodinámicos
 - Estudios de Toxicidad
 - Estudios de Inmunogenicidad
 - Estudios de Interacciones

- **Informe concluyente de Estudios Clínicos**
 - Estudios Fase I
 - Estudios Fase II
 - Estudios Fase III
 - Estudios Fase IV (si hubiere)
 - Estudios de Inmunogenicidad
 - Estudios de Interacciones
 - Plan de manejo de riesgos y plan de Farmacovigilancia post comercialización

5.3 REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES (POR BIOSIMILITUD)


Los productos farmacéuticos de origen biológico cuya composición cuali-cuantitativa, indicación terapéutica y vía de administración propuestas, deben tener antecedentes en otros productos farmacéuticos de origen biológico previamente autorizados y registrados ante la Dirección Nacional de Medicamentos u otra Autoridad Reguladora Estricta o de Referencia Regional.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-01-UR_PF.GUI02
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	AUTORIZACIONES	Versión No. 03
	GUÍA PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOTECNOLÓGICOS	Página 8 de 15

El solicitante deberá presentar los requisitos mencionados anteriormente para el producto innovador (requisitos para la inscripción de productos biológicos innovadores) así como la información fisicoquímica, farmacéutica y biológica, conjuntamente con estudios efectuados de manera comparativa que permitan, por un lado, demostrar biosimilitud en términos de identidad, potencia y perfil de pureza del producto a registrar con el PBR del mismo (ejercicio de comparabilidad biosimilitud) y por otro lado generar la evidencia que permita juzgar la biosimilitud en cuanto a su seguridad, eficacia e inmunogenicidad. En todos los casos, las comparaciones entre el producto que se pretende registrar y el PBR de referencia o comparador, deberán ser realizadas en igualdad de condiciones, utilizándose siempre el mismo PBR.


- **Para establecer la comparabilidad, deberán cumplirse las siguientes condiciones:**

- a. Que medie la existencia de un producto farmacéutico de origen biológico autorizado que pueda ser tomado como referente por el solicitante, en tanto que el mismo haya sido autorizado originalmente en función de la evaluación de un expediente de registro completo y que tenga un tiempo y volumen adecuados de comercialización y uso de forma tal que la demostración de similar comportamiento permita proveer información aceptable relacionada con su calidad, seguridad y eficacia;
- b. Que el producto cuya autorización se solicita pueda ser bien caracterizado mediante el uso de una batería establecida de métodos analíticos adecuados.
- c. Que, a través de su caracterización y análisis, y por lo tanto de los resultados obtenidos en esas evaluaciones, el producto farmacéutico de origen biológico cuya autorización de comercialización se solicita, pueda ser juzgado como biosimilar en términos de calidad, al PBR.
- d. El ejercicio de biosimilaridad aludido en el punto anterior, deberá estar diseñado de forma tal que permita demostrar que el producto biosimilar que se pretende registrar tiene atributos de calidad altamente similares al producto de referencia. En ese sentido deberán utilizarse ensayos fisicoquímicos y biológicos adecuados que permitan la caracterización detallada del producto. Sólo aquellos productos farmacéuticos de origen biológico que contengan proteínas bien caracterizadas podrán ser sometidas al

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-01-UR_PF.GUI02
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	AUTORIZACIONES	Versión No. 03
	GUÍA PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOTECNOLÓGICOS	Página 9 de 15

proceso de registro y autorización de comercialización a través del ejercicio de biosimilitud, previsto en la presente guía.

- e. Las indicaciones de uso del producto cuya autorización se solicita deberán ser las mismas para las cuales fue aprobado el producto utilizado como referencia, lo cual deberá sustentarse con la presentación de estudios de efectividad respectivos. Para una indicación diferente se deberá presentar datos científicos que la sustenten.
Si el principio activo utilizado como referencia para las caracterizaciones obtenida por aislamiento del producto utilizado como referente ya formulado, deberá presentarse estudios adicionales que permitan demostrar que el principio activo no ha sufrido modificaciones durante el proceso de aislamiento. Para ello deberá utilizarse una batería de ensayos de vanguardia para determinar la estructura, la función, la pureza y la heterogeneidad de activo obtenido.
- f. Deben presentarse estudios clínicos y no clínicos comparativos con el medicamento biológico de referencia para cada una de las indicaciones que solicita debiendo presentar:
 1. Estudios farmacocinéticos,
 2. Estudios farmacodinámicos,
 3. Estudios de eficacia clínica
 4. Estudios de seguridad (inmunogenicidad)
- g. La presente guía no aplica a productos que utilicen procesos de manufactura claramente diferentes respecto del PBR. El producto biosimilar cuya autorización se solicita debe de utilizar la misma línea celular productora que el PBR para evitar mayor grado de heterogeneidad, sobre todo a nivel de modificaciones postraduccionales.
- h. Los estudios preclínicos (in vitro e in vivo) deben ser de naturaleza comparativa y diseñados para detectar diferencias significativas entre el biosimilar y el PBR.
- i. Para el caso de productos catalogados como biosimilares todo monitoreo específico de seguridad impuesto al producto de referencia deberá de ser considerado en el Plan de manejo de Riesgos del producto biosimilar.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-01-UR_PF.GUI02
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	AUTORIZACIONES	Versión No. 03
	GUÍA PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOTECNOLÓGICOS	Página 10 de 15

- **Criterios para la selección del producto biológico de referencia**


- I. El producto seleccionado como producto biológico de referencia debe encontrarse registrado ante la Dirección Nacional de Medicamentos u otra Autoridad Reguladora Estricta o Autoridad de Referencia Regional de las que exista evidencia de comercialización efectiva y suficiente caracterización de su perfil riesgo-beneficio.
- II. La forma farmacéutica, concentración, vía de administración del producto farmacéutico de origen biológico cuya autorización se solicita, deben ser las mismas que la del producto utilizado como referencia.
- III. Solo podrá ser tomado como referencia un producto autorizado sobre la base de la evaluación de un expediente de registro completo incluyendo requerimientos de calidad, preclínicos y clínicos.

- **Caracterización**

La caracterización del producto a registrar deberá realizarse con aplicación de técnicas apropiadas para la determinación de las propiedades físico-químicas, actividad biológica, inmunoquímicas e impurezas siguiendo los estándares internacionales recomendados en las guías de ICH, EMA y OMS. Estos criterios deberán ser considerados como elementos claves al momento de planificar el ejercicio de comparabilidad teniendo en cuenta la complejidad de la entidad molecular involucrada en tal sentido y deben establecer que dependiendo de las propiedades fisicoquímicas de la molécula (por ejemplo, la estructura primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria, proteínas con o sin modificaciones post-traduccionales, así como también el grado de glicosilación y modificaciones N/C terminal, entre otros) podrá ser requerido ampliar la batería de ensayos.

El ejercicio de comparabilidad será acompañado de estudios pre-clínicos y clínicos cuya extensión dependerá de los resultados obtenidos durante dicho ejercicio. Los requerimientos para la realización de estudios pre-clínicos y clínicos, su profundidad y amplitud estarán determinados por:

- a. La naturaleza de la sustancia activa y su complejidad estructural (relación estructura/función).

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-01-UR_PF.GUI02
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	AUTORIZACIONES	Versión No. 03
	GUÍA PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOTECNOLÓGICOS	Página 11 de 15

- b. Información sobre el comportamiento "in vivo" del principio activo y/o producto.
- c. Las impurezas (perfiles de impurezas comparados).
- d. Información sobre el comportamiento post-comercialización de productos similares, entendiéndose que la experiencia clínica acumulada con el Principio Activo y/o productos similares resulta importante.
- e. La relación entre efectos adversos conocidos y las características moleculares.

Para el caso particular de anticuerpos monoclonales, además de la información ya citada, se deberá:


Presentar información detallada sobre:

- **Materiales de partida (líneas celulares)**
 - Caracterización de la línea celular parental, hibridomas, y paralelos anticuerpos monoclonales producidos por vía de ADN recombinante, caracterización de la línea celular hospedera.
 - Descripción del proceso de immortalización utilizado en la generación de la línea celular, si procede.
 - Identificación y caracterización del inmunógeno.
 - Caracterización bioquímica.
 - Descripción del esquema de inmunización.

- **Producción**

Información sobre proceso de producción, así como controles de calidad asociados, que aseguren pureza, actividad y seguridad del producto lote a lote. Deben incluir el control de agentes adventicios como virus y micoplasmas, así como contaminante de ADN y endotoxinas.

- **Principio Activo**
 - Caracterización de la molécula, que incluya datos de la reactividad cruzada con tejidos humanos.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-01-UR_P.F.GUI02
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	AUTORIZACIONES	Versión No. 03
	GUÍA PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOTECNOLÓGICOS	Página 12 de 15

- Para inmunoconjugados se debe brindar la descripción completa de los reactivos y procedimientos usados para la construcción del inmunoconjugado, información sobre la inmunorreactividad, pureza y potencia. Debe brindarse información sobre los aspectos específicos del AcM acoplado al inmunoconjugado.

La realización de ensayos pre-clínicos y clínicos en una extensión acorde a la naturaleza del producto e indicación terapéutica, así como las evidencias de similitud halladas durante el ejercicio de comparabilidad en las fases de caracterización de las propiedades físico-químicas, actividad biológica, inmunoquímica e impurezas. En función de la información aportada, se determinará si se requiere información adicional de naturaleza pre-clínica y/o clínica resultante de las pruebas practicadas con el medicamento objeto de evaluación.

Los medicamentos biotecnológicos innovadores y no innovadores que al momento de la puesta en vigencia de la presente Guía tengan un registro sanitario emitido por la Dirección Nacional de Medicamentos, deberán al momento de la renovación cumplir con todos los requisitos establecidos en la normativa vigente.

6. CONTACTO

-
- **Dirección:** Blv. Merliot y Av. Jayaque, Edif. DNM, Urb. Jardines del Volcán, Santa Tecla, La Libertad, El Salvador, América Central.
 - **Teléfono:** 2522-5000
 - **Correo:** notificaciones.medicamentos@medicamentos.gob.sv