

DIRECTIVA SANITARIA QUE REGULA LA PRESENTACION Y CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS REQUERIDOS EN LA INSCRIPCION Y REINSCRIPCION DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS SIMILARES

I. FINALIDAD

Contribuir a asegurar la calidad, eficacia y seguridad de los productos biológicos similares que circulan en el territorio nacional.

II. OBJETIVO

- 2.1. Establecer las normas que regulen la presentación de los documentos requeridos en la inscripción y reinscripción de los productos biológicos similares.
- 2.2. Establecer la información que deben contener los documentos requeridos en la inscripción y reinscripción de los productos biológicos similares.

III. AMBITO DE APLICACIÓN

La presente Directiva es de aplicación por los titulares de registro sanitario que en los procedimientos administrativos seguidos ante la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) como Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) solicitan la inscripción o reinscripción en el registro sanitario de productos biológicos similares.

Están excluidos del alcance de la presente Directiva Sanitaria, las vacunas, los productos derivados del plasma y sus análogos recombinantes.

IV. BASE LEGAL

- 4.1 Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.
- 4.2 Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud.
- 4.3 Decreto Supremo N° 016-2011-SA, que aprueba el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, y sus modificatorias.

V. DISPOSICIONES GENERALES

5.1 DEFINICIONES OPERATIVAS

Para efectos de la presente Directiva Sanitaria, se adoptan las siguientes definiciones:

1. **Ejercicio de comparabilidad:** Comparación en igualdad de condiciones entre un producto biológico similar y un producto biológico de referencia que cuenta con registro sanitario en el Perú o está autorizado y se comercializa en países de alta vigilancia sanitaria, con el objeto de establecer su similitud en cuanto a calidad, seguridad y

eficacia. Los productos deben compararse en el mismo estudio y utilizando los mismos procedimientos.

2. **Inmunogenicidad:** La capacidad de una sustancia para desencadenar una respuesta o reacción inmunitaria (por ejemplo: desarrollo de anticuerpos específicos, respuesta de los linfocitos T, reacciones de tipo alérgica o anafiláctica).
 3. **Intermedios:** Para productos biológicos, es un material producido durante el proceso de manufactura que no es el Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) o el producto terminado pero para quien manufactura es crítico para una producción exitosa del IFA o producto terminado. Generalmente, un intermedio será cuantificable y sus especificaciones serán establecidas para determinar el completo éxito de la etapa de manufactura antes de continuar el proceso de fabricación. Esta incluye material que puede someterse a otra modificación molecular o ser realizada durante un período prolongado de tiempo antes del procesamiento adicional.
 4. **Impurezas:** Cualquier componente presente en el IFA o producto terminado que no sea el producto deseado, una sustancia relacionada con el producto o el excipiente incluyendo componentes amortiguadores. Puede estar relacionado con el proceso de manufactura o con el producto.
 5. **Producto biológico de referencia (PBR):** Es el utilizado como comparador en los estudios de comparabilidad en igualdad de condiciones con el producto biológico similar, a fin de demostrar su similaridad en términos de calidad, seguridad y eficacia. El término no se refiere a patrones de medición tales como los patrones internacionales, nacionales o farmacopeicos o estándares de referencia.
 6. **Producto biológico similar (PBS):** Es un producto biológico, que en términos de calidad, seguridad y eficacia es similar a un producto biológico de referencia (PBR) que haya sido registrado en el Perú o autorizado y se comercialice en países de alta vigilancia sanitaria.
 7. **Reproceso:** Es someter a la totalidad o parte de un lote de un producto en proceso, proceso intermedio o producto a granel de un único lote a una etapa previa en el proceso de manufactura validado debido al incumplimiento de especificaciones predeterminadas. Se han previsto procedimientos de reprocesamiento ya que ocasionalmente son necesarias para los productos biológicos y, en tales casos, son validados y aprobados previamente como parte de la autorización de comercialización.
- 5.2 El contenido de la documentación requerida para solicitar registro sanitario de productos biológicos similares debe presentarse según lo indicado en la presente Directiva Sanitaria, y cuando corresponda, deberá ceñirse a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF), de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), de la Dirección General de Productos de Salud y Alimentos de Canadá (Health Canada), o de la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (US FDA), documentación que deberá tener la estructura del Documento Técnico Común (CTD) establecida por la ICH.
- 5.3 La emisión de los documentos de control de calidad del IFA, producto terminado y excipientes referidos a la justificación de especificaciones, análisis de lote, caracterización de impurezas, excipientes de origen animal o humano y nuevos excipientes; así como de los documentos de estándares, materiales de referencia, caracterización del IFA y desarrollo farmacéutico del producto terminado, deben ser presentados en un documento

oficial del fabricante, laboratorio que encarga la fabricación u otro laboratorio de control de calidad certificado por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) o por las autoridades competentes de los países de alta vigilancia sanitaria o de los países con los cuales exista reconocimiento mutuo en Buenas Prácticas de Manufactura o Buenas Prácticas de Laboratorio suscrito por el profesional responsable. En el caso de los documentos de descripción del proceso de manufactura del IFA, producto terminado y sus validaciones, estas deben ser presentadas en un documento oficial del fabricante suscrito por el profesional responsable.

- 5.4 Para los productos biológicos similares registrados y comercializados en países de alta vigilancia sanitaria y aprobados por la EMA, US FDA, y Health Canada, se podrá solicitar su registro sanitario por la vía de la similaridad a la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM), presentando toda la documentación que sustente la calidad, seguridad y eficacia con los que fueron autorizados, para su respectiva evaluación por la ANM.
- 5.5 Para productos biológicos similares que contengan solventes (diluyentes de reconstitución) o dispositivos médicos, se debe considerar:
- a) Producto biológico similar y solvente o dispositivo médico importado que sea elaborado por el mismo fabricante y que esté avalado por el Certificado de Producto Farmacéutico o Certificado de Libre Comercialización, se debe presentar, para el caso del solvente o dispositivo médico, sus especificaciones técnicas.
 - b) Solventes o dispositivos médicos elaborados por un fabricante diferente al producto biológico similar importado, deben ser consignados en el Certificado de Producto Farmacéutico o Certificado de Libre Comercialización, o indicar en la solicitud, con carácter de declaración jurada, el número del registro sanitario otorgado en el Perú, nombre y país del fabricante y declararlo como parte de la presentación del producto. Para el caso del solvente o dispositivo médico se debe presentar especificaciones técnicas.
 - c) Para productos biológicos similares de fabricación nacional que estén acompañados de un solvente o dispositivo médico registrado en el Perú, se debe indicar en la solicitud, con carácter de declaración jurada, el número de registro sanitario otorgado en el Perú del solvente o dispositivo médico.

En el caso que el interesado declare el número del registro sanitario del solvente o dispositivo médico, debe presentar una autorización expresa del titular del registro sanitario o Certificado de registro sanitario.

En el rotulado del envase mediate del producto biológico similar que esté acompañado de un solvente o dispositivo médico debe figurar la fecha de vencimiento del producto que tiene periodo de expiración más próximo a vencer.

VI. DISPOSICIONES ESPECÍFICAS

- 6.1. **Para solicitar la inscripción y reinscripción en el registro sanitario de productos biológicos similares**, se debe tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- 6.1.1. Los productos biológicos que pueden optar por la vía de la similaridad son aquellos cuyos IFAs están bien definidos y bien caracterizados, tales como las proteínas terapéuticas derivadas de ADN recombinante.
- 6.1.2. El desarrollo de un producto biológico similar (PBS) comprende un enfoque escalonado que debe comenzar con la caracterización y la evaluación de los atributos de calidad del producto, seguida de estudios pre-clínicos y clínicos. La caracterización completa y la comparación a nivel de calidad constituyen la base para la posible reducción de datos en el desarrollo pre-clínico y clínico. Si se observan diferencias entre el PBS y el producto biológico de referencia (PBR) en cualquier fase, las razones subyacentes de esas diferencias deben ser investigadas. Las diferencias observadas deben ser siempre explicadas y justificadas y pueden requerir la aportación de datos adicionales (por ejemplo, datos relativos a la seguridad).
- 6.1.3. La cantidad de datos pre-clínicos y clínicos considerados necesarios dependerá del producto o la clase de productos, del grado de caracterización posible asumido mediante el empleo de métodos analíticos apropiados, de las diferencias observadas o potenciales entre el PBS y el PBR, y de la experiencia clínica con esa clase de productos. Es importante emplear un enfoque de caso por caso para cada clase de producto.
- 6.1.4. El expediente de calidad debe ser completo, adicionalmente se debe presentar el ejercicio de comparabilidad entre el PBS y el PBR en cuanto a la calidad. La reducción de los requerimientos de datos sólo es posible para los aspectos pre-clínicos y/o clínicos.
- 6.1.5. Los estudios deben ser de tipo comparativo y emplear estrategias (métodos) que sean suficientemente sensibles para detectar las potenciales diferencias entre el PBS y el PBR.
- 6.1.6. El producto biológico de referencia (PBR) debe cumplir con la totalidad de las siguientes características:
- a) El fabricante debe demostrar que el PBR elegido es adecuado para sustentar la solicitud del registro y debe haber sido comercializado durante un tiempo apropiado.
 - b) El PBR debe estar registrado en el Perú, o autorizado y se comercialice en países de alta vigilancia sanitaria, con datos completos de calidad, eficacia y seguridad. Se podrá aceptar el PBR autorizado y comercializado en países de alta vigilancia sanitaria, siempre que la información disponible permita establecer la comparabilidad desde el punto de vista de calidad, seguridad y eficacia.
 - c) Un PBS no puede ser usado como un PBR.
 - d) Se debe emplear el mismo PBR en todo el proceso de desarrollo del PBS (es decir, en la comparación de calidad y en los estudios pre-clínicos y clínicos).
 - e) Se debe demostrar la similaridad entre el IFA del PBS y del PBR.
 - f) La forma farmacéutica, concentración y vía de administración del PBS debe ser la misma que la del PBR.
 - g) El fabricante de un PBS debe presentar la justificación de la selección del PBR y suficiente información, de modo que pueda establecerse la comparabilidad desde el punto de vista de calidad, seguridad y eficacia.

- 6.1.7. Una vez registrado un PBS éste debe ser considerado como producto independiente. Ante un cambio en el PBS, las comparaciones con el PBR no son necesarias.
- 6.1.8. Los aspectos específicos a considerar para la comparabilidad de la calidad del producto biológico similar son los siguientes:
- a) El desarrollo de un PBS debe incluir la caracterización cuidadosa de varios lotes representativos del PBR y el posterior diseño de un proceso de fabricación que reproduzca un producto muy similar al PBR en todos los atributos de calidad clínicamente relevantes; es decir, en todos los atributos del producto que puedan repercutir en el desempeño clínico.
 - b) Un PBS es obtenido a partir de un banco de células maestro distinto e independiente utilizando procesos de fabricación y control independientes. Estos deben ser seleccionados y diseñados de manera que satisfagan los criterios necesarios de comparabilidad.
 - c) Tanto para el IFA como para el producto terminado, siempre se requiere un expediente completo de calidad que cumpla con las normas requeridas por la ANM.
 - d) Con objeto de establecer la similaridad, el fabricante debe llevar a cabo una caracterización completa fisicoquímica y biológica del PBS mediante comparaciones en igualdad de condiciones con el PBR. Se deben evaluar todos los aspectos de la calidad y la heterogeneidad del producto.
 - e) Es probable que puedan encontrarse algunas diferencias, tales como diferencias debidas a impurezas o excipientes. Estas diferencias deben ser evaluadas en cuanto a su posible potencial impacto en la seguridad y la eficacia clínica del PBS y aportar la justificación correspondiente con el objeto de que tales diferencias puedan ser consideradas.
 - f) Algunas diferencias entre el PBS y PBR podrían ser consideradas aceptables, no requiriéndose evaluaciones adicionales pre-clínicas o clínicas.
 - g) Las diferencias en los atributos de calidad que puedan repercutir en la actividad clínica influirán en la valoración de la conveniencia de que el producto se denomine "PBS".
 - h) Para caracterizar el IFA del PBR es necesario purificarlo a partir de un producto formulado de referencia, por lo que deberá realizarse estudios que demuestren que la heterogeneidad del producto y los atributos relevantes del IFA no se ven afectados por el proceso de aislamiento.
 - i) Los procedimientos empleados para aislar y comparar el PBS con el PBR debe estar justificado y demostrar con datos que es apropiado para la finalidad propuesta.

La ANM debe evaluar la información de calidad del PBR basado en la información que posea sobre los datos completos de calidad del PBR y/o en la literatura científica disponible.

La documentación específica de estudios pre-clínicos y clínicos que se debe presentar dependerá de aspectos relacionados al tipo de producto, así como a las indicaciones propuestas, teniendo en cuenta las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), de la Dirección General de Productos de Salud y Alimentos de Canadá (Health Canada), o de la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (US FDA).

El PBR usado para los estudios pre-clínicos y clínicos debe ser el mismo que el usado para los estudios de calidad. Los cambios de calidad introducidos durante la fase de desarrollo clínico o al final del programa de desarrollo clínico pueden requerir datos adicionales farmacocinéticos y/o farmacodinámicos y/o datos clínicos.

- 6.1.9. Los datos de calidad que se indican en los numerales 6.2.2 al 6.2.5, 6.2.8 y 6.2.9 de la presente Directiva Sanitaria, deben ir acompañados de un resumen que incluya información de todos los aspectos de calidad enfatizando los parámetros críticos, con un análisis de temas que integren la información de los datos de calidad y la documentación presentada de datos pre-clínicos y clínicos requeridos, haciendo referencia cruzada a otras partes de la información.
- 6.1.10. El ejercicio clínico de comparabilidad constituye un procedimiento gradual que se debe iniciar con los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, seguidos de los ensayos clínicos fundamentales de ser el caso. Si en cualquier fase se detectan diferencias importantes entre el PBS y el PBR, se deben analizar y justificar las razones.
- 6.1.11. La inmunogenicidad de un PBS se debe investigar en seres humanos ya que los datos obtenidos en animales generalmente no son predictivos de una respuesta inmunitaria en las personas.
- 6.1.12. Si se ha demostrado que el PBS y el PBR son similares en cuanto a eficacia y seguridad para una indicación clínica particular, podrá ser suficiente la extrapolación de estos datos a otras indicaciones del PBR (no estudiadas en estudios clínicos independientes del PBS) si se cumplen todas las condiciones siguientes:
- a) Se ha utilizado un modelo de análisis clínico sensible;
 - b) El mecanismo de acción clínicamente pertinente o el receptor o los receptores involucrados son los mismos;
 - c) La seguridad e inmunogenicidad del PBS;y,
 - d) Si el estudio de eficacia ha demostrado un diseño de no inferioridad y ha demostrado que el PBS posee características de seguridad y eficacia aceptables en comparación con el PBR.

6.2 Para los fines de inscripción y reinscripción en el registro sanitario de productos biológicos similares, el solicitante debe presentar lo siguiente:

6.2.1 **Solicitud, con el carácter de declaración jurada**, conforme a lo establecido en el artículo 105° del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, aprobado por Decreto Supremo N° 016-2011-SA.

6.2.2 **Documentación de control de calidad del Ingrediente Farmacéutico Activo - IFA, Producto Terminado y Excipientes**, la que debe contener la siguiente información:

6.2.2.1 Para Ingrediente Farmacéutico Activo - IFA:

- a) Especificaciones técnicas utilizadas del (los) Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo – IFA.
- b) Justificación de especificaciones técnicas.
- c) Técnicas analíticas.
- d) Validación de técnicas analíticas.
- e) Análisis de lote: Incluir los protocolos resumidos de producción y control de tres (3) lotes industriales consecutivos del IFA como mínimo y un

análisis de los resultados que demuestre la consistencia de producción. El contenido de los protocolos resumidos de producción y control de lote debe ser acorde con lo detallado en los modelos de la OMS, ICH, EMA, Health Canada, o US FDA.

6.2.2.2 Para producto terminado:

- a) Especificaciones técnicas del producto terminado: Las especificaciones de un PBS deben determinarse de acuerdo a lo descrito en las recomendaciones y las monografías establecidas en farmacopeas de referencia oficial cuando corresponda. Las monografías farmacopéicas proporcionan un conjunto mínimo de requisitos para un producto particular y puede requerirse ensayos adicionales.
Se debe proporcionar y justificar la referencia de las técnicas analíticas empleadas y los criterios de aceptación para cada ensayo del PBS. Las especificaciones de un PBS no serán las mismas que las del PBR. Las especificaciones deben captar y controlar los atributos importantes de calidad del PBR de los que se tenga conocimiento; la determinación de las especificaciones se debe basar en la experiencia del fabricante en relación con el PBS y los resultados experimentales obtenidos mediante los ensayos y la comparación entre el PBS y el PBR. Para determinar las especificaciones se deben emplear lotes suficientes de PBS (mínimo 3 lotes industriales). El fabricante debe demostrar, siempre que sea posible, que los límites fijados para una determinada especificación no son significativamente mayores que el margen de variabilidad del PBR durante su período de vida útil, a menos que lo justifique.
- b) Justificación de especificaciones técnicas.
- c) Técnicas analíticas: Las técnicas empleadas deben separar y analizar diferentes variantes del producto con base en las diferentes propiedades químicas, físicas y biológicas subyacentes de las moléculas.
Los métodos usados para medir los atributos de calidad para la liberación de los lotes deben validarse de conformidad con las recomendaciones pertinentes, según corresponda.
- d) Validación de técnicas analíticas.
- e) Análisis de lote: Remitir los protocolos resumidos de producción y control de tres (3) lotes industriales consecutivos del producto terminado como mínimo y un análisis de los resultados que demuestre la consistencia de producción. El contenido de los protocolos resumidos de producción y control de lote debe ser acorde con lo detallado en los modelos de la OMS, ICH, EMA, Heath Canada, o US FDA.
- f) Caracterización de impurezas del producto terminado.

6.2.2.3 Para excipientes:

- a) Especificaciones técnicas de los excipientes.
- b) Justificación de especificaciones técnicas, cuando las especificaciones técnicas no se encuentren en Farmacopeas de referencia.
- c) Técnicas analíticas.
- d) Validación de técnicas analíticas, cuando se trate de técnicas analíticas propias.
- e) Excipientes de origen animal o humano, cuando corresponda.
- f) Nuevos excipientes, cuando corresponda.

6.2.3 Documentación que contenga los estándares y materiales de referencia del Ingrediente Farmacéutico Activo-IFA y producto terminado, la que debe contener la siguiente información:

6.2.3.1. Para el Ingrediente Farmacéutico Activo-IFA: Identificar y describir los estándares, materiales de referencia y sus certificados analíticos.

6.2.3.2. Para el producto terminado: Identificar y describir los estándares y materiales de referencia utilizados y sus certificados analíticos.

6.2.4 Descripción del proceso de manufactura del Ingrediente Farmacéutico Activo-IFA y producto terminado y su validación:

El fabricante del PBS debe recopilar toda la información disponible del PBR en cuanto al tipo de célula hospedera, la formulación y el sistema de cierre de los envases empleado para su comercialización. El fabricante del PBS debe determinar el potencial impacto de la modificación de cualquiera de estos elementos en la calidad, la seguridad y la eficacia del producto.

La justificación para la aceptación de estas diferencias se debe basar en datos experimentales científicos y clínicos consolidados, ya sea que correspondan al PBS o al PBR.

El tipo de células huésped para la fabricación del PBS sólo se debe cambiar si el fabricante puede demostrar convincentemente que la estructura de la molécula no se verá afectada o que el perfil clínico del producto no cambiará.

Debe proporcionarse una descripción y conjunto de datos completos que describa el proceso de fabricación, comenzando con el desarrollo de los vectores de la expresión y los bancos de células, el cultivo celular / fermentación, la recolección (cosechas), las reacciones de purificación y modificación, el proceso de llenado del granel o del producto final y el almacenamiento.

Debe contener la siguiente información:

6.2.4.1 Para el Ingrediente Farmacéutico Activo-IFA:

a) Descripción del proceso de manufactura:

a.1) Fabricante(s): Indicar nombre o razón social, dirección, país y responsabilidad(es) del (los) fabricante(s) en el proceso de manufactura del IFA.

a.2) Denominación Común Internacional (DCI) o en su defecto, el nombre con el que figura en la farmacopea, formulario o suplemento de referencia.

a.3) Secuencia esquemática de aminoácidos que indique los sitios de glicosilación u otras modificaciones post- traduccionales y la masa molecular relativa, según corresponda.

a.4) Descripción del proceso de manufactura y controles en proceso, considerando lo siguiente:

i) Descripción del sistema de identificación de lotes en cada etapa del proceso.

- ii) Diagrama de flujo del proceso de manufactura.
- iii) Descripción de cada etapa del proceso de manufactura, incluyendo:
 - Descripción del proceso de inactivación y/o remoción viral.
 - Descripción del proceso de purificación.
 - Descripción del proceso de conjugación y/o modificación, cuando aplique.
 - Descripción de las etapas realizadas para lograr la estabilización.
 - Reproceso.
 - Descripción del procedimiento para el envasado.

Si el sistema de producción no está basado en líneas celulares o sistemas de expresión conocidas (bacterias, levaduras), se debe presentar información de acuerdo a cada caso.

- a.5) Control de materiales (materias primas, materiales de partida, solventes, reactivos, catalizadores, entre otros).
- a.6) Control de etapas críticas e intermedios.
- a.7) Desarrollo del proceso de manufactura.

b) Validación del proceso de manufactura.

6.2.4.2 Para producto terminado:

a) Descripción del proceso de manufactura:

- a.1) Fabricante(s): Nombre, dirección y responsabilidades de cada fabricante involucrado incluyendo laboratorios contratados, tanto para el proceso de manufactura como de control.
- a.2) Fórmula cualitativa y cuantitativa del lote industrial.
- a.3) Descripción del proceso de manufactura y controles en proceso:
 - i) Descripción del sistema de identificación de lotes en las etapas de formulación, llenado, liofilización (si aplica) y acondicionamiento.
 - ii) Diagrama de flujo del proceso de manufactura.
 - iii) Descripción de cada etapa del proceso de manufactura.
 - iv) Control de etapas críticas e intermedios.

b) Validación del proceso de manufactura.

6.2.5 Estudios de estabilidad del ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) y producto terminado, según lo establecido en la Directiva Sanitaria correspondiente o guías internacionales indicadas en el numeral 5.2 de la presente Directiva Sanitaria.

Se debe proporcionar estudios de estabilidad acelerados en igualdad de condiciones que comparen el PBS con el PBR mostrando un perfil de degradación comparable, que

incluya datos primarios representativos que muestren los perfiles de degradación del producto. El periodo de vida útil del PBS puede ser el mismo que el del PBR, o ser distinto.

6.2.6 **Certificado de producto farmacéutico o certificado de libre comercialización emitido por la Autoridad competente del país de origen o del exportador, considerando de modo preferente el modelo de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para productos importados.**

6.2.7 **Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) del fabricante nacional o extranjero emitido por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Se aceptan solamente los certificados de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) de los países de alta vigilancia sanitaria y los países con los cuales exista reconocimiento mutuo.**

6.2.8 **Sistema envase-cierre, el que debe contener la siguiente información:**

6.2.8.1 Para el Ingrediente Farmacéutico Activo-IFA: Descripción completa del envase y sistema de cierre del contenedor en que será envasado el IFA hasta su utilización en la elaboración del producto terminado. Debe incluir la identificación de todos los materiales que constituyen el sistema envase cierre, así como de sus especificaciones. Cuando proceda, incluir el análisis del tipo de materiales seleccionados con respecto a la protección del IFA contra la humedad y la luz.

6.2.8.2 Para el producto terminado: Descripción de los componentes del sistema envase-cierre que en conjunto contienen y protegen a la forma farmacéutica, asimismo presentar las especificaciones técnicas del envase mediate e inmediato según lo establecido en la Directiva Sanitaria correspondiente.

6.2.9 **Caracterización del Ingrediente Farmacéutico Activo-IFA y desarrollo farmacéutico del producto terminado, el que debe considerar la siguiente información:**

6.2.9.1 Caracterización del Ingrediente Farmacéutico Activo-IFA:

- a) Determinación de la estructura y otras características.
- b) Impurezas.

Se requiere de la realización de estudios de caracterización en igualdad de condiciones para comparar el PBS y el PBR. Las estructuras primarias del PBS y el PBR deben ser idénticas.

Se deben proporcionar datos primarios representativos para todas las técnicas analíticas complejas, además de los datos tabulados que resuman el conjunto completo de datos y muestren los resultados de todos los análisis de liberación y caracterización llevados a cabo con el PBS y el PBR.

En el ejercicio de comparabilidad, se deben tener en cuenta los siguientes criterios:

1. Propiedades fisicoquímicas

2. Actividad biológica
3. Propiedades inmunoquímicas
4. Impurezas

6.2.9.2 Desarrollo farmacéutico del producto terminado:

- a) Componentes del producto terminado:
 - a.1) IFA(s)
 - a.2) Excipientes
- b) Producto terminado
 - b.1) Desarrollo de la formulación
 - b.2) Sobredosificación en la formulación
 - b.3) Propiedades físico-químicas y biológicas
- c) Desarrollo del proceso de manufactura
- d) Sistema envase-cierre
- e) Atributos microbiológicos
- f) Compatibilidad

6.2.10 **Proyecto de ficha técnica e inserto**, conforme a lo establecido en el artículo 110° del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, aprobado por Decreto Supremo N° 016-2011-SA.

6.2.11 **Proyectos de los rotulados en idioma español del envase mediano e inmediato**, los que deben adecuarse a lo dispuesto en el artículo 109° del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, y consignar la información solicitada en la farmacopea de referencia cuando corresponda.

6.2.12 **Estudios pre-clínicos:** in vitro e in vivo, los cuales se basaran en las Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares(PBS) de las RedPARF/OMS, ICH, US FDA, EMA o Health Canada.

6.2.13 **Estudios Clínicos:** farmacocinéticos, farmacodinámicos, farmacocinéticos/farmacodinámicos confirmatorios, eficacia, seguridad e inmunogenicidad y la extrapolación de los datos de eficacia y seguridad a otras indicaciones clínicas, lo cuales se basaran en las Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares(PBS) de las RedPARF/OMS, ICH, US FDA, EMA o Health Canada.

6.2.14 **Plan de Gestión de Riesgos**, el que debe contener como mínimo la siguiente información:

- a) Resumen de las especificaciones de seguridad: Problemas de seguridad identificados, problemas de seguridad potenciales e información relevante no disponible (poblaciones en riesgo y situaciones que no han sido adecuadamente estudiadas), en relación con el PBR.
- b) Plan de farmacovigilancia: Actividades de farmacovigilancia de rutina que incluya notificación espontánea de reacciones adversas y elaboración de los informes periódicos de seguridad (IPS), y en caso de posibles riesgos importantes detectados deben ser sometidos a una vigilancia suplementaria.

- c) Actividades de minimización de riesgos necesarias para cada problema de seguridad identificado: Las actividades deben ser de rutina y adicionales. Cada una de las actividades debe tener un objetivo, justificación, acción(es) propuesta(s), periodo de próxima revisión de la acción, y evaluación de la efectividad de las actividades de minimización de riesgos.
- d) Descripción de los problemas relacionados con la inmunogenicidad y estrategias para minimizar los riesgos, dependiendo de los riesgos identificados durante el desarrollo del producto.
- e) Datos (nombre, dirección, teléfono, correo electrónico) de la persona de contacto para este Plan de Gestión de Riesgos.
- f) Cualquier actividad de vigilancia específica en materia de seguridad exigida para el PBR o de acuerdo al tipo de producto, se debe incorporar al Plan de Farmacovigilancia del PBS, a menos que se pueda justificar convincentemente que no es necesario.

6.2.15 **Certificado de Negatividad de Encefalopatía espongiforme bovina y otros** que considere la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, en el caso de productos biológicos derivados de ganado bovino, ovino y caprino.

VII. RESPONSABILIDADES

- 7.1. El Ministerio de Salud como Autoridad Nacional de Salud (ANS) a través de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) como Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM), es responsable de la difusión y verificación de la aplicación de la presente Directiva Sanitaria.
- 7.2. Los titulares de registro sanitario son responsables de la aplicación de la presente Directiva Sanitaria.

VIII. DISPOSICIONES COMPLEMENTARIAS TRANSITORIAS

- 8.1. Los productos biológicos que cuenten con registro sanitario vigente a la fecha de entrada en vigencia de la presente Directiva Sanitaria y que opten por la vía de la similitud, debe actualizar su documentación en el registro sanitario en un plazo no mayor de cuatro (4) años, contados desde la entrada en vigencia de la presente Directiva Sanitaria, presentando los requisitos de calidad, y los estudios pre-clínicos y clínicos necesarios que sustenten eficacia y seguridad en concordancia con lo dispuesto en los numerales 6.1.2 y 6.1.3 de la presente Directiva Sanitaria. Si en éste plazo el titular del registro sanitario no presenta la documentación correspondiente, se procederá a cancelar el registro sanitario otorgado. Asimismo, deben presentar un Plan de Gestión de Riesgo (PGR) en un plazo no mayor de seis (6) meses contados desde la entrada en vigencia de la presente Directiva. Si en éste plazo el titular no presentara el PGR correspondiente, se suspenderá el registro sanitario por un periodo de 30 días calendario, transcurrido el periodo señalado se cancelará dicho registro.

- 8.2. Para el caso de las solicitudes de reinscripción presentadas posterior a la entrada en vigencia de la presente Directiva Sanitaria, los titulares del registro sanitario tendrán un plazo de hasta cuatro (4) años contados a partir de la fecha de entrada en vigencia de la presente Directiva Sanitaria, para presentar los requisitos señalados en el artículo 107° del Reglamento aprobado por Decreto Supremo N° 016-2011-SA.
- 8.3. Sin perjuicio de lo anteriormente señalado, las solicitudes de inscripción o reinscripción presentadas hasta el 31 de julio del 2014 que se encuentren en proceso de evaluación en el momento de entrada en vigencia de la presente Directiva Sanitaria, se continuarán tramitando por la normativa vigente al que se encontraba sujeto al momento de presentar la solicitud. En el caso que obtengan un registro sanitario o su reinscripción y opten por la vía de similaridad, debe actualizar su documentación en cumplimiento del artículo 107° del D.S. N° 016-2011-SA en un plazo no mayor de cuatro (4) años, contados desde la vigencia de la presente directiva. Si en éste plazo el titular no presenta la documentación correspondiente, se cancelará el registro sanitario otorgado. Asimismo, deben presentar un PGR en un plazo no mayor de seis (6) meses, contados desde el otorgamiento del registro sanitario y para el caso de reinscripción se contara los seis (6) meses a partir de la entrada en vigencia de la presente Directiva Sanitaria. Si dentro de estos plazos el titular no presentara el PGR correspondiente, se suspenderá el registro sanitario por un periodo de treinta (30) días calendario, transcurrido el periodo señalado se cancelará dicho registro.
- 8.4. La evaluación de la inmunogenicidad de aquellos productos biológicos que cuenten con registro sanitario vigente y que opten por la vía de la similaridad a partir de la fecha de entrada en vigencia de la presente Directiva Sanitaria, la ANM analizará caso por caso.