

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

I. FINALIDAD

Contribuir a asegurar la calidad, eficacia y seguridad de los productos biotecnológicos 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 biotecnológicos.
- 2.2 Establecer la información que deben contener los documentos requeridos en la inscripción y reinscripción de los productos biotecnológicos.

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.

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 modificatorias.

V. DISPOSICIONES GENERALES

5.1 DEFINICIONES OPERATIVAS

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

1. **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).
2. **Intermedios:** Para productos biológicos, es un material producido durante el proceso de manufactura que no es el 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 periodo prolongado de tiempo antes del procesamiento adicional.
3. **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.

4. **Productos biotecnológicos:** Aquellos productos que son obtenidos por:
 - a) Técnica del ADN recombinante.
 - b) Técnica de anticuerpos monoclonales
 - c) Otros métodos, de acuerdo al avance de la ciencia.

5. **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 biotecnológicos 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 Ingrediente Farmacéutico Activo (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 productos biotecnológicos que contengan solventes (diluyentes de reconstitución) o dispositivos médicos, se debe considerar:
 - a) Producto biotecnológico 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 biotecnológico 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 biotecnológicos 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 mediato del producto biotecnológico 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 biotecnológicos, se debe tener en cuenta las siguientes consideraciones

- 6.1.1 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 preclínicos y clínicos, haciendo referencia cruzada a otras partes de la información.
- 6.1.2 La documentación específica de estudios pre-clínicos y clínicos que se debe presentar dependerá de aspectos relacionados al tipo de producto, 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).

6.2 Para los fines de inscripción o reinscripción en el registro sanitario de productos biotecnológicos, 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 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.
- b) Justificación de especificaciones técnicas.

- c) Técnicas analíticas.
- 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, Health Canada, o US FDA.
- f) Caracterización de impurezas del producto terminado.

6.1.2.3 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:

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.

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 mediato 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: propiedades fisicoquímicas, actividad biológica, propiedades inmunoquímicas, entre otros.
- b) Impurezas

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.

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 mediato 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 preclínicos: Los estudios in vitro e in vivo deben ser presentados de acuerdo a la estructura del Documento Técnico Común (CTD, por su siglas en inglés). Éstos estudios

seguirán las recomendaciones de las guías ICH, US FDA, OMS, Health Canada o EMA de acuerdo al tipo de producto biotecnológico.

6.2.13 Estudios Clínicos: Los estudios clínicos fase 1, 2 y 3 deben ser presentados de acuerdo a la estructura del Documento Técnico Común (CTD, por su siglas en inglés). Estos estudios seguirán las recomendaciones de las guías ICH, US FDA, OMS, Health Canada o EMA de acuerdo al tipo de producto biotecnológico.

6.2.14 Plan de Gestión de Riesgos (PGR), 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).
- 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.

6.1.15 Certificado de Negatividad de Encefalopatía espongiiforme 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. Todos los productos biotecnológicos que a la fecha de entrada en vigencia de la presente Directiva Sanitaria cuenten con registro sanitario vigente, deben actualizar su documentación en el registro sanitario en cumplimiento del artículo 104° del Reglamento aprobado por Decreto Supremo N° 016-2011-SA en un plazo no mayor de dos (2) años, contados desde la vigencia de la presente Directiva Sanitaria. Si en éste plazo el titular no presenta la documentación correspondiente, se cancelará el registro sanitario

otorgado. Asimismo, deben presentar un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) en un plazo no mayor de seis (6) meses contados desde la entrada en vigencia de ésta Directiva Sanitaria. Si en éste plazo 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.

8.2. 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 dos (2) años contados a partir de la entrada en vigencia de la presente Directiva Sanitaria, para presentar los requisitos señalados en el artículo 104° 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 2014 que se encuentren en proceso de evaluación, 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, debe actualizar su documentación en cumplimiento del artículo 104° del Reglamento aprobado por Decreto Supremo N° 016-2011-SA en un plazo no mayor de dos (2) años, contados desde la vigencia de la presente Directiva Sanitaria. Si en éste plazo el titular no presenta la documentación correspondiente, se cancelará el registro sanitario otorgado. Asimismo, el titular debe 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.