

**MANUAL PARA EL REGISTRO SANITARIO  
DE MEDICAMENTOS  
BIOTECNOLÓGICOS Y BIOSIMILARES  
· Bolivia ·  
PROPUESTA: CÁMARA NACIONAL DE  
COMERCIO CNC - BOLIVIA**

## **MANUAL PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS Y BIOSIMILARES**

**1. Objetivo:** El presente Manual tiene el objetivo de establecer los requisitos y el procedimiento para la Evaluación Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biotecnológicos y biosimilares para la obtención del registro sanitario.

**2. Aplicación:** Las disposiciones contenidas en el presente manual aplican a:

Las personas naturales o jurídicas que desarrollen actividades de fabricación, importación y comercialización de medicamentos biotecnológicos y biosimilares.

**3. Definiciones:** Para la aplicación del presente manual se tendrán en cuenta las siguientes definiciones:

**a. Medicamento biotecnológico.** Se consideran aquellos productos de origen biológico de tipo proteico obtenidos por procesos biotecnológicos (ingeniería genética), u obtenidos por medio de técnicas de combinación de ácidos nucleicos del ADN recombinante, tecnología de hibridomas o líneas celulares continuas transformadas, expresadas en tejidos animales o en formas de vida microbiana, incluyendo a los anticuerpos monoclonales, enzimas, hormonas, citoquinas. En su mayoría estos productos son empleados en terapias de enfermedades crónicas.

**b. Medicamento biológico de Referencia.** Es aquel utilizado como comparador en los estudios de comparabilidad en igualdad de condiciones con el medicamento biotecnológico similar, a fin de demostrar su similaridad en términos de calidad, seguridad y eficacia. Solo un medicamento innovador que haya sido autorizado sobre la base de un expediente o dossier de registro completo, puede ser utilizado como medicamento biotecnológico de referencia.

**c. Medicamento Innovador.** Es aquel que ha sido autorizado por la

Autoridad Sanitaria sobre la base de un expediente completo de registro; es decir la indicación o las indicaciones de uso fueron autorizadas sobre la base de los datos completos de calidad, eficacia y seguridad.

- d. Medicamento biosimilar.-** Medicamento biotecnológico que ha demostrado mediante el ejercicio de comparabilidad que es similar en términos de calidad, eficacia y seguridad al medicamento biotecnológico de referencia.
- e. Estudio clínico**  
Investigación realizada en seres humanos destinada a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y farmacodinámicos de un producto en investigación, y identificar reacciones adversas y estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto en investigación, con el fin de garantizar su seguridad y eficacia. Los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos.
- f. Estudio preclínico.** Estudio para evaluar la actividad y los efectos del medicamento en animales.
- g. Evaluación Farmacológica.** Es el procedimiento mediante el cual la autoridad sanitaria evalúa la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento.
- h. Autoridades de alta vigilancia sanitaria.** Miembros de la Organización para la Cooperación y desarrollo económicos
- i. Sala Especializada.** Comisión de expertos en medicamentos biológicos

## **EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS Y BIOSIMILARES**

Para efectos de la evaluación farmacológica de los medicamentos biotecnológicos y biosimilares, la información requerida dará cuenta de los

siguientes atributos del medicamento objeto de solicitud:

**1. Eficacia:**

- Indicaciones, contraindicaciones, interacciones, precauciones y advertencias
- Farmacocinética
- Farmacodinamia
- Dosificación
- Relación beneficio-riesgo

**2. Seguridad:**

- Efectos adversos
- Inmunogenicidad
- Condiciones de comercialización
- Restricciones especiales
- Relación beneficio-riesgo

Para efectos de la Evaluación Farmacológica, la Sala Especializada deberá considerar la información de calidad comúnmente asociada a aspectos farmacéuticos, para estudiar los atributos de seguridad y eficacia.

La aprobación de indicaciones deberá estar siempre soportada en evidencia sobre seguridad y eficacia. Esta evidencia puede corresponder tanto al medicamento objeto de evaluación, como al conjunto de medicamentos que contengan un ingrediente farmacéutico activo altamente similar.

**Rutas de presentación de información para la evaluación farmacológica.**

Para demostrar ante la Sala Especializada que el medicamento objeto de evaluación es de calidad, seguro y eficaz, el solicitante podrá optar por una de las siguientes rutas:

1. Ruta del expediente completo.
2. Ruta de la comparabilidad.
3. Ruta abreviada de comparabilidad.

El estándar de calidad, seguridad y eficacia para la evaluación farmacológica de medicamentos biotecnológicos no dependerá de la ruta de presentación de la información. La Sala Especializada deberá realizar la evaluación farmacológica con el mismo rigor, independientemente de la ruta.

**Requisitos de Información común a las tres rutas.** Independientemente de la ruta, el solicitante deberá presentar la siguiente información imprescindible, referida al medicamento objeto de la solicitud:

- Descripción detallada del proceso y lugar de producción
- Pruebas de identidad biológica
- Evaluación de la potencia
- Propiedades fisicoquímicas
- Evaluación de la actividad biológica
- Evaluación de la pureza
- Pruebas de inmunogenicidad
- Plan de gestión de riesgo

Los estándares de referencia, las especificaciones técnicas y métodos analíticos para producir esta información, en especial la correspondiente a las propiedades fisicoquímicas, serán los contenidos en la última edición vigente de las farmacopeas reconocidas por Ley 1737.

Los estándares de referencia y las especificaciones de los medicamentos biotecnológicos cuyas monografías no se encuentren en esas farmacopeas o los aspectos que no estén descritos en la respectiva monografía, serán los aportados por el solicitante y establecidos mediante técnicas validadas.

**1. Requisitos de información para la ruta del expediente completo.** Además de la información descrita anteriormente, el solicitante deberá presentar estudios preclínicos (in-vivo y/o in-vitro) y ensayos clínicos con el medicamento biotecnológico objeto de la evaluación, dando cuenta de los atributos mencionados en la evaluación farmacológica.

**2. Requisitos de información para la ruta de la comparabilidad.** Además de los requisitos de información común, el solicitante deberá presentar los resultados de un ejercicio de comparabilidad entre el medicamento biotecnológico objeto de la evaluación y el medicamento biotecnológico de referencia, dando cuenta de los atributos mencionados en la evaluación farmacológica.

Dicho ejercicio se refiere a un proceso escalonado y secuencial de comparación de los atributos de calidad, seguridad y eficacia entre el medicamento biotecnológico objeto de evaluación y un medicamento de referencia para demostrar que el medicamento objeto de evaluación es altamente similar al medicamento de referencia. La secuencialidad no se refiere a fases del trámite del registro sanitario sino a las etapas propias del ejercicio de comparabilidad, es decir, desde la caracterización del ingrediente farmacéutico activo, hasta las fases pre-clínica y clínica.

Las diferencias encontradas deberán ser explicadas y justificadas por el solicitante y la Sala Especializada evaluará su relevancia clínica.

Si en el ejercicio de comparabilidad el solicitante utiliza un medicamento de referencia aprobado por una Agencia Reguladora distinta a AGEMED, la Sala Especializada lo aceptará siempre y cuando provenga de alguna de las Agencias regulatorias de países de alta vigilancia sanitaria.

La Sala Especializada, de manera justificada, podrá rechazar el uso de un medicamento de referencia aprobado por una de las autoridades mencionadas cuando el proceso de evaluación particular del medicamento de referencia no dé cuenta o deje dudas sobre los atributos de que trata la evaluación farmacológica.

Mientras la Agencia Estatal de Medicamentos y Tecnologías en Salud elabore la guía para la elaboración de productos bioterapéuticos similares, para evaluar el ejercicio de comparabilidad, la Sala Especializada utilizará el Documento Técnico "Recomendaciones para

la evaluación de productos bioterapéuticos similares" adoptado por el Comité de Expertos en Estandarización Biológica de la OMS, en su versión más actualizada, siempre y cuando no sea contrario a lo establecido en el presente manual y a la regulación farmacéutica vigente.

- 3. Requisitos de información para la ruta abreviada de comparabilidad.** Un solicitante puede optar por la ruta abreviada de presentación de información si el ingrediente farmacéutico activo del medicamento objeto de la solicitud está suficientemente caracterizado, tiene un perfil de seguridad y eficacia definido y este altamente documentado, cuenta con considerable experiencia clínica y dispone de información de farmacovigilancia robusta. La evidencia global sobre estos aspectos debe provenir de Agencias Regulatorias de países de Alta vigilancia sanitaria, en caso de no existir información sobre el medicamento objeto de evaluación, podrá hacer referencia únicamente a la información sobre el conjunto de medicamentos que contengan un ingrediente farmacéutico activo altamente similar.

Un ingrediente farmacéutico activo se considera suficientemente caracterizado si la información aportada permite conocer con detalle su identidad y actividad biológica, sus propiedades físicoquímicas y su pureza.

El solicitante deberá aportar la información resultante de las pruebas realizadas con el medicamento objeto de evaluación, establecidas en los requisitos de información común a las tres rutas del presente manual, establecerá los criterios para diseñar las pruebas clínicas propias de inmunogenicidad en función de la caracterización y complejidad del ingrediente farmacéutico activo.

En lo que a caracterización respecta, utilizando métodos analíticos de última generación, el solicitante deberá demostrar que el medicamento objeto de evaluación es altamente similar al medicamento de referencia utilizado, así existan diferencias menores en los componentes sin actividad farmacológica.

Completada la información, el solicitante deberá demostrar que no hay diferencias clínicas significativas de seguridad, pureza y potencia respecto del conjunto de medicamentos que contienen un ingrediente farmacéutico activo altamente similar.

El solicitante deberá aportar la información pre-clínica y clínica pública disponible en la que desea apoyarse para demostrar la seguridad y la eficacia del medicamento objeto de evaluación. Dicha información se refiere al conjunto de medicamentos que contienen un ingrediente farmacéutico activo altamente similar.

La Sala Especializada en función de la información aportada, determinará si se requiere información adicional de naturaleza pre-clínica y/o clínica resultante de las pruebas practicadas con el medicamento objeto de evaluación.

**CRITERIOS PARA LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA.** Para la Evaluación Farmacológica de la información aportada por el solicitante, la Sala Especializada, en todas las rutas, deberá tener en cuenta al menos los siguientes criterios:

1. **Evidencia global:** Hace referencia al perfil de eficacia y seguridad, a los ensayos clínicos y a la información de farmacovigilancia disponible en los países en los que se comercializa y al tiempo de comercialización, tanto del medicamento objeto de evaluación, como del conjunto de medicamentos que contengan un ingrediente farmacéutico activo altamente similar.

La información descrita en el inciso anterior debe provenir de Agencias Regulatorias de países de alta vigilancia sanitaria

La evidencia global también hace referencia a la información utilizada en el proceso de evaluación de la seguridad y eficacia realizada por dichos países y autoridades sanitarias, si está disponible.



2. **Complejidad de la molécula:** Asociada al número y secuencia de aminoácidos, a su estructura espacial y a su nivel de caracterización.

La Sala Especializada, a través de sus conceptos, desarrollará y dotará de contenido los criterios de evidencia global y complejidad de la molécula y todos aquellos usados en el proceso de evaluación farmacológica, con el fin de facilitar su aplicación objetiva y reproducible. Así mismo, desarrollará los criterios para la evaluación por tipo de producto, considerando documentos internacionales estandarizados. Todo lo anterior con el propósito de que los solicitantes y la comunidad científica puedan prever los potenciales resultados de la evaluación.

## **REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS Y BIOSIMILARES**

El solicitante deberá remitir a la AGEMED la documentación establecida en el manual para registro sanitario aprobada con Resolución Ministerial 909 del 07 de diciembre de 2005, adicionando o sustituyendo la información que se señala a continuación, en relación con algunos de los puntos de dicho manual. Las adiciones están orientadas a que el solicitante documente la calidad de las materias primas, excipientes productos intermedios e insumos del proceso productivo, incluidas las especificaciones adicionales para el producto terminado:

### **ADICIONES**

#### **1. INFORMACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO (INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO BIOLÓGICO)**

- Descripción del proceso de fabricación.
- Descripción de las etapas de obtención, purificación y caracterización
- Estabilidad de al menos un lote
- Descripción de la actividad biológica

#### **2. PATRONES DE REFERENCIA UTILIZADOS PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE LOS INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS.** Deberá incluir cuando sea

el caso, certificados analíticos emitidos por el fabricante del medicamento biológico o del proveedor del mismo.

### **3. CERTIFICADO DE CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTO INTERMEDIO.**

Debe adjuntar Certificado de control de calidad de los intermediarios de biosíntesis del ingrediente farmacéutico activo emitidos por el fabricante o el proveedor del medicamento biológico.

### **4. EVALUACION FARMACOLOGICA DE LA SALA ESPECIALIAZADA.**

- 5. ESTUCHE, ETIQUETA E INSERTO.** Además de cumplir con lo descrito en el manual de registro sanitario, para el caso de los medicamentos biosimilares, estos deberán declarar en el estuche que el medicamento es biosimilar

### **EXCLUSIONES**



- 1. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTO TERMINADO:** Se presentará estudios de estabilidad del producto terminado al menos de un lote.
- 2. CERTIFICADO DE ANALISIS DE CONTROL DE CALIDAD DE CONCAMYT**
- 3. MUESTRA PARA REGISTRO**
- 4. ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA**

## **ASPECTOS PROCEDIMENTALES PARA LAS EVALUACIONES FARMACOLÓGICA Y FARMACÉUTICA Y DEL REGISTRO SANITARIO**

**Procedimiento para la evaluación farmacológica de los medicamentos biotecnológicos o biosimilares.** La Sala Especializada evaluará la

información presentada por el solicitante, establecida en los requisitos de información comunes a las tres rutas, y según el caso la prevista en una de las rutas de evaluación elegida.

Deberá considerarse que esta evaluación por su carácter y especificidad requiere de un periodo de análisis no mayor a 6 meses.

En caso de considerar que la información aportada es insuficiente para demostrar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento objeto de evaluación, requerirá de manera justificada y por una sola vez, información adicional a la aportada por el solicitante. El solicitante deberá subsanar la observación en el plazo que determine la Sala. El vencimiento del plazo se entenderá como desistimiento de la solicitud. Una vez recibida la información complementaria la Sala Especializada emitirá concepto sobre la evaluación farmacológica.

Esta solicitud de información adicional, en cualquier caso, deberá basarse en el principio de necesidad/razonabilidad, en especial de la experimentación con humanos y salvaguardar los principios éticos de la investigación clínica. Si la Sala Especializada estima que la información aportada sobre aspectos clínicos o el desenlace medido en las pruebas clínicas no son relevantes o apropiados, requerirá información clínica adicional y, cuando sea necesario, pruebas clínicas diferentes a las aportadas por el solicitante, indicando el desenlace y/o las características de la población de interés.

**Del registro sanitario.** Para la obtención del registro sanitario de medicamentos biotecnológicos se debe contar con la aprobación de la evaluación farmacológica, farmacéutica y legal. La evaluación farmacológica es función privativa de la Sala Especializada, conforme a lo dispuesto en el presente manual.

Para la aprobación de las evaluaciones farmacéutica y legal, la AGEMED tendrá en cuenta los requisitos establecidos en el Manual de Registro sanitario.

La AGEMED continuará con el trámite de registro sanitario, únicamente si la Sala Especializada emite concepto favorable sobre la evaluación farmacológica.

Una vez la Sala Especializada apruebe la evaluación farmacológica, la AGEMED evaluará la información farmacéutica y legal presentada por el solicitante, y resolverá si otorga o no el registro sanitario dentro de los plazos descritos en el Manual de Registro Sanitario.

**Renovaciones y Rectificaciones del registro sanitario de medicamentos biotecnológicos.** Las renovaciones y rectificaciones del registro sanitario de medicamentos biotecnológicos estarán sujetas a lo establecido en Manual de Registro Sanitario

## FARMACOVIGILANCIA



**Farmacovigilancia:** El titular del registro sanitario de un medicamento biotecnológico deberá implementar un plan de gestión de riesgos y un programa de farmacovigilancia activa.

El titular del registro sanitario presentará a la AGEMED informes periódicos de seguridad y de seguimiento al uso de éstos medicamentos, incorporando información de diferentes fuentes de notificación, según lo establecido en la normatividad vigente y cumplir las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.