

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL
DIRECCIÓN DE REGULACIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL DE LA SALUD,
A TRAVÉS DE
EL DEPARTAMENTO DE REGULACIÓN Y CONTROL DE
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y AFINES**

CONSIDERANDO:

Que la Constitución Política de la República de Guatemala, establece que el Estado controlará la calidad de los productos farmacéuticos, químicos y de todos aquellos que puedan afectar la salud y bienestar de los habitantes.

CONSIDERANDO:

Que el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, de conformidad con lo establecido en el artículo 9, literal a) del Código de Salud, tiene a su cargo la rectoría del Sector Salud para la conducción, regulación, vigilancia, coordinación y evaluación de las acciones e instituciones de salud a nivel nacional.

CONSIDERANDO:

Que es función del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, la emisión de la Norma Técnica que establece los requisitos para el trámite del Registro Sanitario de Referencia.

POR TANTO:

Con base en lo considerado y en el Ejercicio de las funciones que confiere el Artículo 96 de la Constitución Política de la República de Guatemala, Artículo 9 literal a); 162, 163 literal a), 164 literal a), 167 y 169 literal b) del Código de Salud, Decreto 90-97 del Congreso de la República y Artículos 8, 10, 11, 12, 13, 30 y 32 del Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines, Acuerdo Gubernativo Número 712-99 de la Presidencia de la República, acuerda emitir la:

Norma Técnica 67-2015

Versión 2

Registro Sanitario de Referencia de Productos Biológicos y Biotecnológicos

Artículo 1. Objeto. Contar con una normativa que establezca las condiciones y requisitos bajo los cuales se otorgará el registro sanitario de los productos biológicos y biotecnológicos utilizados como medicamentos para uso humano.

Artículo 2. Ámbito de Aplicación. La presente normativa aplica para los productos biológicos y biotecnológicos que se fabrican en el territorio guatemalteco y para los que se importan por personas naturales o jurídicas.

Artículo 3. Referencias. Esta Norma Técnica se complementa con la Norma 65:2010 Registro Sanitario de Referencia, RTCA vigente de Etiquetado de Productos Farmacéuticos, RTCA vigente de Estabilidad de Medicamentos, RTCA vigente de Requisitos de Registro Sanitario y RTCA vigente de Validación de Métodos Analíticos.

Artículo 4. Definiciones. Para la aplicación e interpretación de la presente Norma Técnica se presentan las siguientes definiciones:

4.1 Actividad biológica: Es la habilidad o capacidad específica de un producto para desarrollar un efecto biológico definido. La potencia es una medida cuantitativa de la actividad biológica.

4.2 Autoridad Reguladora: Es la autoridad responsable de la regulación sanitaria en cada país o región.

4.3 ADN recombinante: Molécula de ADN formada por la unión de dos moléculas heterólogas, es decir, de diferente origen. Generalmente se aplica este nombre a moléculas producidas por la unión artificial y deliberada, *in vitro*, de ADN proveniente de dos organismos diferentes que normalmente no se encuentran juntos. Al introducirse este ADN recombinante en un organismo se produce una modificación genética que permite la adición de un nuevo ADN al organismo conllevando a la modificación de rasgos existentes o la expresión de nuevos rasgos. Este proceso es mediante técnicas de ingeniería dirigida y difiere de la recombinación genética que ocurre sin intervención del hombre dentro de la célula.

4.4 Adyuvante: Componente inerte de un medicamento biológico que estimula el efecto de los restantes componentes.

4.5 Agente adventicio: Material contaminante (químico, bioquímico o microbiano) introducido accidentalmente y que no es parte del proceso de manufactura del principio activo o del producto final.

4.6 Aminoácidos: Ácidos carboxílicos, alifáticos y aromáticos con un grupo amino sustituido presentes en forma libre o combinados entre sí como constituyentes de las proteínas.

4.7 Anticuerpo: Proteína perteneciente a la fracción de las gammaglobulinas: inmunoglobulina (Ig) formada o secretada por los linfocitos B y las células plasmáticas en respuesta a un estímulo antigénico, que según la teoría de selección clonal es muy específica contra éstos.

4.8 Antígeno: Denominación para cualquier sustancia (xenógena, alógena, isógena o autóloga) con grupos químicamente característicos que el organismo considera extraña y que posee la capacidad de desencadenar una respuesta inmunitaria. Es también la denominación de sustancias con capacidad de desencadenar una reacción inmunitaria (reacción antígeno – anticuerpo) pero sin capacidad inmunógena.

4.9 Antígeno HBs: Antígeno del virus de la hepatitis B.

4.10 Banco de células de trabajo: Cultivo de células derivado de un banco de células maestro que son destinados a la preparación de los cultivos de producción.

4.11 Banco de células maestro: Cultivo de células caracterizadas, de origen conocido, que son distribuidos en contenedor o envases, en una misma operación, de tal manera que se asegura su uniformidad y estabilidad durante el almacenamiento.

4.12 Biosimilar/Biocomparable: Es aquel medicamento biológico/biotecnológico que ha demostrado mediante el ejercicio de biosimilaridad o biocomparabilidad que es similar o comparable en términos de calidad, seguridad, eficacia e inmunogenicidad al medicamento de referencia.

4.13 Caracterización: Técnicas analíticas apropiadas para la determinación de las propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, las propiedades inmunoquímicas, la pureza e impurezas de los productos biológicos.

4.14 Cepa: Grupo de organismos de una misma especie que poseen una o pocas características distintivas; las cuales se mantienen artificialmente con propósitos de domesticación, para experimentos genéticos o para el control de calidad de medicamentos.

4.15 Cepa vacunal: Cepa utilizada para la fabricación de una vacuna particular.

4.16 Citomegalovirus (CMV): Forma de Herpes virus. Su nombre alude al aumento de tamaño que se observa en las células infectadas producto del debilitamiento del citoesqueleto. El CMV principalmente ataca a las glándulas salivares y puede ser una enfermedad grave o fatal para los fetos. La infección por CMV también puede poner en peligro la vida de los pacientes que sufren inmunodeficiencia (paciente con VIH o trasplante de órganos recientes). Los virus del CMV se hallan en muchas especies de mamíferos.

4.17 Cosecha o cultivo celular: Resultado del crecimiento *in vitro* de células aisladas a partir de organismos multicelulares.

4.18 Ejercicio de biosimilaridad/biocomparabilidad: Es un proceso que describe las actividades, incluyendo el diseño y conducción de estudios (preclínicos, clínicos y de calidad), y evaluación de los datos, para demostrar que un medicamento biosimilar tiene un perfil similar en términos de calidad, eficacia, seguridad e inmunogenicidad que el producto biotecnológico innovador.

4.19 Eliminación viral: Remoción física de las partículas virales o inactivación de la infectividad de un virus específico en un producto.

4.20 Estabilizador: Sustancia empleada para la conservación del estado genuino de un material biológico evitando las alteraciones enzimáticas.

4.21 Estudio clínico: investigación realizada en seres humanos destinada a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y farmacodinámicos de un producto en investigación, y/o identificar reacciones adversas y/o 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.

4.22 Estudio de eficacia clínica: Estudio sobre el poder o capacidad del medicamento de producir el efecto deseado.

- 4.23 Estudio de inmunogenicidad:** Estudio de calidad, no-clínico o clínico para determinar la inmunogenicidad de un producto.
- 4.24 Estudio de seguridad:** Estudio que evalúa el riesgo médico asociado al uso del medicamento.
- 4.25 Estudio farmacocinético:** Estudio de la manera en que se absorben, distribuyen y eliminan del cuerpo los medicamentos.
- 4.26 Estudio farmacodinámico:** Estudio de la forma en que se produce el efecto terapéutico de un medicamento
- 4.27 Estudio preclínico:** Estudio para evaluar la actividad y los efectos del medicamento en animales.
- 4.28 Factores de coagulación:** Proteínas originales de la sangre que participan y forman parte del coágulo sanguíneo.
- 4.29 Fermentación:** Proceso de crecimiento de microorganismos para generar diferentes productos químicos o compuestos farmacéuticos.
- 4.30 Glicosilación:** Proceso químico en el que se adiciona un carbohidrato a otra molécula.
- 4.31 Guía internacional:** Documento o directriz elaborada por instituciones internacionales.
- 4.32 Heterogeneidad:** Mezcla de modificaciones post-traduccionales (por ejemplo glicofomas). Estas formas pueden ser activas y su presencia puede no afectar de forma negativa la seguridad y eficacia del producto. El productor deberá definir el patrón de heterogeneidad del producto deseado y deberá demostrar la consistencia con el utilizado en los lotes usados en las pruebas clínicas y preclínicas. La heterogeneidad puede producirse durante la manufactura y/o en el almacenaje del principio activo o el producto final. Tal heterogeneidad define la calidad de estos productos, así, el grado y perfil de dicha heterogeneidad deberá ser caracterizado para asegurar la consistencia de los diferentes lotes.
- 4.33 Hibridoma:** Célula híbrida cultivable *in Vitro* de forma indefinida, obtenida por fusión *in Vitro* de células plasmáticas tumorales (de mieloma) con células normales productoras de anticuerpos (Linfocitos B) de animales previamente inmunizados.
- 4.34 Inactivación viral:** Inhibición de la actividad biológica de los virus, básicamente a fin de obtener vacunas, por medios físicos (rayos UV, ultrasonidos, radiaciones ionizantes), físico-químicos (calor húmedo, pH extremos, tanto altos como bajos, y desecación) o químicos (formol, oxidantes, enzimas proteolíticas).
- 4.35 Inmunogenicidad:** La capacidad de un compuesto/medicamento de producir una respuesta inmune (por ejemplo, el desarrollo de anticuerpos específicos, una respuesta celular mediada por linfocitos T, o una reacción alérgica o anafiláctica) que puede neutralizar la actividad biológica del mismo medicamento, que afecte la respuesta clínica, que impacten negativamente el tratamiento subsiguiente o que causen reacciones adversas potencialmente fatales como auto inmunidad.

- 4.36 Inmunoglobulina:** Proteína plasmática que actúa como anticuerpo para la defensa específica del organismo.
- 4.37 Institución internacional:** Institución abierta a las instituciones competentes de por lo menos todos los miembros de la Organización Mundial de Comercio (de conformidad con el Anexo 1 del Acuerdo de Obstáculos Técnicos al Comercio).
- 4.38 Línea celular:** Tipo de población celular que se origina por el subcultivo en serie de una población de células primarias, que pueden ser almacenadas.
- 4.39 Medicamento hemoderivado:** Medicamento obtenido por procedimientos industriales, cuya materia prima sea la sangre o el plasma humano; dichos medicamentos incluyen, en particular, la albúmina, los factores de coagulación y las inmunoglobulinas de origen humano.
- 4.40 Medicamento o Producto Farmacéutico:** Sustancia de origen natural, sintética, semisintética o mezcla de ellas, con forma farmacéutica definida, empleada para prevenir, diagnosticar, tratar enfermedades o modificar una función fisiológica en los seres humanos.
- 4.41 Medicamento Nuevo:** Aquel medicamento que no ha sido registrado en el país y que corresponde a nuevos principios activos, nuevas combinaciones fijas de principios activos y diferentes formas farmacéuticas, potencia o concentración de principios activos previamente registrados.
- 4.42 Medio de cultivo:** Sustancia sólida o líquida utilizada para el cultivo, el aislamiento, identificación o el almacenamiento de microorganismos.
- 4.43 Modificación Post- Registro:** Es la modificación al registro sanitario de un producto farmacéutico, posterior al otorgamiento de su registro.
- 4.44 Modificación postraduccional:** Es una variante molecular del producto deseado formada durante la manufactura y/o el almacenaje, la cual es activa y no tiene efecto negativo en la seguridad y eficacia del producto final. Estas variantes poseen propiedades similares a las del producto deseado y no se consideran impurezas.
- 4.45 Monografía del Producto:** Descripción científico-técnica de un producto farmacéutico en la que se presenta información sobre su naturaleza química, actividad farmacológica, orientación de uso adecuado (advertencias, precauciones, interacciones, etc.) utilidad terapéutica y régimen de dosificación.
- 4.46 Nota de Revisión:** Documento emitido por el evaluador profesional Químico Farmacéutico solicitando el cumplimiento de aspectos técnicos y requisitos legales.
- 4.47 País de Origen:** Es el país donde se fabrica el producto. En el caso de que en la fabricación intervenga más de un laboratorio, el país de origen es aquel en que se realiza la fabricación de al menos el producto a granel.
- 4.48 País de Procedencia:** Es el país desde donde se distribuye, acondiciona o exporta el producto si interviene en el proceso de fabricación.
- 4.49 Parvovirus B19:** Familia de los virus ADN, monocatenario, sin envoltura, de simetría icosaédrica y pequeño tamaño (de 16 – 26 nm), aislado en el hombre y que se

asocia a diversos tipos de anemia hemolítica y a eritema infeccioso infantil o Quinta enfermedad.

4.50 Plasma: Porción líquida que queda tras la separación de los elementos celulares de la sangre total anticoagulada, mediante centrifugación, sedimentación o plasmaféresis.

4.51 Plasmaféresis: Procedimiento que consiste en extraer sangre total de un donante, separar el plasma de los elementos celulares y devolver las células sanguíneas al donante.

4.52 Preservante: Agente químico agregado para prevenir el deterioro por oxidación (antioxidantes) o para matar o inhibir el crecimiento de microorganismos introducidos accidentalmente durante el proceso de manufactura o su uso (conservante antimicrobiano).

4.53 Principio activo (para medicamentos biológicos): Sustancia o mezcla de sustancias de origen biológico responsables de un efecto farmacológico específico.

4.54 Producto biológico: Cualquier virus, suero terapéutico, toxina, antitoxina, o producto análogo; aplicable a la prevención o tratamiento de enfermedades humanas, convencionales que no implican manipulación genética.

4.55 Producto biotecnológico: Producto biológico que se obtiene a partir de una proteína o ácido nucleico por tecnología ADN recombinante (ADNr), tecnología de hibridomas y líneas celulares continuas transformadas incluyendo anticuerpos monoclonales.

4.56 Producto biotecnológico innovador o medicamento biotecnológico innovador: Es aquel medicamento que se autorizó primero para su comercialización en el primer país de origen sobre la base de documentación completa, de calidad, seguridad, eficacia e inmunogenicidad, aportada por el titular del producto farmacéutico y es el medicamento o producto de referencia

4.57 Producto farmacéutico Innovador: Es aquel medicamento que se autorizo primero para su comercialización en el primer país de origen, sobre la base de documentación completa de seguridad, eficacia y calidad aportada por el titular del producto farmacéutico y usualmente es el medicamento de referencia.

4.58 Prueba ELISA: Ensayo basado en la detección de un antígeno inmovilizado sobre una fase sólida mediante anticuerpos, que directa o indirectamente producen una reacción cuyo producto, puede ser medido espectrofotométricamente.

4.59 Prueba RIA: Método radioinmunológico para la determinación cuantitativa de cantidades de sustancias a escala de nanogramos.

4.60 Reactogenicidad: Reacciones adversas locales o sistémicas que se considera que se han producido en relación causal a la aplicación de una vacuna.

4.61 Seroconversión: Aumentos predefinidos en las concentraciones de anticuerpos, ya sea porque se correlacionen con la transición de seronegativo a seropositivo, o con un aumento clínicamente significativo de niveles preexistentes de anticuerpos. Este parámetro proporciona información sobre la inmunogenicidad de vacunas.

4.62 Sustancia auxiliar o excipiente: Sustancia que a las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, carece de actividad farmacológica, sin embargo se añade intencionalmente al principio activo para asegurar la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración del producto terminado.

4.63 Sustrato celular: Células utilizadas para la manufactura de un producto.

4.64 Terapia génica o celular: Procedimiento médico que consiste en reemplazar, manipular o complementar los genes no funcionales con genes sanos para que puedan funcionar con normalidad.

4.65 Titular del producto o titular del registro: Persona natural o jurídica propietaria del producto.

4.66 Trazabilidad: Capacidad de rastrear cada unidad individual de sangre o componentes sanguíneos derivados desde el donante hasta su destino final, ya sea un receptor, un fabricante de medicamentos o su eliminación, y viceversa.

Artículo 5. Símbolos y abreviaturas. En este reglamento se hará uso de las siguientes abreviaturas:

- a) ANMMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina.
- b) ANVISA: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil
- c) ATC: Clasificación Anatómica y Terapéutica
- d) BGTD: Biologics and Genetic Therapies Directorate de Health Canada, Canadá
- e) BPM: Buenas Prácticas de Manufactura
- f) CECMED: Centro Estatal para el Control de Calidad de los Medicamentos de Cuba
- g) DCI: Denominación Común Internacional
- h) DRCPFA: Departamento de Regulación y Control de productos Farmacéuticos y Afines de Guatemala
- i) EMA: Agencia Europea de Medicamentos
- j) FDA: Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América
- k) ICH: Conferencia Internacional de Armonización
- l) INVIMA: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos de Colombia
- m) KFDA: Administración de Alimentos y Drogas de Corea, Corea del Sur.
- n) OMS: Organización Mundial de la Salud.
- o) TGA: Therapeutics Good Administration, de Australia.

Artículo 6. Requisitos generales para solicitar registro sanitario de referencia.

6.1 Boleta de pago por derecho del trámite

6.2 Solicitud, en el formulario correspondiente, firmada y sellada por el profesional responsable

6.3 Fórmula cuali-cuantitativa por unidad posológica y en unidades internacionales firmada por el profesional responsable del laboratorio fabricante.

Además debe declarar:

- Composición del sistema de liberación para los productos de liberación modificada (prolongada y retardada)
- Composición cualitativa de las capsulas vacías, cuando aplique.
- Composición de las tintas de impresión en las capsulas, grageas y tabletas recubiertas cuando aplique.

6.4 Si es importado; Certificado original de productos farmacéuticos del país de origen emitido por la autoridad competente (Tipo OMS) o certificado de libre venta vigente.

6.5 Deberá demostrar que se encuentra debidamente registrado por cualquiera de las siguientes entidades: ANMAT, ANVISA, BGTD, CECMED, EMA, FDA, INVIMA, KFDA, OMS, TGA o cualquier otra considerada de referencia al momento de la solicitud.

6.6 Si el principio activo no está en la literatura científica oficial: Monografía del producto terminado.

6.7 Si el principio activo no se encuentra en la literatura científica oficial: presentar literatura de aval.

6.8 Especificaciones del producto terminado en papel membretado de la empresa y firmado por el responsable.

6.9 Metodología analítica del producto.

6.10 Etiquetado del empaque primario y/o secundario, original o sus proyectos.

6.11 Inserto o prospecto (cuando lo incluya).

6.12 Si el titular de la solicitud es nacional y es fabricación por terceros: fotocopia con autentica en original del contrato de fabricación para terceros o copia simple del dictamen emitido por DRCPFA.

6.13 Si el origen es extranjero y el ente que registra es diferente al fabricante: Documento que acredite la representación legal otorgada por el titular a la persona natural o jurídica responsable del producto a registrar, o copia simple del dictamen emitido por el DRCPFA.

6.14 Estudio de estabilidad firmado por el responsable, excepto para los productos farmacéuticos dietéticos y oficinales con tiempo de vida útil solicitado hasta 24 meses.

6.15 Copia con autentica en original del Certificado vigente de Buenas Prácticas de Manufactura, extendido por la autoridad competente del país del fabricante o copia simple vigente del dictamen emitido por el DRCPFA.

Artículo 7. Requisitos específicos para el Registro Sanitario de Referencia.

Para el registro sanitario estos medicamentos, además de lo expresado en el Artículo 6, se debe agregar al expediente lo siguiente:

7.1 Método de fabricación. La descripción debe contener la siguiente información:

- a) Fórmula maestra, o de producción incluyendo el tamaño de lote.
- b) Descripción de los materiales de partida de origen biológico tales como: cepas, líneas celulares, microorganismos, donaciones de plasma o componentes de sangre, células o

sustratos celulares y medios de cultivo. Incluyendo: especificaciones de control de calidad, métodos de análisis validados y métodos para la exclusión de agentes adventicios.

c) Descripción del proceso de fabricación:

- i) Diagrama del flujo de fabricación señalando los controles del proceso y cuando participe más de un fabricante, indicar en qué paso interviene cada uno.
- ii) Descripción completa de todo el proceso, métodos de fabricación y sus controles.
Información sobre los pasos de fermentación, cosecha y purificación, cuando aplique, incluyendo los criterios de aceptación y rechazo.
- iii) Especificaciones de control del proceso y los métodos analíticos emitidos por el fabricante, los cuales deben estar validados
- iv) Criterios de reproceso para cada etapa.
- v) Especificaciones de calidad que incluyan la caracterización y pureza de producto obtenido en cada etapa y las técnicas analíticas utilizadas para su comprobación.
- vi) Descripción del proceso de inactivación, agente empleado y método para verificar la efectividad del proceso, según aplique.

d) Demostración de la consistencia de la fabricación con los protocolos de un mínimo de tres lotes consecutivos, con materiales de partida diferentes y con un tamaño de lote que corresponda con los de rutina de fabricación. Este punto debe ser evaluado tanto para los productos intermedios como los terminados.

7.2 Controles analíticos. Información detallada de las especificaciones de calidad, métodos analíticos y certificados de análisis de los Principio(s) Activo(s), Sustancia(s) auxiliar(es), Producto en proceso (si procede), Producto terminado y Material(es) de referencia (Estándares de referencia). La composición cuantitativa del medicamento y la de sus componentes se expresará en unidades de peso, o de actividad biológica según proceda. Los certificados de análisis deben incluir:

- a) Nombre de la sustancia o el producto y su etapa de elaboración.
- b) Fecha y lugar de fabricación del producto.
- c) Número del lote.
- d) Tamaño del lote.
- e) Parámetros de calidad físicos, químicos, biológicos y microbiológicos con sus límites y resultados.
- f) Fecha de vencimiento.
- g) Fecha y lugar de análisis, nombre del responsable del análisis y decisión de conformidad de acuerdo con las especificaciones.
- h) Referencia bibliográfica.

7.3 Productos Hemoderivados. Para los productos hemoderivados se debe presentar además de la información de los puntos 7.1. y 7.2.:

- a) Información sobre la selección y control de los donantes.
- b) Descripción de los procedimientos utilizados para garantizar la trazabilidad del producto final hasta los donantes y viceversa. Esta descripción debe acompañarse de un Diagrama detallado.
- c) Resultado de las pruebas realizadas para detectar anticuerpos de HIV 1 y HIV 2, anticuerpos para hepatitis C y la prueba de ELISA o RIA para hepatitis B que detecte 0.5 UI por ml de antígeno HBs o menos.
- d) Información sobre los centros en los que se obtiene el plasma. Detallar el tipo de plasma obtenido, tipo de donación, información sobre el transporte del plasma, localización de los centros de obtención del plasma, información sobre las inspecciones realizadas en los centros.
- e) Cualquier otro requisito de acuerdo a las normas internacionales que la autoridad reguladora considere necesario.

7.4 Vacunas. Para las Vacunas se debe presentar además de la información de los puntos 7.1. y 7.2 lo siguiente:

- a) Estudios clínicos de reactogenicidad e inmunogenicidad.
- b) Información sobre los Sistemas de Bancos de Células:
 - i) Preparación, descripción y controles realizados al Banco de Células Madre (BCM) y Banco de Células de Trabajo (BCT).
 - ii) Descripción de los controles utilizados para verificar la ausencia de agentes adventicios.
 - iii) Descripción y caracterización de estabilizadores, adyuvantes y preservantes.
 - iv) Secuencia del ácido nucleico de la cepa y su estudio comparado con otras cepas, incluidas las cepas vacunales.

7.5 Vacunas combinadas. Para las Vacunas combinadas se debe presentar adicionalmente a la información de los puntos 7.1, 7.2 y 7.4, lo siguiente:

- a) Información sobre la caracterización y controles de cada antígeno individual, los que deben cumplir los mismos requisitos que se establecen para su empleo en vacunas simples.
- b) Información sobre las pruebas realizadas después de la combinación con vistas a estudiar la posible interacción entre los antígenos.
- c) Información acerca de los efectos de los adyuvantes y los agentes conservadores sobre la estabilidad y la actividad del producto final.
- d) Los estudios de reactogenicidad e inmunogenicidad deben demostrar la seguridad en comparación con la de las vacunas por separado, pero administradas simultáneamente.

- e) Cualquier otro requisito de acuerdo a las normas internacionales que la autoridad reguladora considere necesario.

Artículo 8. Requisitos para el Registro Sanitario de Productos Biotecnológicos Innovadores.

Además de los requisitos establecidos en los numerales del Artículo 6, 7.1 y 7.2, a la solicitud de registro de los productos biotecnológicos innovadores se debe anexar lo siguiente:

8.1 Estudios de Calidad

Se debe presentar información de la calidad relacionada a las propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas del:

a) Principio activo

- i. Descripción, estructura química, secuencia de aminoácidos, modificaciones postraduccionales, propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas.
- ii. Descripción del proceso de fabricación, de los fabricantes, de los controles durante el proceso, del control del sustrato celular, del control de las etapas críticas y de los productos intermedios, de la validación de los procesos y del desarrollo del proceso de fabricación.
- iii. Descripción de la caracterización, incluyendo la elucidación de la estructura química y las impurezas relacionadas con el producto y el proceso y contaminantes.
- iv. Descripción de los controles del principio activo, incluyendo especificaciones, métodos analíticos, validación de los métodos analíticos, análisis de los resultados de lotes utilizados para las especificaciones y justificación de las especificaciones.
- v. Descripción del tipo de envase, y evidencia que demuestre que no hay interacción con el Principio Activo.
- vi. Descripción del estudio de estabilidad.

b) Producto terminado

- I. Fórmula cuali-cuantitativa
- II. Descripción del proceso de fabricación, de los fabricantes, de los controles durante el proceso, del control de las etapas críticas y de los productos intermedios, de la validación o evaluación de los procesos que incluya proceso de esterilizado o condiciones asépticas
- III. Descripción del control, incluyendo especificaciones, métodos analíticos, validación de los métodos analíticos, análisis de los resultados de los lotes utilizados para las especificaciones, caracterización de impurezas y contaminantes y justificación de las especificaciones
- IV. Descripción de los patrones o materiales de referencia

- V. Descripción del tipo de material de envase y sistema de cierre, con estudios que demuestren que el producto mantiene su potencia, pureza y calidad.
- VI. Estudios de estabilidad que cumplan con la normativa técnica y además que incluya actividad biológica y detección cuantitativa de productos de degradación

8.2 Estudios de eficacia, seguridad e inmunogenicidad

Los requisitos específicos para demostrar eficacia, seguridad e inmunogenicidad serán diferentes para cada clase de productos biotecnológicos y se determinarán caso por caso siguiendo las guías internacionales de la FDA, EMA, ICH, OMS y sus actualizaciones. Se deben presentar los siguientes informes:

- a. Informes de los resultados de los estudios clínicos fase I, II y III.
 - 1. Farmacocinéticos
 - 2. Farmacodinámicos
 - 3. Estudios de eficacia clínica
 - 4. Estudios de seguridad
 - 5. Estudios de inmunogenicidad
- b. Programa de manejo de riesgos y plan de farmacovigilancia post-registro

Artículo 9. Requisitos para el Registro Sanitario de Productos Biosimilares

Para los biosimilares se deben presentar para el registro nuevo los requisitos establecidos en los numerales del artículo 6, 7.1 y 7.2.

Además se debe anexar lo siguiente:

9.1 Estudios de Calidad

Se debe presentar información de la calidad relacionada a las propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas del:

a) Principio activo

- i) Descripción, estructura química, secuencia de aminoácidos, modificaciones postraduccionales, propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas.
- II) Descripción del proceso de fabricación, de los fabricantes, de los controles durante el proceso, del control del sustrato celular, del control de las etapas críticas y de los productos intermedios, de la validación de los procesos y del desarrollo del proceso de fabricación.
- III) Descripción de la caracterización, incluyendo la elucidación de la estructura química y las impurezas relacionadas con el producto y el proceso y contaminantes.
- IV) Descripción de los controles del principio activo, incluyendo especificaciones, métodos analíticos, validación de los métodos analíticos, análisis de los resultados de lotes utilizados para las especificaciones y justificación de las especificaciones.

- V) Descripción del tipo de envase, y evidencia que demuestre que no hay interacción con el Principio Activo.
- VI) Descripción del estudio de estabilidad.

b) Producto terminado

- I) Fórmula cuali-cuantitativa
- II) Descripción del proceso de fabricación, de los fabricantes, de los controles durante el proceso, del control de las etapas críticas y de los productos intermedios, de la validación o evaluación de los procesos que incluya proceso de esterilizado o condiciones asépticas
- III) Descripción del control, incluyendo especificaciones, métodos analíticos, validación de los métodos analíticos, análisis de los resultados de los lotes utilizados para las especificaciones, caracterización de impurezas y contaminantes y justificación de las especificaciones
- IV) Descripción de los patrones o materiales de referencia
- V) Descripción del tipo de material de envase y sistema de cierre, con estudios que demuestren que el producto mantiene su potencia, pureza y calidad.
- VI) Estudios de estabilidad que cumplan con la normativa técnica y además que incluya actividad biológica y detección cuantitativa de productos de degradación
- VII) Ejercicio de biosimilaridad relacionado a la calidad en comparación al producto biotecnológico innovador para determinar que las diferencias no tiene implicaciones en su seguridad y eficacia.

Para establecer la biosimilaridad el fabricante debe realizar una caracterización comparativa fisicoquímica y biológica completa del biosimilar en comparación con el producto biotecnológico innovador. Todos los aspectos de calidad e heterogenicidad debe analizarse como secuencia primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria de la proteína, el tamaño de la proteína, la carga, la hidrofobicidad, los enlaces de disulfuro, las interacciones entre las subunidades, el grado de glicosilación y otras modificaciones postraduccionales, los productos de degradación tales como especies oxidadas y deaminadas y especies moleculares de alto y bajo peso molecular (formas agregadas y truncadas), etc., de manera que sean apropiadas para el producto. Además, todos los dominios funcionales de la proteína deben evaluarse en cuanto a su correcta y cuantitativa bioactividad.

Este ejercicio de biosimilaridad deberá hacerse tanto para el principio activo como para el producto terminado a registrar y para esto se seguirán las guías internacionales de la FDA, EMA , ICH, OMS y se deben utilizar las técnicas analíticas más sensibles.

9.2 Estudios de eficacia, seguridad e inmunogenicidad

Los requisitos específicos para demostrar eficacia, seguridad e inmunogenicidad serán diferentes para cada clase de productos biosimilares y se determinarán caso por caso siguiendo las guías internacionales de la FDA, EMA, ICH, OMS y sus actualizaciones.

Todos los informes de los estudios pre-clínicos y clínicos deben referirse al mismo biosimilar que se presenta para su registro sanitario. Se deben presentar los siguientes estudios:

a. Ejercicio de biosimilaridad utilizando la misma forma farmacéutica, concentración, dosis y vía de administración que el producto biotecnológico innovador, que debe incluir los siguientes requisitos:

Estudios clínicos comparativos con el producto biotecnológico innovador para cada una de las indicaciones que solicita. El tipo y la cantidad de estudios dependerán del conocimiento que se tenga del producto biotecnológico innovador y las indicaciones terapéuticas que se estén solicitando, para esto se seguirán las guías internacionales de la FDA, EMA, ICH y OMS, caso por caso.

- i. Estudios farmacocinéticos
- ii. Estudios farmacodinámicos
- iii. Estudios de eficacia clínica: Debe ser demostrada por medio de estudios clínicos comparativos con el producto biotecnológico innovador.
- iv. Estudios de seguridad; Los datos deberán ser obtenidos caracterizando el perfil de seguridad del producto biotecnológico innovador. La comparación con el producto biotecnológico innovador deberá incluir el tipo, frecuencia y severidad de los eventos o reacciones adversas.
- v. Estudios de inmunogenicidad, la frecuencia y el tipo de anticuerpos inducidos lo mismo que las posibles consecuencias clínicas de la respuesta inmune debe ser comparada entre el biosimilar y el producto biotecnológico innovador como parte de estudios clínicos adecuadamente diseñados para tales efectos.

b. Programa de manejo de riesgos y plan de farmacovigilancia post-registro. Todo biosimilar debe ser claramente identificable en el mercado para efectos de la farmacovigilancia, ya sea utilizando una marca registrada o el nombre del laboratorio fabricante junto al principio activo.

Cualquier otro requisito de acuerdo a las normas internacionales emitidas por agencias de estándares sanitarios reconocidas mundialmente que la autoridad reguladora considere necesario.

Artículo 10. Vigencia del Registro Sanitario. El registro sanitario tendrá un periodo de vigencia de 5 años contados a partir de la fecha de otorgamiento, pudiendo ser renovado por periodos similares. En casos de infracciones a las normas y leyes sanitarias o

reglamentarias, la Autoridad Reguladora procederá a la suspensión o cancelación del mismo.

Artículo 11. Disposiciones generales.

11.1 Para el etiquetado de los medicamentos a los que se refiere esta normativa debe cumplir con lo establecido en el Reglamento para de Etiquetado de Medicamentos para Uso Humano vigente. Toda información presente en la etiqueta o empaque del medicamento o información que lo acompañe, dirigida a los profesionales o a los pacientes, deberá apegarse a la información aprobada en el registro.


11.2 Si un producto es fabricado en más de un país, deberá de tramitar un registro sanitario por cada país o laboratorio fabricante.

Artículo 12. Vigilancia y verificación. Corresponde la vigilancia y verificación de lo regulado en la presente Norma Técnica al Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

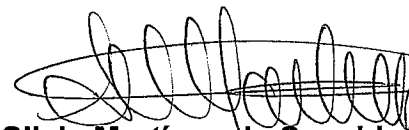
Artículo 13. Derogatoria. Se deja sin efecto la Norma Técnica 67-2010 versión 1 de fecha 30 de octubre de 2010.

Artículo 14. Vigencia. La presente Norma Técnica entrará en vigencia al día siguiente de su autorización.

Guatemala, 05 de enero de 2015


Licda. Elizabeth Recinos de Posadas
Jefe de Departamento de Regulación y Control de
Productos farmacéuticos y Afines

VoBo.


Licda. Silvia Martínez de Sanchinelli
Director(a) General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud
Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

