1

REPUBLICA DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD
DIVISIÓN JURÍDICA
DIVISIÓN DE POLITICAS
PUBLICAS SALUDABLES Y PROMOCIÓN
PCA/PCF/[illegible]/TRO/HG/ABG

MINISTERIO DE HACIENDA OFICINA DE PARTES RECIBIDO

CONTRALORIA GENERAL TOMA DE RAZON RECEPCION		
Depart. Jurídico		
Dep. T.R. y Regist.		
Depart. Contabil.		
Sub.Dep. C. Central		
Sub.Dep. E. Cuentas		
Sub.Dep. C.P. y B.N.		
Depart. Auditoria		
Depart. VOPU y T		
Sub. Dep. Munip.		

REFRENDACION

Ref. por $..............................
Imputación..............................
Anot. por...............................
Imputación..............................
....
Deduc.Dcto..............................

APRUEBA NORMA TÉCNICA N° 170 SOBRE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS DERIVADOS DE TÉCNICAS ADN RECOMBINANTES.

EXENTO N° 945 /

SANTIAGO, 21 AGO. 2014

VISTOS: Estos antecedentes; lo dispuesto en el Código Sanitario aprobado por D.F.L. Nº 725, de 1967, del Ministerio de Salud; en el D.F.L. Nº 1 de 2005, del Ministerio de Salud, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del D.L. Nº 2763/79 y de las leyes Nº18.933 y Nº18.469; en el Decreto Nº 136 de 2005, del Ministerio de Salud, que aprueba el Reglamento Orgánico del Ministerio de Salud; en el Decreto Nº 3 de 26 de diciembre de 2011, que aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano; en la Resolución N° 1.600 de 2008, de la Contraloría General de la República, y

CONSIDERANDO:

1º Que al Ministerio de Salud le compete ejercer la función que corresponde al Estado en cuanto a garantizar el libre e igualitario acceso a las acciones de promoción, protección y recuperación de la salud y de rehabilitación de la persona enferma; así como coordinar, controlar y, cuando corresponda, ejecutar tales acciones.

2º Que el Ministerio de Salud debe cumplir con las tareas que le conciernen en cuanto a proponer políticas, formular planes y programas de salud.

3º Que para efectos de vigilar la salud pública del país, esta Secretaría de Estado está facultada para dictar normas generales sobre materias técnicas y administrativas a las que deben ceñirse los organismos y entidades del Sistema, para ejecutar actividades de prevención, promoción, fomento, protección y recuperación de la salud y de rehabilitación de las personas enfermas.

4° Que cumpliendo lo estipulado en el artículo 42 letra i) del Decreto Supremo N° 3 del año 2010, en el sentido de elaborar una Norma Técnica relacionada con los productos biotecnológicos, un equipo multidisciplinario compuesto por el Instituto de Salud Pública y el Departamento de Políticas Farmacéuticas y Profesiones Médicas, elaboraron dicha normativa, que con posterioridad estuvo en el proceso de consulta pública en la página web de esta cartera de estado, y finalizado el plazo para el envío de comentarios u observaciones, fueron evaluados por profesionales de dichas dependencias.

5° Que con el fin de aumentar la eficiencia en el cumplimiento de dichas funciones, resulta necesaria la delegación de ciertas facultades del Presidente de la República en el Ministro de Salud, para actuar en representación del Fisco.

6° Que en virtud del Decreto Supremo N° 28 de 2009, de esta misma repartición, se delega en el Ministro de Salud la facultad de suscribir bajo la fórmula "Por orden del Presidente de la República" cuando se trate de la aprobación de normas técnicas.

7° Que en consecuencia, corresponde al Ministerio de Salud dictar la Norma Técnica de Registro Sanitario de Productos Biotecnológicos Derivados de Técnicas ADN Recombinantes.

8° Que, en mérito de lo anterior, dicto el siguiente:

DECRETO:

1° APRUÉBASE la Norma Técnica N° 170 de Registro Sanitario de Productos Biotecnológicos Derivados de Técnicas ADN Recombinantes.

2° ESTABLÉZCASE que el texto que se aprueba en virtud del presente acto administrativo consta en un documento de veintisiete (27) páginas, el cual forma parte integrante del presente decreto, cuyo ejemplar original será visado por el Jefe de la División de Políticas Públicas Saludables y Promoción.

3° PUBLÍQUESE, para su adecuado conocimiento y difusión, en la página web del Ministerio de Salud, www.minsal.cl, el texto que contiene la Norma Técnica de Registro Sanitario de Productos Biotecnológicos Derivados de Técnicas ADN Recombinantes, debiendo además la Subsecretaría de Salud Pública asegurar que sus copias y reproducciones sean idénticas al texto original que se aprueba por este acto.

ANÓTESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE

POR ORDEN DE LA PRESIDENTA DE LA REPÚBLICA

DR. JAIME BURROWS OYARZÚN
MINISTRO DE SALUD (S)

09 SET. 2014

DIRECCIÓN
SECRETARIA
- 3 SET. 2014
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

NORMA TECNICA DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS DERIVADOS DE TÉCNICAS ADN RECOMBINANTES.

Establece requisitos de registro sanitario respecto de los cuales podrá admitirse la abreviación de presentación de antecedentes científicos. Establece los productos de referencia para la realización de estudios de comparabilidad.

INDICE GENERAL

i. GLOSARIO DE TÉRMINOS

I. INTRODUCCIÓN

II. ÁMBITO DE APLICACIÓN Y ALCANCE

III. MARCO REGULATORIO
1. REQUISITOS GENERALES
2. REQUISITOS DE CALIDAD
3. REQUISITOS DE SEGURIDAD Y EFICACIA
4. FARMACOVIGILANCIA

IV. COMPARABILIDAD
1. ASPECTOS GENERALES DE LA COMPARABILIDAD
2. ESTUDIO DE COMPARABILIDAD

V. EXTRAPOLACIÓN DE INDICACIONES

VI. MODIFICACIONES QUE PODRÍAN AFECTAR LA SEGURIDAD Y EFICACIA DEL PRODUCTO BIOTECNOLÓGICO

VII. IMPLICANCIAS DE LA AUTORIZACION DE REGISTROS DE PRODUCTOS BIOSIMILARES

VIII. RESUMEN

IX. PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS REGISTRADOS SEGÚN DS 1876/95

X. LISTA DE PRINCIPIOS ACTIVOS BIOTECNOLÓGICOS Y PRODUCTOS DE REFERENCIA.

XI. ANEXOS

1. GUÍAS DE REFERENCIA PARA DEMOSTRAR COMPARABILIDAD EN EFICACIA Y SEGURIDAD ENTRE UN BIOSIMILAR Y UN REFERENTE
2. FARMACOVIGILANCIA Y PLAN DE MANEJO DE RIESGOS

ii.- BIBLIOGRAFIA

i.- GLOSARIO DE TÉRMINOS

Biosimilar: Aquel medicamento biotecnológico que ha demostrado ser comparable en calidad, seguridad y eficacia al producto biotecnológico de referencia, basándose para ello en su caracterización exhaustiva mediante estudios de comparabilidad en igualdad de condiciones, constituidos por estudios de calidad y por estudios no clínicos y clínicos, todos ellos comparativos.

Calidad de medicamento biotecnológico: Caracterización completa de un medicamento biotecnológico que incluye: identidad, propiedades físico-químicas y microbiológicas, actividad o potencia biológica, propiedades inmunoquímicas, pureza, impurezas y estabilidad.

Comparabilidad en igualdad de condiciones: Comparación directa de las propiedades de un producto biotecnológico comparable con un producto biotecnológico de referencia en un mismo estudio.

Estudio de comparabilidad: Comparación, en igualdad de condiciones, entre un producto potencialmente biosimilar y el producto biotecnológico de referencia, con el objeto de establecer su similitud en cuanto a calidad, seguridad, eficacia e inmunogenicidad. Los productos deben compararse en los aspectos de calidad, pre-clínicos y clínicos utilizando los mismos procedimientos en el mismo estudio.

Estudios pre-clínicos o no clínicos: Estudios *in vitro* o *in vivo*, efectuados en animales, que son necesarios para evaluar la toxicidad del producto y demostrar la seguridad de un medicamento.

Estudios clínicos: Estudios realizados en humanos para demostrar la seguridad y eficacia de un medicamento.

Farmacovigilancia: Conjunto de actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos asociados al uso de los medicamentos.

Inmunogenicidad: La capacidad de una sustancia para desencadenar una respuesta o reacción inmunitaria no deseada (por ejemplo elaboración de anticuerpos específicos, respuesta de los linfocitos T, reacción alérgica o anafiláctica).

Impurezas: Cualquier componente que no está definido como constituyente de la materia prima o producto.

Población Sensible: Corresponde al grupo de individuos con mayor compromiso inmune, dentro de las poblaciones de pacientes a los cuales el producto biosimilar pretende ser una alternativa terapéutica.

Producto biotecnológico de referencia (PBR): Producto que haya sido aprobado en base a la revisión de los antecedentes presentados, con estudios propios, para avalar la calidad, eficacia y seguridad para cada una de las indicaciones autorizadas.

Producto biotecnológico biosimilar (PBS): Véase biosimilar.

Tecnología de ADN recombinante: Procedimiento por el cual se combina el material genético de diferentes organismos.

Abreviaturas

- **ANAMED= Agencia Nacional de Medicamentos**
- **PBS = Producto Biotecnológico Biosimilar**
- **EMA= European Medicine Agency**
- **ISP= Instituto de Salud Pública de Chile**
- **ICH= The International Conference on Harmonization**
- **MINSAL = Ministerio de Salud**
- **OMS= Organización Mundial de la Salud**
- **PBR= Producto Biotecnológico de Referencia**
- **PK= Farmacocinética**
- **PD = Farmacodinamia**

I.-INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud define a los productos biológicos como medicamentos obtenidos a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos vivos, cuyos procedimientos de fabricación pueden incluir uno o más de los siguientes elementos: crecimiento de cepas de microorganismos en distintos tipos de sustrato, empleo de células eucariotas, extracción de sustancias de tejidos biológicos, incluidos los humanos, animales y vegetales, productos obtenidos por tecnología de ADN recombinante o hibridomas, y la propagación de microorganismos en embriones o animales, entre otras.

Por su parte, la legislación nacional contiene una definición de productos biológicos en el artículo 12º del Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud (MINSAL), mediante el cual se aprobó el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, indicando que corresponden a aquellos cuya obtención y/o producción involucra a organismos vivos, así como fluidos o tejidos biológicos.

Los productos farmacéuticos biológicos corresponden a diversos tipos de medicamentos, tales como vacunas, sueros, hemoderivados, hormonas, biotecnológicos o fármacos recombinantes, antibióticos, alérgenos y terapia génica, en donde los biotecnológicos han tenido un mayor desarrollo en los últimos años.

Los productos farmacéuticos biotecnológicos, son productos biológicos de tipo proteico desarrollados por ingeniería genética, obtenidos por medio de técnicas de combinación de ácidos nucleicos recombinantes y anticuerpos monoclonales, entre otros. En general, corresponden a proteínas o polipéptidos que han sido sintetizados por un organismo vivo modificado, a través de tecnología ADN recombinante, productos que son abordados en esta Norma Técnica, indicando los requisitos para su registro sanitario.

El término "comparable a otro", se aplica a aquellos productos medicinales de origen biotecnológico, comparables a otros fármacos biotecnológicos de referencia producidos por un fabricante diferente con sus propios bancos celulares, otros procesos y otros métodos analíticos. Desde sus orígenes, este tipo de medicamentos biotecnológicos ha abierto un debate sobre las diferencias frente a los productos genéricos tradicionales de síntesis química, especialmente en cuanto a que ligeras variaciones de un producto farmacéutico comparable respecto del original podrían tener consecuencias clínicas importantes. En efecto, la experiencia clínica con estas moléculas es más limitada. La inmunogenicidad es, posiblemente, la reacción adversa más destacada en el uso de productos biotecnológicos, incluyendo la posibilidad de generación de anticuerpos contra el mismo producto.

A diferencia de los productos farmacéuticos de síntesis química tradicional, las moléculas biotecnológicas suelen ser proteínas de alto peso molecular, con un tamaño de hasta 1000 veces el de las moléculas de síntesis química. La actividad biológica de estas moléculas está condicionada en gran medida por su estructura tridimensional, por el grado y el patrón de modificaciones post-transduccionales, por el grado y el patrón de glicosilación (en el caso que se trate de una glicoproteína), y el perfil de isoformas del producto final. Los productos farmacéuticos biotecnológicos son normalmente más difíciles de caracterizar que los medicamentos de síntesis química, debido a la complejidad molecular de estos productos (ADN recombinante).

El marco normativo para la autorización de medicamentos genéricos de síntesis química está bien establecido, debido a que la demostración de la identidad química y la bioequivalencia con el producto de referencia, si fuese el caso, permiten inferir la equivalencia terapéutica de un producto. Sin embargo, este mismo criterio, tal como está descrito, no es aplicable a los biosimilares, ya que estos productos se componen de entidades complejas, que son difíciles de caracterizar por métodos tradicionales.

La complejidad del proceso de manufactura de los productos biotecnológicos, convierte a la molécula final en un producto totalmente dependiente de cada una de las etapas del proceso de fabricación, de manera que pequeños cambios podrían conducir a alteraciones clínicamente significativas en términos de seguridad, eficacia e inmunogenicidad del producto final. Es por este motivo, que se dice en biotecnología que "el proceso es el producto", en referencia a la total dependencia que los biotecnológicos tienen respecto de cada uno de los detalles de su proceso de manufactura.

La presente Norma Técnica señala los requisitos generales de calidad, seguridad y eficacia que deben cumplir los medicamentos biotecnológicos, según lo establecido específicamente en el artículo 42º letra i) del D.S. Nº 3/10 del MINSAL e indica en qué casos un producto biotecnológico, además de aportar todos los antecedentes de calidad, podrá presentar estudios de seguridad y eficacia abreviados, para la autorización de su registro sanitario.

Esta Norma, está basada en la guía de las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la evaluación de los productos bioterapeúticos Biosimilares al biotecnológico de referencia, denominado por esta Organización como "Productos Bioterapéuticos Similares (PBS)". La guía OMS, publicada el año 2009, tiene por objeto proporcionar herramientas a las agencias regulatorias de todo el mundo para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los productos biosimilares, para lo cual proporciona directrices y estándares aceptados internacionalmente.

II.- ÁMBITO DE APLICACIÓN Y ALCANCE

Esta Norma Técnica se empleará en el proceso de registro sanitario de medicamentos biotecnológicos, para precisar las disposiciones del D.S. Nº 3/10 del MINSAL y establecer las normas respecto del registro sanitario al que alude el Art. 42º letra i).

Define los requisitos de registro sanitario y establece los principios activos y sus respectivas presentaciones respecto de los cuales podrá admitirse la abreviación de presentación de antecedentes científicos.

Establece los productos de referencia para la realización de estudios de comparabilidad.

La presente Norma no se aplica a las vacunas, derivados del plasma y heparinas.

III.- MARCO REGULATORIO

Durante muchos años, independientemente del proceso de fabricación y su caracterización, se ha considerado como producto biológico comparable a cualquier principio activo que aparezca descrito en las farmacopeas oficiales reconocidas en el país (según se establecía en el art. 42° del D.S. Nº 1876/95 del MINSAL). De no cumplirse la condición anterior, estas solicitudes de registro debían ser evaluadas como productos farmacéuticos nuevos y cumplir con los requerimientos determinados en el art. 39° letra k) del decreto ya citado.

A la luz del desarrollo de la investigación científica y de los estándares internacionales, se comprendió que los productos biotecnológicos tenían tal complejidad en su estructura y proceso de fabricación, que su caracterización era difícil de lograr, por lo que no podían ser tratados como productos de origen químico.

En el año 2007 la OMS también reconoció formalmente la necesidad de elaborar directrices para la evaluación de este tipo de medicamentos.

En el actual Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano, D.S. Nº 3/10, del MINSAL, está definida la base legal para el desarrollo de la presente Norma Técnica que permite la evaluación de registro sanitario de productos biosimilares en el país. Esta norma aplica a los productos farmacéuticos biotecnológicos derivados de técnicas ADN recombinante y establece los requisitos de calidad, seguridad y eficacia, además de los principios activos y sus respectivas presentaciones, respecto de cada uno de los cuales podrá admitirse la abreviación de estudios preclínicos y clínicos destinados a avalar seguridad y eficacia, basándose en la existencia de otro producto biotecnológico registrado, que utilice los mismos principios activos, dosis unitaria, forma farmacéutica y vía de administración.

Sin perjuicio de lo expuesto, como lo establece la normativa vigente, el solicitante de registro sanitario deberá acompañar los estudios comparativos con el producto de referencia que se determine y que respecto de cada principio activo se indique, de manera de caracterizar apropiadamente al producto y demostrar su naturaleza comparable con el referente ya aludido.

1.-REQUISITOS GENERALES

La solicitud de registro de un producto biotecnológico deberá cumplir a lo menos con los siguientes requisitos generales:

- Requisitos administrativos (documentación legal): artículos 29° y 30°,
- Requisitos de información técnica (monografía clínica y farmacológica, proyecto de rotulado gráfico, proyecto de folleto de información al profesional y proyecto de folleto de información al paciente): artículo 31°,
- Requisitos de calidad farmacéutica: artículos 32° y 42° (en lo que corresponde),
- Requisitos de seguridad y eficacia: artículo 42° letra i), y
- Requisitos de farmacovigilancia y manejo de riesgo (Norma Técnica Nº 140 de 2012 del MINSAL)

2.-REQUISITOS DE CALIDAD

2.1.-Proceso de fabricación

En el momento de ingreso de su solicitud de registro sanitario, los solicitantes deben presentar la descripción completa del método de fabricación, haciendo énfasis en el método de fermentación y purificación en todas las etapas criticas del proceso.

El fabricante debe demostrar la uniformidad y consistencia del proceso de fabricación, mediante el cumplimiento de buenas prácticas de manufactura de acuerdo con la normativa vigente. Además, debe contar con laboratorios debidamente certificados en el cumplimiento de buenas prácticas de laboratorio, de acuerdo a las normas existentes y que garantizan procedimientos y procesos validados.

Los fabricantes, deben demostrar un total conocimiento de su producto y de la ejecución de un proceso de fabricación sistemático y estable.

Se debe presentar un expediente completo de calidad con la descripción del proceso de fabricación la cual debe incluir a lo menos, la siguiente información:

- Descripción del proceso de fabricación (breve descripción del proceso productivo y envasado, diagrama de flujo del método de fabricación completo, con los controles en proceso, su tolerancia y la referencia a métodos analíticos utilizados. Cuando participe más de un fabricante, se debe señalar la etapa en que interviene cada uno),
- Elaboración de los vectores de la expresión y los bancos celulares,
- Tipo de célula anfitriona,
- Detección de agentes adventicios, si corresponde,
- Cultivos celulares: debe incluir el origen e historial de los bancos celulares maestros y de trabajo, incluyendo los controles realizados a estos bancos celulares,
- Fermentación de líneas celulares,
- Recolección,
- Reacciones de depuración y modificación,
- Metodología de purificación y formulación,
- Envasado a granel,
- Envasado en el envase definitivo,
- Almacenamiento,
- Estudios de desarrollo realizados para establecer y validar la forma farmacéutica, la formulación, el sistema de cierre de envase (integridad para prevenir la contaminación microbiana),
- Descripción de las acciones tomadas para evitar o controlar la contaminación por agentes adventicios, y
- Descripción y antecedentes de la validación del proceso de manufactura.

2.2.-Caracterización

Se debe presentar una completa caracterización tanto del principio activo como del producto terminado, mediante técnicas analíticas apropiadas, en donde se establezca claramente la estructura primaria y las de alto orden (secundaria, terciaria y cuaternaria), las modificaciones postransduccionales, la actividad biológica, la pureza,

las impurezas (relacionadas al producto y al proceso) y las propiedades inmunoquímicas, si corresponde. Estos datos deben presentarse de manera coherente.

La información respecto a la caracterización del producto farmacéutico biotecnológico comprenderá:

- Sus propiedades fisicoquímicas,
- Información relativa a su actividad biológica,
- Sus propiedades inmunoquímicas,
- Información relativa a impurezas,
- Las especificaciones del producto y sus técnicas y metodologías analíticas,
- Información y estudios de estabilidad sobre el producto, e
- Información relativa a validación de procesos, reprocesos y métodos analíticos.

2. 2.1.-Propiedades fisicoquímicas

Son aquellas que son medibles y reflejan las propiedades del producto biotecnológico en valores numéricos o gráficos. Las propiedades fisicoquímicas deben estar de acuerdo con el estado actual del conocimiento, es decir, los métodos utilizados deben estar basados en las nuevas técnicas analíticas.

El fabricante debe indicar los parámetros fisicoquímicos de su producto (PM, patrón de isoformas, coeficiente de extinción, perfiles espectroscópicos entre otros), y los ensayos realizados para su determinación, tanto en el principio activo como en el producto terminado.

Todas las determinaciones deben estar correctamente validadas, si corresponde, de acuerdo con los textos oficiales que nuestra normativa estipula o bien con métodos propios del titular de registro.

2. 2.2.-Actividad biológica

La actividad biológica, debe ser determinada utilizando de preferencia métodos in vitro, tales como cultivos celulares, inmunobiológicos, inmunoquímicos u otros, de acuerdo a las propiedades biológicas del producto. Dado que esta determinación tiene que establecer la capacidad específica del producto de lograr el efecto biológico definido, deben utilizarse metodologías que establezcan fehacientemente cuáles son las sustancias activas y cuáles serían las impurezas propias del método de fabricación, o bien de la degradación posterior del producto una vez puesto en el mercado.

Cabe considerar todas las actividades biológicas del producto, puesto que muchas proteínas presentan diversidad de actividades, cada una de las cuales es pertinente evaluar y caracterizar.

Los resultados de los ensayos biológicos relevantes, deberían ser entregados y expresados en unidades de actividad, y calibrados contra un estándar de trabajo o internacional de referencia, siempre que esto sea posible, o cuando corresponda.

2.2.3.-Propiedades inmunoquímicas

Cuando las propiedades inmunoquímicas sean parte de la caracterización, se deberá presentar los datos correspondientes, de acuerdo al estado actual del conocimiento, para lo cual el fabricante debe establecer una completa descripción en cuanto a la especificidad, afinidad, cinética de fijación y actividad funcional, si corresponde.

2.2.4.-Impurezas

Es imprescindible evaluar las impurezas, estableciendo en lo posible un perfil de impurezas del proceso y del producto, que permita su cuantificación y la justificación de sus límites en el producto final, con métodos adecuados de determinación.
La importancia de las impurezas radica en su posible repercusión en la eficacia y seguridad del producto, incluida su potencial efecto inmunogénico.

2.2.5.-Especificaciones

Las especificaciones de un producto biotecnológico, se deben establecer de acuerdo a lo descrito en las monografías de textos oficiales reconocidos, si correspondiere. Ahora bien, debe dejarse establecido que, por regla general, considerando la sofisticación de los procesos y metodologías que determinan, finalmente, a cada producto farmacéutico biotecnológico, así como la imposibilidad de reproducir dichos procesos de manufactura y metodologías analíticas para los distintos productos, los productos farmacéuticos biotecnológicos generalmente no contarán con monografías particulares de producto incluidas en farmacopeas oficiales, como lo reconocen la USP y Farmacopea Europea. Es importante también señalar que, en caso de existir monografías disponibles, estos son requerimientos mínimos generales para un producto en particular y podrían ser necesarios otros parámetros o pruebas particulares para cada producto. Éstas deben contener y controlar los atributos más importantes para evaluar la calidad de un producto biotecnológico, como son identidad, pureza, potencia, tamaño molecular, carga de hidrofobicidad, grados de sialilación, número de cadenas peptídicas, glicosilación, impurezas tales como proteínas de células anfitrionas y ADN, indicando además el método utilizado para su determinación, los márgenes de tolerancia y material de envase, según corresponda.

Las especificaciones se emplean para comprobar la calidad de un producto farmacéutico y no son utilizables para su total caracterización. Se deben validar todos los métodos analíticos, si corresponde, a los que se hace referencia en las especificaciones. En el caso de que un método no esté validado, debe justificarse.

2.2.6.-Técnicas analíticas

Los métodos utilizados para la caracterización de estos productos han sufrido un avance sustancial durante los últimos años; es necesario contar con una batería adecuada de análisis para determinar la estructura, la función, la pureza y la heterogeneidad de los productos.

Los principios activos de los productos biotecnológicos son entidades que, si bien son más complejas que las tradicionales, exigen, además de los ensayos tradicionales (HPLC, de fase reversa, electroforesis en geles, western-blot, mapas peptídicos, nefelometría y otros), otras técnicas analíticas poderosas que permitan un exhaustivo análisis de la molécula, como son espectrometría de masa/HPLC, electroforesis capilar, secuenciación, ensayos de actividad biológica in vivo, determinación de la estructura glicosídica, entre otras. Los métodos empleados permiten determinar que el producto está dentro de las especificaciones fijadas para ello.

Es importante tener en cuenta, que un método puede detectar variantes que otros métodos no detectan, pero en conjunto se complementan, por este motivo se debe conocer las limitaciones analíticas de cada método, como son los límites de sensibilidad o la capacidad resolutiva. Todos los métodos analíticos utilizados para la liberación de productos, deben ser validados.

Cuando se trate de un producto farmacéutico que no figure en ninguno de los textos oficiales señalados en el DS N°3 de 2010 o en esta norma técnica, el Instituto fundadamente podrá aceptar o rechazar, parcial o totalmente, la información técnica que proporcione el interesado; para lo cual el requirente de registro sanitario deberá, previa solicitud del Instituto, entregar los antecedentes, estándares y capacitaciones necesarias para implementar la técnica analítica declarada.

2.2.7.-Estabilidad

Los estudios de estabilidad para un producto biotecnológico, deben regirse por la normativa aprobada y sus actualizaciones, y deben ser realizados en el envase primario definitivo para su venta.

En general, los análisis efectuados durante el estudio de estabilidad deben cumplir con las especificaciones de producto aprobadas para ellos, además de estudiar todos aquellos aspectos que sean indicadores de estabilidad para el producto. La presentación de los estudios debe contener, a lo menos, un resumen con la fórmula del producto, condiciones de almacenamiento, diseño, los métodos utilizados (métodos validados e indicadores de estabilidad), fabricante, envase evaluado, tablas con resultados, discusiones y conclusiones.

Debe estudiarse al producto en condiciones de estrés, degradación acelerada y a tiempo real o condiciones normales de almacenamiento.

Los resultados obtenidos de los estudios de estabilidad, pueden contribuir en la necesidad de realizar controles adicionales en el proceso de fabricación, así como también el control del transporte y almacenamiento, con el objetivo de garantizar la integridad del producto durante toda su vida útil.

En el caso de estar más de un laboratorio involucrado en el proceso, tal como el traslado de graneles o distintos sitios de envasado, se debe presentar la información relacionada a las medidas tomadas, ya sea para el traslado del material y/o los estudios de estabilidad que avalen que el producto se mantiene en condiciones óptimas para su uso.

2.2.8.-Validación

Debe incluirse la información sobre la validación de procesos, reprocesos y métodos analíticos empleados para la liberación, cuando corresponda, en conformidad con las recomendaciones pertinentes, o de lo contrario debe ser debidamente justificado.

3.-REQUISITOS DE SEGURIDAD Y EFICACIA

Todo producto biotecnológico que no haya demostrado comparabilidad biológica con un biotecnológico de referencia, deberá presentar en el momento de la solicitud de registro, todos los estudios pre-clínicos, clínicos de Fase I, II y III, que son exigidos por la regulación vigente, para demostrar su eficacia y seguridad, además de los requisitos de calidad señalados en el punto 2 de este título; todo ello en conformidad a las disposiciones del D.S. Nº 3/10 del MINSAL.

4.-FARMACOVIGILANCIA

Los productos biotecnológicos pueden producir reacciones adversas graves y muchas de éstas se presentan en la etapa de comercialización, por lo que se hace necesario contar con un programa de farmacovigilancia y un plan de manejo de riesgos, para prevenir o minimizar los riesgos de los medicamentos y evaluar la efectividad de las intervenciones que se realizaran para lograrlo. Los riesgos de desarrollar inmunogenicidad asociados a este tipo de productos, son muy elevados, y como el número de pacientes expuestos en la fase pre-comercialización no es lo suficientemente grande como para detectarlos, la mejor forma de lograr este objetivo es a través de un programa de farmacovigilancia.

La farmacovigilancia de los medicamentos biotecnológicos deberá realizarse de conformidad con lo señalado en el título X del D.S. Nº 3/10 y en la Norma Técnica Nº 140/12, para lo cual deberá enfatizarse la identificación del medicamento biotecnológico, refiriéndose específicamente a su fabricante, país de origen, a la Denominación Común Internacional (DCI), la denominación con la que se comercializa el producto (marca comercial) y al número de lote.

IV.-COMPARABILIDAD

1.-ASPECTOS GENERALES DE LA COMPARABILIDAD

Un producto biosimilar es aquel medicamento biotecnológico que ha demostrado ser comparable en calidad, seguridad y eficacia al producto biotecnológico de referencia, basándose para ello en su caracterización exhaustiva con estudios de calidad, pre-clínicos y clínicos comparativos.

La comparabilidad a un producto de referencia debe demostrarse en base a estudios comparativos de:

a) Calidad
b) Eficacia y seguridad
   - Estudios pre-clínicos (in vivo e in vitro)
   - Estudio(s) clínico(s)

La aprobación de un biosimilar es un proceso secuencial, en el sentido de que luego de cada etapa de la comparabilidad, se debe evaluar si se puede continuar con el procedimiento de registro bajo los requisitos de información abreviada, ó, por el contrario, si resulta necesario exigir estudios pre-clínicos y clínicos completos; en este caso, el producto biotecnológico cuyo registro se solicita no podrá ser considerado un producto biosimilar.

El estudio de comparabilidad comienza con la caracterización y evaluación de los atributos de calidad, seguido por la evaluación pre-clínica y clínica de su eficacia, seguridad e inmunogenicidad.

La caracterización y comparación integrales en cuanto a calidad, entre el producto biosimilar y el producto biotecnológico de referencia, constituyen la base para la posible reducción en la presentación de estudios pre-clínicos y clínicos.

Si las diferencias en algún punto del estudio de comparación, resultan ser sustanciales (Ver punto 2.2.1 estudios pre-clínicos y clínicos requeridos, más adelante), el medicamento no puede ser considerado un biosimilar. Lo mismo ocurre si los antecedentes aportados en el ejercicio comparativo, están incompletos. En tal caso, el solicitante, para obtener la aprobación de registro sanitario, deberá presentar una solicitud y un expediente completo, como si se tratara de un producto que se incorpora por primera vez al mercado nacional, es decir, se debe sustentar por sí mismo.

2.-ESTUDIO DE COMPARABILIDAD

El estudio de comparabilidad entre un producto biotecnológico comparable (PBS) y un producto biotecnológico de referencia (PBR) debe basarse en:

- La existencia de un Biotecnológico de referencia reconocido como tal por la autoridad sanitaria nacional en materia de medicamentos.
- El producto biotecnológico de referencia debe contar con estudios propios de calidad, seguridad y eficacia,
- Se debe usar el mismo producto biotecnológico de referencia para todo el estudio de comparabilidad, con el objeto de obtener datos y conclusiones coherentes,
- El producto biotecnológico de referencia no puede ser un producto registrado como biosimilar,
- El PBS debe compartir la misma forma farmacéutica, principio activo, dosis unitaria, indicación (es), concentración y vía de administración que el referente, y

El producto biotecnológico de referencia es esencial para llevar a cabo el estudio de comparabilidad. A partir de este referente, se obtiene la base para establecer el perfil de calidad, seguridad, eficacia e inmunogenicidad, además de la dosis y la vía de administración, para el producto biosimilar.

2.1.-CALIDAD

El solicitante de la autorización de registro de un producto biotecnológico como biosimilar a un referente, deberá presentar la información fisicoquímica, farmacéutica y biológica establecida en la reglamentación vigente y detallada en esta Norma, de forma comparativa con la del referente.

El estudio de comparabilidad relativo a la caracterización y atributos de calidad entre el biosimilar y el PBR, deberá ser realizado mediante la utilización de ensayos fisicoquímicos y biológicos adecuados que permitan la caracterización detallada del producto biosimilar, usando estudios comparativos directos con el PBR.

Es requisito, para realizar el ejercicio de comparabilidad, basado en características de calidad:

- Que el producto cuya autorización se solicita pueda ser caracterizado mediante el uso de un conjunto establecido de métodos analíticos modernos. Para el principio activo, deberá acompañarse información relativa a estructura primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria, modificaciones post-transduccionales, actividad biológica, pureza, impurezas, sustancias relacionadas y propiedades inmunoquímicas, que serán analizadas en el estudio de comparabilidad. En el estudio de comparabilidad, la estructura primaria entre el PBS y el PBR deberá ser siempre idéntica,
- Que el solicitante acompañe el proceso de manufactura del PBS para el cual solicita registro, demostrando su consistencia y robustez de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP),
- No podrá realizarse un estudio de comparabilidad y, por lo tanto, ser considerado un producto biosimilar, en aquellos casos en que los productos utilicen procesos de manufactura muy diferentes respecto del considerado producto biotecnológico de referencia (por ejemplo el tipo celular que se utiliza para la producción de un producto biotecnológico biosimilar debe corresponder a una línea celular similar y no presentar diferencias significativas con la del producto de referencia),
- El estudio de comparabilidad en la caracterización y aspectos de calidad del biosimilar, debe incluir estudios de estabilidad comparativos con el producto biotecnológico de referencia, consistentes en estudios de estabilidad acelerado, degradación forzada y bajo distintas condiciones de estrés (humedad, temperatura, luz y agitación mecánica). Estos estudios permitirán estudiar las diferentes vías de degradación o sustancias relacionadas, tanto del producto biotecnológico de referencia como del biosimilar,
- Los estudios de estabilidad comparativos deben realizarse en condiciones aceleradas. En el caso de presentarse diferencias entre ambos estudios, se recomienda realizar un estudio comparativo de estabilidad a tiempo real, y
- Que se cumplan los requisitos contenidos en la normativa vigente.

El fabricante que desarrolla un producto biosimilar, en general, seguirá un proceso diferente a aquel desarrollado para el PBR. El proceso de fabricación de un biosimilar debe emplear conocimientos científicos y tecnología de vanguardia, para lograr un producto biosimilar de alta calidad que sea lo más parecido posible al PBR.

La caracterización del producto a registrar deberá realizarse con aplicación de técnicas apropiadas para la determinación de las propiedades físico-químicas, actividad

biológica, inmunoquímica (de corresponder) e impurezas. Estos criterios deberán ser considerados como elementos clave al momento de planificar el ejercicio de comparabilidad, teniendo en cuenta la complejidad de la entidad molecular involucrada.

Asimismo, dependiendo de las propiedades fisicoquímicas de la molécula (por ejemplo, la estructura primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria, proteínas con o sin modificaciones post-transduccionales, así como también el grado de glicosilación, modificaciones N/C terminal, entre otros), la autoridad podrá estimar como suficientes o insuficientes los antecedentes, comunicando esta última situación al requirente y otorgándole un plazo para la presentación de mayores antecedentes.

A través de su caracterización y análisis, y por lo tanto de los resultados obtenidos en esas evaluaciones, el medicamento biotecnológico cuya autorización de registro se solicita, podrá ser evaluado como de comportamiento comparable en términos de calidad, para continuar con los pasos siguientes de estudios de seguridad y eficacia y poder demostrar finalmente ser biosimilar con el producto biotecnológico de referencia.

2.2.-SEGURIDAD Y EFICACIA DE UN BIOSIMILAR

2.2.1. Estudios pre-clínicos y clínicos requeridos

El alcance de las pruebas pre-clínicas y clínicas de comparabilidad deberá estar sustentado en las pruebas de caracterización y calidad comparativa del medicamento biotecnológico, mientras más caracterizado esté el producto y mejor se demuestre su comparabilidad físico-química, menor evidencia pre-clínica y clínica se requerirá.

El estudio de comparabilidad en esta fase deberá estar acompañado de estudios pre-clínicos y clínicos completos o acotados según sea el caso.

Las características del producto y los resultados del estudio de comparabilidad relativos a caracterización y aspectos de calidad, deben tomarse en consideración al diseñar el programa pre-clínico comparativo.

No se podrán presentar estudios pre-clínicos y clínicos abreviados para la autorización de un registro sanitario, en los casos siguientes:

- Si se presentan diferencias significativas en el sistema de expresión celular en comparación con el producto biotecnológico de referencia,
- Si se presentan diferencias significativas en los resultados obtenidos por los métodos de purificación utilizados.
- Si existe la presencia de una mezcla compleja de impurezas relacionadas con el producto o con el proceso, la cual ha sido mal caracterizada,

Dependiendo de los factores anteriores, la cantidad de estudios requeridos para avalar la eficacia y seguridad puede variar considerablemente, por lo que se debe determinar caso a caso.

2.2.1.1 Estudios pre-clínicos

Los estudios pre-clínicos deben ser de naturaleza comparativa y se deben diseñar para detectar diferencias en las respuestas entre el producto biosimilar y el de referencia.

2.2.1.1.1 Estudios *in vitro*

- Farmacodinámicos, que corresponden a bioensayos comparativos entre el PNS y el de referencia, generalmente de unión a receptores o determinaciones basadas en células, por ejemplo análisis de proliferación celular o citotoxicidad.

2.2.1.1.2 Estudios *in vivo*

- Toxicidad, en un estudio a dosis repetida de tipo comparativo, que deben ser efectuados sobre modelos animales apropiados (una o más especies en las que el producto biológico de referencia haya mostrado actividad farmacodinámica o toxicológica). En lo posible debe incluir determinación de anticuerpos.
- Según la via de administración, puede ser necesario evaluar la tolerancia local. Si fuera factible, esta evaluación puede realizarse como parte del estudio de toxicidad a dosis repetidas descrito.

2.2.1.2 Antecedentes clínicos

Para el diseño del estudio de comparabilidad en su fase clínica, se deben tomar en consideración los resultados de los estudios de comparabilidad previos, tanto de caracterización y de aspectos de calidad, como los resultados de estudios pre-clínicos, para efectos de evaluar si corresponde proseguir con el estudio de comparabilidad en la fase clínica, con información abreviada; o bien, el producto que solicita el registro sanitario, debe someterse a una evaluación de registro ordinario, presentando todos los antecedentes clínicos completos.

La decisión de proseguir con un estudio de comparabilidad en la fase clínica, con información abreviada para obtener el registro sanitario de un producto biotecnológico, o bien someterse a una evaluación de registro ordinario se basa en la presentación de estudio(s) clínico(s) de comparabilidad de un medicamento biosimilar, que debe empezar con los estudios farmacocinéticos (FC) y farmacodinámicos (FD) comparativos, seguidos por ensayo(s) comparativo(s) clínico(s) de eficacia y seguridad y estudios comparativos de inmunogenicidad. Estos datos deberán ser suficientes para identificar todas las posibles diferencias de seguridad, de lo contrario el solicitante de registro sanitario deberá someterse a evaluación de registro ordinario.

Para obtener el registro sanitario con información abreviada se deben presentar los siguientes estudios comparativos directos:

- Estudios farmacocinéticos
- Estudios farmacodinámicos
- Estudios de eficacia y seguridad clínica
- Estudios de Inmunogenicidad

Al conceder el registro sanitario, el Instituto de Salud Pública debe requerir del titular la presentación de un plan de manejo de riesgos (según Norma Técnica Nº

140/12), el que puede ser presentado en forma previa a la solicitud de registro o posteriormente, dentro de un plazo definido en la parte resolutiva de la resolución de autorización emitida por el ISP.

2.2.1.2.1 Estudios farmacocinéticos

- Se deben realizar para las mismas vías de administración solicitadas y con dosis comprendidas en el intervalo terapéutico recomendado para el producto biológico de referencia.
- Deben ser de tipo comparativo, realizado en la población más sensible y tener un diseño que permita la detección de diferencias entre el biosimilar y el producto biotecnológico de referencia, es decir, estudios cruzados con dosis única en una población homogénea y utilizar una dosis donde la sensibilidad para detectar diferencias sea mayor.

Por regla general, un estudio farmacocinético de dosis única resultará suficiente. No obstante, en aquellos casos de productos que presenten una farmacocinética tiempo-dependiente (por ejemplo, de liberación controlada) se debe realizar estudios farmacocinéticos comparativos a dosis múltiple.

Son recomendables los estudios cruzados porque disminuyen la cantidad de pacientes requeridos y presentan menor variabilidad entre los sujetos.

En algunos casos como medicamentos con vida media larga o que fácilmente inducen la formación de anticuerpos, es mejor un diseño de grupos paralelos.

Para la autorización de un biosimilar, generalmente, no se requieren otros estudios farmacocinéticos, como estudios de interacciones (con fármacos que probablemente se usen en forma concomitante) o estudios en poblaciones especiales (por ejemplo niños, ancianos o pacientes con insuficiencia renal o hepática).

2.2.1.2.2 Estudios farmacodinámicos

Dentro del estudio de comparabilidad clínico, los estudios farmacodinámicos comparativos deben basarse en el marcador farmacodinámico más relevante para determinar la actividad farmacológica del PBS en una población adecuada, utilizando aquellas dosis dentro de la parte alta de la curva dosis/respuesta en orden a detectar de la mejor manera posible, cualquier diferencia potencial entre el PBS y el PBR.

Usualmente se requieren estudios clínicos para demostrar una eficacia comparable entre el producto biosimilar y el producto biotecnológico de referencia. Pero, en ciertos casos, los resultados de los estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos son suficientes para extrapolar la eficacia del producto biosimilar en una indicación determinada, evitando la realización de estudios clínicos controlados. Estos casos son los siguientes:

1. Cuando las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del producto biotecnológico de referencia son bien conocidas y están bien caracterizadas.

2. Cuando existe al menos un marcador validado asociado a la eficacia, el que puede utilizarse como medida sustituta y permite establecer una relación entre la respuesta biológica sustituta y la eficacia clínica.

3. Cuando la relación entre la dosis/exposición, los marcadores farmacodinámicos relevantes y la respuesta/eficacia del PBR se encuentren bien establecidos.

Para el caso de aquellos productos que satisfagan las pruebas de comparación señaladas precedentemente, los solicitantes de su registro sanitario podrán abreviar o, excepcionalmente, eximirse de la presentación de datos clínicos, según lo indican las guías empleadas como referenciales para el registro de productos biosimilares que se señalan en el Anexo 1. Aquellos casos en los que los estudios de comparabilidad no logran entregar datos suficientes para caracterizar apropiadamente el producto ni demostrar su naturaleza comparable con el producto de referencia, deberán suministrar datos clínicos según se indica a continuación.

2.2.1.2.3 Estudios de eficacia clínica

Cuando los estudios anteriores suministran información suficiente para demostrar que el producto biotecnológico es de naturaleza comparable al producto de referencia, en la mayoría de los casos, se deberá proceder con la realización de un estudio de comparabilidad de eficacia y seguridad entre el PBS y el PBR. Éste debe consistir en un estudio clínico controlado, de eficacia y seguridad comparativa con el producto biotecnológico de referencia en la población blanco.

Estos estudios se consideran abreviados, sin embargo, el solicitante de registro sanitario podrá optar por presentar estudios clínicos completos para su producto, en caso de no contar con los estudios de comparabilidad efectuados con el producto referente que se determine.

Para la demostración de eficacia entre un producto biosimilar y un producto biotecnológico de referencia, por lo general se requiere la realización de un estudio clínico comparativo controlado, ciego o doble ciego, con asignación aleatoria y con una suficiente potencia estadística para detectar diferencias clínicamente significativas. Si, por algún motivo, no se pueden realizar estudios ciegos, el solicitante debe demostrar que los resultados están libres de sesgos significativos. El resultado de este estudio debe demostrar equivalencia en la eficacia de ambos productos.

Los parámetros y márgenes de comparabilidad clínica deben haberse justificado sobre la base clínica y estadística, siendo especificados previamente a la realización de dichos estudios y deben estar claramente señalados en el reporte de los estudios de eficacia y seguridad comparativos que se presente a evaluación.

El diseño de los estudios clínicos de eficacia comparativos y la ejecución de los mismos, deben asegurar la validez científica del estudio.

2.2.1.2.4 Estudios de Inmunogenicidad

La característica fundamental que diferencia a las moléculas de síntesis química de aquellas obtenidas por biotecnología es el riesgo de inmunogenicidad, propiedad

inherente a estas últimas. El hecho de ser moléculas biológicamente activas derivadas de células vivas, hace que posean el potencial de activar la respuesta inmunitaria, con las posibles consecuencias clínicas que se pueden derivar de este hecho. En ese sentido el estudio de inmunogenicidad no podrá durar menos de un año.

La inmunogenicidad se refiere al proceso mediante el cual, el cuerpo humano se encarga de generar una respuesta a la introducción de una sustancia extraña (en este caso una proteína). La repuesta consiste en producir anticuerpos que se ligan a las proteínas extrañas, inactivándolas y formando un complejo antígeno-anticuerpo, que pueden llevar a serias complicaciones y efectos adversos.

La inmunogenicidad representa la preocupación de seguridad más importante relacionada con los productos biológicos, diferentes a vacunas.

Los factores que afectan la inmunogenicidad y que potencialmente están relacionados con el producto son:

- Secuencia de aminoácidos,
- Grado de glicosilación,
- Pureza (material celular patrón),
- Excipientes,
- Estabilidad y almacenamiento,
- Los problemas también se pueden deber a la sustancia activa o a la formulación,
- Dosis y vía de administración, (Vía SC>I.V.),
- Dosis, intervalo de dosis, y
- Sistema inmune del huésped

La inmunogenicidad de un PBS, siempre debe ser investigada clínicamente previo a su autorización sanitaria. Esto es necesario, incluso cuando se ha demostrado la semejanza en eficacia y seguridad entre un PBS y su PBR, debido a que la inmunogenicidad del PBS de todas formas puede ser distinta, variando de una reacción clínicamente irrelevante a una reacción seria.

En el estudio de comparabilidad, se debe realizar estudios de inmunogenicidad, los cuales deben realizarse siempre en seres humanos, debido a que los datos obtenidos en animales, generalmente, no son predictivos de la respuesta inmunitaria en el hombre.

Se deben comparar la frecuencia y el tipo de anticuerpo producido entre el biosimilar y el producto biotecnológico de referencia. También, las posibles consecuencias clínicas de la respuesta inmunitaria. La comparación debe ser directa, el usar un grupo control externo en el estudio de comparabilidad no es adecuado, dado que usualmente la respuesta se ve alterada por diferencias en la población de pacientes estudiada, el período de observación, los tiempos de muestreo, el tipo de ensayo e interpretación de resultados.

Generalmente, la información de inmunogenicidad que es obtenida a partir de los estudios clínicos comparativos de eficacia (aquellos que tienen potencia estadística para la eficacia primaria), permiten la detección de un alza en la inmunogenicidad del PBS en comparación con el PBR y este dato, entonces, se considera suficiente para otorgar el registro sanitario. Sin embargo, en los casos que la eficacia del biosimilar haya sido demostrada sólo a través de estudios comparativos de tipo

farmacocinéticos/farmacodinámicos, será obligatorio, para conceder el registro sanitario, la presentación del estudio de comparabilidad de inmunogenicidad en la población blanco.

Como el número de participantes es limitado en la etapa de investigación clínica, no es posible tener información suficiente respecto de las posibles complicaciones inmunológicas de un producto biotecnológico, por lo que generalmente estos casos son detectados con un buen plan de farmacovigilancia y manejo de riesgos.

La forma y condiciones para la presentación de estos estudios clínicos, así como las conclusiones y extrapolaciones que de ellos pueden deducirse, se realizarán de acuerdo a lo indicado en las guías empleadas como referenciales para el registro de productos biosimilars que se señalan en el Anexo 1. Aquellos casos en los que los estudios de comparabilidad clínica no logren entregar datos suficientes para caracterizar apropiadamente el producto ni demostrar su naturaleza comparable con el producto de referencia, deberán suministrar datos clínicos completos, según establece la regulación.

2.3.- PLAN DE MANEJO DE RIESGOS

El plan de Manejo de Riesgos se ajustará a lo dispuesto en la Norma Técnica N°140/12 del MINSAL.
El titular de registro deberá presentar un plan de manejo de riesgo dentro de un plazo definido por el Instituto de Salud Pública.

V.-EXTRAPOLACIÓN DE INDICACIONES

Para la extrapolación de indicaciones, se debe considerar lo estipulado en las guías empleadas como referenciales para el registro de productos biosimilars que se señalan en el Anexo 1, por ejemplo, el mecanismo de acción y/o los receptores farmacológicos involucrados deben ser similares, la seguridad e inmunogenicidad fueron caracterizados en una población sensible, utilización de un modelo de análisis clínico sensible capaz de detectar diferencias entre el biosimilar y el producto biotecnológico de referencia, existencia de un marcador farmacodinámico de eficacia validado.

Una vez aprobado el Biosimilar es un producto que se sustenta por si mismo, para propósito de cualquier solicitud de concentraciones, e indicaciones adicionales.

VI.- MODIFICACIONES QUE PODRÍAN AFECTAR LA SEGURIDAD Y EFICACIA DEL PRODUCTO BIOTECNOLÓGICO

Para un cambio en el proceso de fabricación, el titular de registro sanitario deberá realizar una demostración de comparabilidad. Los productos a ser comparados serán las versiones pre-cambio y post-cambio del biosimilar. Las comparaciones con el producto biotecnológico de referencia no son requeridas

VII.- IMPLICANCIAS DE LA AUTORIZACION DE REGISTROS DE PRODUCTOS BIOSIMILARES

La autorización sanitaria de un producto biosimilar, posibilita intercambiabilidad o sustitución entre productos, siempre que se realice mediante un proceso escalonado, procedimentado y bajo estrecha supervisión médica.

La intercambiabilidad se realizará, por decisión del médico quien evaluará los riesgos y beneficios e informara al paciente sobre estos últimos. Los pacientes deberán estar en conocimiento de la sustitución de sus medicamentos biotecnológicos.

VIII.- RESUMEN

1.-Los siguientes requisitos serán necesarios para los productos biotecnológicos que soliciten un registro sanitario:

a) Productos biotecnológicos innovadores

Deberán presentar el dossier completo avalando la calidad, seguridad y eficacia, presentando estudios, preclínicos, clínicos de fase I, II y III.

Estudios clínicos de inmunogenicidad.

Plan de manejo de riesgo, de acuerdo a Norma Técnica Norma Técnica N°140/12.

b) Productos biotecnológicos biosimilares, que solicitan registro en base al estudio de comparabilidad con el producto biotecnológico de referencia.

Dossier de calidad completo comparativo con el de referencia.

Preclínicos y clínicos según el grado de caracterización de la molécula y el grado de semejanza en calidad con el PBR.

Estudios clínicos de inmunogenicidad comparativos, a menos que éstos estén incluidos en el estudio clínico comparativo de eficacia y estén realizados en el grupo de pacientes más sensible. Se requerirá hacer un estudio de extensión de inmunogenicidad, en los casos en que sea necesario completar el tiempo establecido para estos estudios.

Plan de manejo de riesgo, de acuerdo a Norma Técnica Norma Técnica N°140/12 .

c) Productos biotecnológicos no innovadores que solicitan registro sin basarse en la comparabilidad con el medicamento de referencia.

Deberán presentar el dossier completo avalando la calidad, seguridad y eficacia, presentando estudios, preclínicos, clínicos I, II y III.

Estudios clínicos de inmunogenicidad.

Plan de manejo de riesgo, de acuerdo a Norma Técnica Norma Técnica N°140/12.

IX.-PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS REGISTRADOS SEGÚN DS 1876/95

Se procederá en forma progresiva a solicitar los antecedentes que aseguren la calidad, eficacia y relación riesgo/ beneficio de estos medicamentos. Los criterios para esta priorización, así como los antecedentes solicitados y los plazos para entregarlos, serán transparentados a través de una Resolución del Ministerio de Salud.

X. LISTA DE PRINCIPIOS ACTIVOS BIOTECNOLÓGICOS Y PRODUCTOS DE REFERENCIA.

Principios activos y sus respectivas presentaciones respecto de los cuales podrá admitirse abreviación de estudios clínicos en el proceso de registro sanitario

PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	DOSIS UNITARIA	CLASIFICACIÓN
SOMATROPINA	LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE	16 U.I./mL 36 U.I./mL	HORMONA DE CRECIMIENTO
EPOETINA ALFA	LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE	1000 U.I. 2000 U.I. 3000 U.I. 4000 U.I.	ESTIMULANTE DE LA ERITROPOYESIS
EPOETINA ALFA	SOLUCIÓN INYECTABLE 40.000 UI/1 mL	40.000 U.I.	ESTIMULANTE DE LA ERITROPOYESIS
FILGRASTIM	SOLUCIÓN INYECTABLE	48 MUI/1,6 mL 30 MUI/0,5 mL	ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS
INTERFERÓN ALFA 2A	SOLUCIÓN INYECTABLE	3 MUI/0,5 mL 9 MUI/0,5 mL 6 MUI/0,5 mL	ANTINEOPLÁSICOS
INSULINA HUMANA	SUSPENSIÓN INYECTABLE	100 U.I./mL	HIPOGLUCEMIANTES PARENTERALES
INFLIXIMAB	LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE	100 mg	INHIBIDOR DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA

- **LISTADO DE PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS DE REFERENCIA (PBR)**

Principio Activo	Producto de Referencia En Chile	Dosis Unitaria	N° registro	Clasificación	Vía de administración	Titular
Somatropina	Genotropin Liofilizado para solución inyectable, con solvente	16 U.I./mL 36 U.I./mL	B-1475/11 B-1960/11	Hormona de crecimiento	subcutánea	Pfizer Chile S.A.
Epoetina – alfa	*Eprex solución inyectable	40.000 U.I./mL	No fue renovado	Estimulante de la eritropoyesis.	Intravenosa-Subcutánea	JOHNSON & JOHNSON DE CHILE S.A.
Filgrastim	Neupogen solución inyectable	48 MU/1,6mL 30 MU/0,5mL 30 MU/mL	B-2329/13 B-28/12 B-2328/13	Estimulante de Colonias de Granulocitos	Intravenosa y Subcutánea	ROCHE CHILE LTDA.
Interferon alfa-2a	Roferon-A solución inyectable	3 MUI/0,5 mL 9 MUI/0,5 mL 6 MUI/0,5 mL	B-2080/09 B-2081/09 B-2082/09	Antineoplásicos	Subcutánea	ROCHE CHILE LTDA.
Insulina Humana	Humulin N suspensión inyectable	100 U.I./mL	B-1496/11 B-1497/11 B-1498/11	Hipoglucemiantes Parenterales	Subcutánea	ELI LILLY DE CHILE LTDA.
Insulina Humana	Humulin R solución inyectable	100 U.I./mL	B-1499/11	Hipoglucemiantes Parenterales	Subcutánea - Intravenosa	ELI LILLY DE CHILE LTDA.
Insulina Humana Isofana + Insulina Humana	Humulin 70/30 suspensión inyectable	100 U.I./mL	B-1494/11	Hipoglucemiantes Parenterales	Subcutánea	ELI LILLY DE CHILE LTDA.
Infliximab	Remicade liofilizado para solución inyectable	100 mg	B-664/10	Inhibidor del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF alfa)	Intravenosa	JOHNSON & JOHNSON DE CHILE S.A.
Folitropina alfa	Gonal F solución inyectable	300 UI/0.5 mL 450UI/0.75mL 900 UI/1,5 mL	B-1809/09 B-1810/09 B-1811/09	Hormona sexual y modulador del sistema genital, gonadotropinas	Subcutánea	Merck S.A.
Folitropina alfa	Gonal F liofilizado para solución inyectable con solvente	75 UI 450 UI 1050 UI	B-1883/10 B-1830/09 B-1831/09	Hormona sexual y modulador del sistema genital, gonadotropinas	Subcutánea	Merck S.A.

Estos listados se irán actualizando de acuerdo al estado del arte, los que serán establecidas por resolución del Ministerio, a propuesta del Instituto.

XI ANEXOS

Anexo 1

GUÍAS REFERENCIALES PARA DEMOSTRAR COMPARABILIDAD EN EFICACIA Y SEGURIDAD ENTRE UN BIOSIMILAR Y UN REFERENTE

Para demostrar comparabilidad de eficacia y seguridad, para los siguientes productos biotecnológicos, se puede usar como guías referenciales las aprobadas por la EMA y sus actualizaciones:

1.-Insulina Humana Recombinante *(Guidance on similar medicinal products containing recombinant human soluble insulin. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005)*

2.-Epoetinas *(Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins. EMEA/CHMP/BMWP/94526/05)*

3.-Somatropina Recombinante *(Guidance on similar medicinal products containing somatropin. EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005)*

4.-Factor estimulante de la colonia granulocítica (rG-CSF) *(guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor. EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005)*

5.-Interferón α *(Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alfa, EMEA/CHMP/BMWP/102046/2006).*

6.-Anticuerpos monoclonales, *(Guideline on similar biological medicinal productscontaining monoclonal antibodies – non-clinical andclinicalissue.* EMA/CHMP/BMWP/403543/2010)

7. - Hormona Folículo Estimulante (Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH)).
EMA/CHMP/BMWP/671292/2010.

Anexo 2

MODELO Y ESTRUCTURA PARA LA ELABORACIÓN DE UN PLAN DE MANEJO DE RIESGOS.

I. **Portada**

II. **Tabla de contenidos**

III. **Parte I: Plan de Farmacovigilancia**

a. **Especificaciones de seguridad:** Debe estar constituido por un resumen de los riesgos de importancia que se han identificado o que son potenciales para el producto farmacéutico, y la información relevante con la que aún no se cuenta. También debe establecer qué poblaciones se encuentran en situación potencial de riesgo (cuando es probable que se utilice el producto), y los asuntos de seguridad pendientes que requieren mayor investigación para perfeccionar la comprensión de la relación beneficio/riesgo durante el período posterior a la aprobación del producto.

b. **Plan de Farmacovigilancia:** En general, el plan de FV describe en detalle las medidas de FV relacionada a los riesgos potenciales y a los identificados en la especificación de seguridad. Este plan debe describir en detalle las actividades de rutina de FV llevadas a cabo por el titular del registro para el medicamento en particular que se está evaluado

IV. **Parte II: Plan de minimización de riesgos:** El Plan de Minimización de Riesgos es un programa estratégico de seguridad orientado al manejo de nuevos riesgos identificados en el periodo de post-comercialización o incluso al seguimiento de los riesgos conocidos en poblaciones previamente estudiadas. Es recomendable que este plan se desarrolle con objetivos prácticos, específicos y medibles para poder alcanzar las metas y esto dependerá del tipo, frecuencia y severidad del riesgo identificado.

V. **Resumen del plan de manejo de riesgos:** En este ítem se debe proporcionar una tabla resumen con todas las acciones de farmacovigilancia y de minimización de riesgos, tanto de rutina como adicionales

El Instituto de Salud Pública podrá establecer requisitos de mayor especificidad, mediante Resolución.

ii.-BIBLIOGRAFIA

1.- D.S. N° 3 del 2010, Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano. Ministerio de Salud, Subsecretaria de Salud Pública (25 de enero de 2010).

2.- Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos similares (PBS). Comité de Expertos en Estandarización Biológica. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009.

3. - Guideline on Comparable Biological Medicinal Products, CPMP/437 /04, EMA.

4.- Guideline on Comparable Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-clinical and Clinical Issues, CHMP/42832/05, EMA.

5.- Guideline on Comparable Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues CHMP/49384/2005, EMA.

6.- ICH Q1A (R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products (Second Revision).

7.- ICH Q2 (R1): Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology.

8.-ICH Q5C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products, 1995, EMA.

9.- ICH Q5E: Comparability of Biotechnology/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process, 2004, EMA.

10.- ICH Q6B: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products,1999 , EMA.

11.- ICH S6: Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals, 1997.

12.- ICH E2E. ICH Harmonised Tripartite Guideline - Pharmacovigilance Planning, "E2E", Step 4 version, 2004.

13.- B.Calvo y L. Zúñiga, Medicamentos Biotecnológicos: Requisitos Exigidos para el Desarrollo y Aprobación de Comparable Biocomparables, B., Información tecnológica, Vol. 21 N° 6, 2010.

14.- www.who.int Organización Mundial de la Salud, Final Comparable Biocomparable Meeting Report (septiembre 2007).

15.- INESME (Instituto de Estudios Médicos), Medicamentos Biotecnológicos, Características Diferenciales, 2006, Madrid.

16.- ICH Topic Q5B Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cell Lines Used for Production of r-DNA Derived Protein Products.

17.- ICH Topic Q5A (R1) Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin.

18.- ICH Topic Q5D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterisation of CellSubstrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products.

19.- D.Niederwieses y S. Schmitz, Comparable Biocomparable Agents in Oncology/ Haematology: from approval to practice, European Journal of Haematology 86 (277-288).

20.- Guideline on Immunogenicity Assessment of Monoclonal Antibodies Intended for in Vivo Clinical Use EMA/CHMP/BMWP/86289/2010.

21.- Guideline on Immunogenicity CHMMP/14327/06.

22.- Norma Técnica Nº 129 "Guia Para la Realización y Presentación de Estudios de Estabilidad de Productos Farmacéuticos en Chile y su Anexo". Minsal 18/01/2012.

23.- Norma Técnica Nº 140 "Norma General Técnica Sobre Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Productos Farmacéuticos de Uso Humano". Minsal 20/06/2012.