

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**ANÁLISIS DE LAS REGULACIONES DE LOS PRODUCTOS
BIOLÓGICOS/BIOTECNOLÓGICOS Y BIOSIMILARES EN
COSTA RICA CONTRA LAS DE LOS PAÍSES DE ALTO
ESTÁNDAR QUE GARANTICEN CALIDAD, SEGURIDAD Y
EFICACIA DE DICHOS MEDICAMENTOS**

MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA

Estudiante:

MARÍA CRISTINA CASTRO MASÍS

Tutor:

CARLOS MORA RODRÍGUEZ

Lectora:

LEXI CHAVEZ SILES

SEDE ARANJUEZ, SAN JOSE

MARZO DEL 2018

Agradecimientos

Primeramente, agradecer a Dios por ser tan bueno conmigo y permitirme llegar hasta donde estoy el día de hoy, por levantarme cada vez que caía y por no dejarme sola en cada etapa de mi vida, buena y no tan buena

A mis padres por creer en mí y brindarme apoyo en cada decisión de mi vida, económica y emocionalmente, por acompañarme y no dejarme sola y por hacerme sentir su orgullo en cada momento.

A mis hermanos y sus familias, por siempre darme el apoyo incondicional y hacerme saber cuan orgullosos se sienten de mí siempre.

A todos mis profesores, desde el primero hasta el último; los cuales fueron los pilares en estos 7 años de formación, que compartieron conmigo sus conocimientos y apoyo e impartieron en mi su fuerza y profesionalismo, lo cual me ayudó a ser la profesional que soy hoy.

A mi tutor, que aunque nunca fue mi profesor en materia, decidió apoyarme y ser mi guía en el tema elegido, a pesar del riesgo que esto le llevara, el Doctor Carlos Mora, a este le agradezco infinitamente por la ayuda brindada durante estos meses de preparación de mi trabajo de graduación; sin su ayuda este proceso no hubiese tan exitoso.

A los ángeles que puso Dios en mi camino durante estos 7 años, esas personas que más que compañeros se convirtieron en mis amigos y hermanos, Alison Blanco que fue mi amiga y mi hermanita y estuvo conmigo de inicio a fin, a Andrea Mata que siempre me apoyó y muchos otros como Yanina Zumbado, Maria José Boza, Joselyn Vega, Braulio Chacón y todos aquellos que dejaron una huella importante en mi vida, que me hicieron reír y crecer. Gracias amigos por el apoyo en los momentos difíciles y las palabras de ánimo cuando creía que no podía más.

A Daniela Lara, por ser más que mi amiga, mi hermana, que siempre me dio su apoyo, desde el primer día hasta el último, dándome sus consejos, su compañía y su maravillosa amistad. Dani, no hubiera sido lo mismo sin ti.

A mis jefes, en cada uno de los trabajos que he tenido durante el proceso, que siempre creyeron en mí y me brindaron apoyo para salir adelante y lograr alcanzar mis metas.

Y a todas esas las personas que conocí durante estos 7 años de crecimiento personal y profesional; mil gracias porque de todos aprendí algo. Me llevo muchos lindos recuerdos de mi tiempo de universidad.

Gracias a la vida, por darme la oportunidad de estudiar la carrera de mis sueños, farmacia.

Dedicatoria

A mi Dios por todas las cosas buenas que me dio para poder salir adelante con la frente en alto y con la mayor experiencia. Y a mis padres por todo sus esfuerzo; mi mamá quien me escuchó llorar miles de veces y siempre estuvo conmigo.



Universidad Internacional de las Américas

Código de Ética

La suscrita **Maria Cristina Castro Masis** graduada de la carrera de **Farmacia** de la Universidad Internacional de las Américas, se compromete a cumplir, durante el ejercicio profesional, con el Código de Ética de la Institución, que se rige por los siguientes principios:

PROBIDAD: Actuar siempre con rectitud y honradez.

PRUDENCIA: Actuar con pleno conocimiento de la materia sometida a su consideración.

JUSTICIA: Permanente disposición hacia las funciones de la profesión, bajo los lineamientos legales que debe respetar todo profesional.

RESPONSABILIDAD: Cumplir con los deberes, tanto en calidad como en oportunidad.

DISCRECIÓN: Guardar respeto sobre los hechos o informaciones de los que tenga conocimiento con motivo del ejercicio profesional, sin que esto perjudique las funciones y responsabilidades.

INDEPENDENCIA DE CRITERIO: No involucrarse o comprometerse con situaciones, intereses o actividades contrarias a la moral, a la sana crítica y que, por ley, sean incompatibles con las funciones profesionales correspondientes.

DIGNIDAD Y DECORO: Actuar con sobriedad y moderación.

TOLERANCIA: Evidenciar una actitud paciente y de comprensión ante las opiniones divergentes que puedan expresar otras personas.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	4
Planteamiento del Problema.....	5
Objetivos	6
Objetivo general	6
Objetivos específicos	6
Justificación.....	7
Antecedentes	9
Internacionales	10
Nacionales	12
Proyecciones	13
CAPÍTULO II: MARCO DE REFERENCIA	15
Medicamentos Naturales.....	15
Medicamentos de Síntesis Química	16
Medicamento innovador.....	16
Medicamento genérico.....	16
Medicamentos de Síntesis Biológica	17
Medicamento biológico/biotecnológico.....	17
Clasificación del medicamento de síntesis biológica.....	18
Medicamento biosimilar.....	18
Características de los Medicamentos Biológicos/ Biotecnológicos.....	20
Evaluación de la Calidad y Regulación de los productos a nivel global (EMA/ICH/FDA).	21
Evaluación para productos biológicos.	21
Consideraciones generales en el desarrollo de medicamentos biológicos.	22
Consideraciones en la Documentación.	23

Evaluación preclínica de la seguridad de los productos biológicos/ biotecnológicos.	24
Evaluación para productos biosimilares.....	25
Consideraciones en el desarrollo y documentación de registro para medicamentos biosimilares.	25
En resumen, para productos biológicos y biosimilares se cuenta, según la autoridad, del siguiente listado:	34
FDA.....	34
EMA.....	36
Calidad de productos biotecnológicos/biológicos.....	36
Presupuesto.	37
Buenas Prácticas de Fabricación.	37
Desarrollo farmacéutico.	37
Gestión del ciclo de vida.	38
Evaluación de los productos para comercializar y liberar un producto biológico en FDA y EMA.....	39
Para el caso de la FDA.	39
EMA.....	39
Evaluación de la calidad y regulación de los productos Bilógicos/Biotecnológicos y Biosimilares en Costa Rica	41
Evaluación de los productos Bilógicos/Biotecnológicos y Biosimilares para el ingreso y comercialización a Costa Rica	42
Liberación de lotes de Productos Biológicos.....	43
Control de los Medicamentos Biológicos.	44
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	46
Enfoque	46
Diseño	46

Fuentes de información	47
Bibliográficas	47
Criterios de inclusión y exclusión.....	48
Inclusión.....	48
Exclusión.....	48
Categorías de análisis	49
Procedimiento de Recolección y Análisis de Información	50
Fase 1	50
Fase 2	51
Fase 3	51
Fase 4	51
Fase 5	51
Cronograma.....	52
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS	53
Análisis comparativo de la Regulación para la Verificación de Calidad de un producto biológico/biotecnológico y biosimilar en Costa Rica contra el control de la misma en los países de alto estándar.....	53
Análisis comparativo de los requisitos a nivel Regulatorio para Registro y mantenimiento de un fármaco biológico/biotecnológico y biosimilar que existen en Costa Rica con el control de la misma en los países de alto estándar.....	65
Análisis comparativo de los requisitos de ingreso y control de comercialización de un fármaco biológico/biotecnológico y biosimilar que existen en Costa Rica con el control de la misma en los países de alto estándar.....	80
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	83
Conclusiones	83
Recomendaciones.....	85

REFERENCIAS	87
ANEXOS	91
Anexo 1. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos en Costa Rica	91
Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos	91
Anexo 2. Listado de medicamento biológicos/biotecnológicos y biosimilares registrados en Costa Rica	119

FIGURAS

FIGURA 1. DIFERENCIAS ENTRE MEDICAMENTOS TRADICIONALES Y FÁRMACOS BIOTECNOLÓGICOS	19
FIGURA 2. RESUMEN PARA LA AUTORIZACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS (EMA).	33
FIGURA 3. EJEMPLOS DE BIOSIMILARES Y BIOLÓGICOS APROBADOS EN ALTO ESTÁNDAR	42

TABLAS

TABLA 1. CATEGORÍAS DE ANÁLISIS	50
---------------------------------	----

TABLA 2. CRONOGRAMA DE DESARROLLO DE LA TESIS	53
TABLA 3. COMPARACIÓN EN LA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD EN UN FÁRMACO BIOLÓGICO/BIOTECNOLÓGICO EN FDA, EMA Y COSTA RICA	54
TABLA 4. COMPARACIÓN EN LA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE UN FÁRMACO BIOSIMILAR EN FDA, EMA Y COSTA RICA	60
TABLA 5. COMPARACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN LEGAL REQUERIDA PARA LOS PROCESOS REGULATORIOS DE UN FÁRMACO BIOLÓGICO/BIOTECNOLÓGICO EN FDA, EMA Y COSTA RICA	66
TABLA 6. COMPARACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN LEGAL REQUERIDA PARA LOS PROCESOS REGULATORIOS DE UN FÁRMACO BIOSIMILAR EN FDA, EMA Y COSTA RICA	69
TABLA 7. COMPARACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN TÉCNICA Y CLÍNICA (CALIDAD Y SEGURIDAD) REQUERIDA PARA LOS PROCESOS REGULATORIOS DE UN FÁRMACO BIOLÓGICO/BIOTECNOLÓGICO EN FDA, EMA Y COSTA RICA	74
TABLA 8. COMPARACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN TÉCNICA Y CLÍNICA (CALIDAD Y SEGURIDAD) REQUERIDA PARA LOS PROCESOS REGULATORIOS DE UN FÁRMACO BIOSIMILAR EN FDA, EMA Y COSTA RICA	76
TABLA 9. EVALUACIÓN DEL CONTROL DE INGRESO Y COMERCIALIZACIÓN AL PAÍS DE UN PRODUCTO BIOLÓGICO/BIOTECNOLÓGICO Y DE PRODUCTOS BIOSIMILARES EN COMPARACIÓN A LOS CONTROLES PARA LOS PAÍSES DE ALTO ESTÁNDAR	80

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema

Hoy en día existe gran cantidad de fármacos de síntesis química o natural modificada, los cuales salen al mercado como forma farmacéutica con o sin patente (innovadores o genéricos) para el tratamiento de una amplia gama de enfermedades. Sin embargo, este tipo de medicamentos ya no alcanza a cubrir las patologías que día con día se desarrollan, y es por esta razón que empresas de alto desarrollo y vigilancia médica han tomado el camino de la innovación en medicamentos biológicos o moléculas grandes, ya que los fármacos desarrollados a partir de moléculas pequeñas, son entonces de menor tamaño y menos complejidad que los biológicos y se sintetizan químicamente; por el contrario, los biológicos son más grandes y más complejos y se crean a partir de células vivas, por lo que también la evaluación del mismo es diferente a la de un medicamento regular innovador o bioequivalente. (Pfizer Inc., 2017, párr. 4).

Según lo indicado por Calvo, et al., 2010, la aproximación genérica estándar es la demostración de bioequivalencia con un medicamento de referencia a través de estudios adecuados de biodisponibilidad, que normalmente es aplicable a los productos obtenidos por síntesis química, no es científicamente apropiada para los productos biológicos/biotecnológicos debido a su complejidad. (Calvo y Zuñiga, 2010, p. 127).

Por tanto, en la actualidad, con la nueva línea de medicamentos en desarrollo, tendrán que aplicarse guías específicas de "medicamentos biosimilares", ya que los medicamentos biosimilares no son genéricos y deben ser objeto de rigurosos ensayos antes de obtener la autorización de comercialización.

Debido a esto, nace la necesidad de verificar si la calidad de los productos biológicos y biosimilares que ingresan a nuestro país es correctamente evaluada y, así mismo, si la regulación para el registro de los mismos es un buen filtro a su comercialización, a fin de asegurar que lo que se ofrezca a los pacientes se encuentra calificado, ya que a medida que aparezcan más productos biosimilares en el mercado, habrá más opciones de medicamentos disponibles para las

personas con alguna patología, y estos medicamentos pueden ayudar a mejorar su calidad de vida. (Tresca, 2016, p. 2).

Con base en las consideraciones anteriores surge la necesidad de evaluar la situación nacional actual de la siguiente forma:

¿Cómo es la regulación en Costa Rica según las consideraciones establecidas por países de alto estándar (FDA y EMA/ICH) para ofrecer productos biológicos y biosimilares garantizando la Calidad, seguridad y eficacia de este tipo de fármacos?

Objetivos

Objetivo general

Analizar las Regulaciones de los productos biológicos/biotecnológicos y biosimilares en Costa Rica contra las de los países de alto estándar que garanticen calidad, seguridad y eficacia de dichos medicamentos.

Objetivos específicos

Diferenciar los requisitos de Registro Sanitario de productos, tanto biológicos como biosimilares, en Costa Rica con los países de alto estándar.

Comparar las consideraciones de calidad de los productos biológicos/biotecnológicos y biosimilares de Costa Rica contra lo estipulado en FDA y EMA/ ICH.

Evidenciar si Costa Rica está preparada para la importación, control y comercialización de medicamentos biológicos/biotecnológicos y biosimilares en comparación con la normativa vigente en los países de alto estándar.

Justificación

Es importante destacar que un medicamento biológico es un medicamento basado en síntesis biológica, no química; por lo tanto, la evaluación regulatoria y de calidad del mismo es diferente a la de un medicamento regular innovador o bioequivalente; de esta forma, es importante mencionar que los medicamentos biosimilares no son genéricos, ya que, adelante se explica que sus requisitos equivalen a los de un biológico innovador y que pueden ser objeto de rigurosos ensayos antes de obtener la autorización de comercialización.

De forma trascendente para la sociedad los productos biológicos tienen un histórico de éxito en el tratamiento de muchas enfermedades crónicas que traen riesgo a la vida. La experiencia clínica y el perfil de seguridad establecido de los productos de referencia deben contribuir para el desarrollo de productos biológicos similares (PBS). El desempeño clínico de los biológicos es muy influenciado por el proceso de fabricación, y algunos estudios clínicos también serán necesarios para sostener la seguridad y eficacia de un PBS. (Araujo, 2012. p. 254).

Al tener los productos biológicos este histórico de éxito en el tratamiento de muchas enfermedades crónicas y enfermedades raras, además de la experiencia clínica y el perfil de seguridad establecido de estos productos, el desarrollo de esta investigación es muy conveniente, debido a que tiene como objetivo dar a conocer a los profesionales en medicamentos sobre cuáles son los requisitos que nuestro país les exige a los medicamentos biológicos y a los biosimilares para ser clasificados en esta categoría y lograr llegar hasta nuestros pacientes. Así mismo, dar a conocer cuál es la calidad que se exige a estos productos para ser utilizados por nuestra población, en comparación con lo que es requerido en los países de alto estándar.

Entre los hechos a destacar, en cuestión de los medicamentos biológicos (biotecnológicos), cabe mencionar que estos tienen el potencial de superar a los fármacos convencionales, no solo por su eficacia sino, sobre todo, porque actuarán donde ellos son inanes o incapaces de combatir la enfermedad. En este orden de ideas, analizar su calidad, así como además sus costos y posibilidades de acceso para la mayoría de la población, es una tarea que debe acometerse para

aportar claridad sobre lo que ya es y será, un asunto de primer orden en la atención de las necesidades de salud pública.

Con estudios y análisis se ha podido encontrar que hoy por hoy estos fármacos significan un gran peso presupuestal en el Sistema de Seguridad Social en Salud Pública, tomándose en cuenta que los mismos aún distan de ser el 30% del total de los fármacos; sin embargo, aunque estos sí son los más costosos, su uso es muy específico y particularmente efectivo. Por tanto, se plantea la urgente necesidad de emprender la investigación sobre estos medicamentos de cara a las necesidades de salud pública y determinar si, con respecto a ellos, se puede predicar la existencia de biosimilares siempre y cuando su evaluación sea lo verdaderamente efectiva para asegurar que el producto es apto para dar al paciente en una situación específica. (Uribe, 2013, p. 5).

Tal como se menciona anteriormente, los medicamentos biotecnológicos prometen ser eficaces contra enfermedades específicas y complicadas tal como lo son el cáncer, Alzheimer, diabetes y tantas otras enfermedades contra las que en la actualidad no existe una solución terapéutica. Básicamente, su alto costo se debe a que su obtención implica un elevado conocimiento científico y tecnológico que, en lenguaje profano, significa un proceso de ADN recombinante, con miras a diseñar una nueva molécula que al ser introducida en el organismo genere un cambio en su metabolismo, obteniéndose la curación o mejoría sustancial de la dolencia. (Uribe, 2013, p. 5). Por lo tanto, su evaluación debe ser mucho más restrictiva, ya que estos nuevos fármacos pretenden mejorar la calidad de vida del paciente.

Al tomar en cuenta los resultados que un fármaco biológico y biosimilar traerá a las personas, la evaluación de estos es de las pautas más importantes para su uso; por lo tanto, considerando que la regulación de los productos biológicos está en desarrollo en nuestro país y aún no está completada, se evalúa la importancia en el objetivo de la investigación, la cual es evaluar si los requisitos en Costa Rica están acordes con las regulaciones a nivel mundial, además de conocer los requisitos que se deben cumplir al tratarse de estos medicamentos:

1. Medicamento biológico de síntesis compleja.
2. Medicamento biosimilar, correspondiente a un medicamento biológico que contiene una versión de la sustancia activa de un medicamento biológico original ya autorizado.

Para estos últimos, debido a su complejidad, su biosimilitud debe ser correctamente evaluada para respaldar la seguridad del mismo para la población. Adicionalmente no está de más destacar que de estos ninguno es producido en el país y, por lo tanto, hay que encarar si se cuenta con la capacidad de importación, evaluación y una vez aprobados, criterios de análisis adecuados y así poder contar con toda la información necesaria para los mismos.

Debido a lo mencionado anteriormente, nace la idea de realizar un análisis para verificar si los productos biológicos realmente cumplen con las características que deben y en el caso de aquellos que quieran iniciarse en el mercado bajo la etiqueta de biosimilar, evaluar si el mismo va a estar en cumplimiento con las normas correctas (evaluadas comparativamente) y si tendrá así entonces la seguridad y eficacia en su evaluación regulatoria y de calidad, garantizando sus propiedades a los pacientes que los necesitan.

Antecedentes

Para el acopio de los antecedentes, tanto a nivel internacional como nacional, pertinentes para esta investigación, se emplearon datos electrónicos de diferentes sitios. Dentro de los utilizados en el ámbito internacional se encuentran los de la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS), revistas de medicina en línea como Scielo, Azierta (Science to Bussines), páginas oficiales de entidades de alto estándar como FDA y EMA, bases de datos de países de Latinoamérica, entre otras. En el ámbito nacional se obtuvo información de la Universidad de Costa Rica (UCR) y la Universidad Internacional de las Américas (UIA), así como la página oficial del Ministerio de Salud.

Internacionales

Araujo, 2012, en su publicación en ELSELVIER, bajo el título “Consideraciones Regulatorias sobre Productos Biológicos en Brasil”, comenta que los biosimilares son productos biológicos desarrollados para competir con los de referencia que han estado en el mercado durante mucho tiempo y que han sido patentados y cuentan con la protección del mercado, y que las directrices de la OMS sobre evaluación de Biosimilares proporcionan una guía clara para los reguladores sobre cómo desarrollar y obtener aprobación para estos productos. Este artículo aplica el interés de la población de Brasil en seguir los lineamientos de Autoridades Reguladoras de alto estándar y, por ende, esta línea sirve de base en lo que puede adoptar nuestro país.

En el 2013, en Perú se desarrolla un estudio de “Medicamentos biológicos y biosimilares: lo que pueden hacer las organizaciones de pacientes”, desarrollado por International Alliance of Patients organization en Perú en el 2013, el cual proporciona a las organizaciones de pacientes información sobre cómo pueden abogar por el acceso de los pacientes a medicamentos seguros, de alta calidad, accesibles y modernos. Los países a lo largo del mundo se encuentran en diferentes etapas en términos de disponibilidad de los medicamentos biológicos, su regulación y farmacovigilancia. Este artículo permite a los pacientes en este caso asegurarse del medicamento que están consumiendo e informarse del mismo. Lo cual ayuda a notar que los profesionales de la Salud en dicho país, además de preocuparse por la Calidad de sus biológicos y biosimilares, desean informar a la población.

Begoña y Leyre estudian en el 2010, en España, los “Requisitos Exigidos para el Desarrollo y Aprobación de Biosimilares” publicado en la revista de formación Tecnológica, donde revisan las directrices europeas de comparabilidad que establecen la metodología para la determinación de biosimilitud entre los medicamentos biosimilares (follow-on biologics en USA) y el medicamento biológico de referencia; en su estudio mencionan que los medicamentos biosimilares son medicamentos biológicos parecidos pero no idénticos al medicamento original y pueden ser fabricados por cualquiera al finalizar el periodo de patente de los medicamentos originales. En el artículo se detallan las directrices de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) a tener en cuenta en el

desarrollo y aprobación de estos medicamentos. Se demuestra durante el estudio que los medicamentos biosimilares no pueden considerarse medicamentos genéricos, siendo necesario realizar una serie de ensayos adicionales previos a la obtención de la autorización de comercialización que los genéricos comunes no requieren.

Con este artículo, puede verse como en otros países en este caso España, también surgió la necesidad de hacer una comparación entre la regulación que usan ellos en su evaluación a estos medicamentos y la de alto estándar para así demostrar la calidad del servicio que brindan a su país para estos procesos. Con esto, podemos encontrar la importancia que tiene este estudio en Costa Rica y la idea de alinearse a una evaluación rigurosa (como son los países de alto estándar regulatorio), por parte de las Instituciones responsables en Costa Rica para así aceptar en el mercado de Salud, productos que han sido evaluados correctamente.

Uribe, en el 2013, en Colombia, en su tesis de “Medicamentos biológicos y biosimilares: Reglamentación por el derecho a la salud” analiza las diferentes regulaciones que a nivel tanto internacional como nacional se han adaptado o se están debatiendo, para la reglamentación de los medicamentos biotecnológicos y biosimilares. Esto apoya la razón de hacer este tipo de estudios y, como aporte al trabajo en cuestión, respalda el hecho de que las referencias más importantes son organizaciones tales como EMA, FDA, ICH.

Kingham, Klasa, y Hessler, en el 2014 realizaron una publicación en “Biological Drug Products: Development and Strategies” sobre las directrices regulatorias claves para el desarrollo de biológicos en Estados Unidos y Europa, realizando una comparación exhaustiva entre sí, donde proporciona una descripción general de los reglamentos regulatorios de los Estados Unidos y la UE, con sus esquemas de evaluación, desde ensayos no clínicos hasta ensayos clínicos y su aprobación; además, discuten acerca de las consideraciones para el desarrollo global de productos biológicos, y terminan discutiendo acerca de los problemas que hay para el desarrollo específico de vacunas.

Nacionales

A nivel nacional, el Ministerio de Salud es quien ha comenzado a desarrollar normativas que evalúan la calidad de los medicamentos biológicos, teniendo aún pendiente el desarrollo completo de estas para los biosimilares. Sin embargo estos últimos se acercan a los mercados de forma agigantada y aún no existe un estudio que indique cómo está la regulación y evaluación en Costa Rica con base en lo que debe ser evaluado para que el medicamento sea apto para el consumo de los pacientes.

Como investigación en regulación de medicamentos, Torres, en el 2017, analizó parte de esta. Sin embargo, desde el ámbito de medicamentos de origen químico, en su tesis de “Normas establecidas, estudios requeridos y grupos terapéuticos que están incluidos en la clasificación de medicamentos innovadores e intercambiables de Costa Rica”. Este estudio ayuda a ver el desarrollo que Costa Rica podría tener a futuro con base en los lineamientos de Biológicos, según lo que se ha logrado al día de hoy con el desarrollo de la Regulación para los medicamentos de Síntesis Química; sin embargo, esta referencia no genera información suficiente para este estudio, sino que demuestra el reto al que se deben enfrentar las Instituciones de Salud, ya que un biológico y su biosimilar no representan la misma comparación que existe entre un innovador y su genérico.

El antecedente útil encontrado para esta investigación, a nivel nacional, se trata de una investigación realizada en el Hospital San Juan de Dios, por Ureña, donde se habla de “La Importancia de la Biotecnología en el desarrollo de medicamentos”, realizado en el 2013, donde se menciona el enorme potencial para el tratamiento de la enfermedad en nuevas formas de fármacos biológicos y biosimilares que antes no estaban disponibles para las pequeñas moléculas de fármacos químicos.

De esta forma se puede evaluar lo que se está pidiendo en Costa Rica por parte de la Autoridad, y revisar si se está llevando a cabo dicha revisión correctamente, en comparación con Reglamentos de países de referencia.

Por lo tanto, con esta investigación se obtiene, más que antecedentes, el desarrollo de un documento que pueda demostrar cuáles son las deficiencias y/o pendientes en Costa Rica y cómo estamos a nivel de alto estándar, en vista de la falta de investigación en este tipo de temas.

De forma general es importante mencionar que al ser la rama de medicamentos biológicos un proceso que se encuentra en desarrollo, no hay antecedentes suficientes para la evaluación de sistemas de calidad entre países de alto estándar y otros países subdesarrollados. Esto demuestra que, además de ser un reto para las instituciones de referencia mundial, la evaluación y desarrollo de moléculas complejas es también un reto para el resto de países subdesarrollados y, en este caso, muy importante para Costa Rica, revisar y adoptar una normativa de calidad para la seguridad de que el producto que entre al mercado y esté a disposición del consumidor tenga la mayor probabilidad de que es apto y está técnica y científicamente aprobado.

Proyecciones

Hoy en día los productos biológicos han llegado a cubrir necesidades importantes en el área de la farmacia y productos, como Mabthera (Rituximab), que ya tienen su biosimilar, sin conocer si realmente nuestra regulación se encuentra completamente desarrollada para que esto sea así.

En esta investigación se pretende realizar una publicación donde se pueda dar a conocer cómo está nuestra situación en temas de medicamentos biológicos y biosimilares, y qué cosas pueden mejorarse, con el fin de que los profesionales de la salud de las diferentes empresas y los entes reguladores en nuestro país puedan conocer la situación de Costa Rica en el ámbito de desarrollo de fármacos de síntesis biológica, así como de ofrecerles la posibilidad de encontrar información concerniente a este tipo de medicamentos dada globalmente de una forma más sencilla, lo cual es de gran importancia para mejorar en el futuro la evaluación de los mismos, con el fin de proporcionarle al paciente medicamentos seguros y bien referenciados, a la hora de establecer un tratamiento que pueda curar, tratar o prevenir la enfermedad de la que padece y que no ha sido efectivamente tratada con fármacos de síntesis química. Además, esta publicación pretende incluir fármacos biológicos y biosimilares registrados en Costa Rica, que además están ya aprobados en EMA/ICH, lo cual puede ayudar a los profesionales de Salud a tener el respaldo de

que el producto, que van a prescribir, es también usado en los países de alto estándar también, ya que se encuentran aprobados en los mismos, y esto puede servirle de respaldo al paciente para que confíe en lo que nuestro sistema de Salud ofrece.

Contar con un artículo que demuestre la calidad de nuestra regulación y vigilancia en términos de este tipo de fármacos.

Realizar charlas para dar a conocer cómo va el desarrollo de la regulación y evaluación de la calidad de los productos biológicos y biosimilares en Costa Rica, y cómo puede mejorarse para llegar a tener un sistema de control de estos fármacos como en los países de alto estándar.

Trabajar en el Ministerio de Salud, evaluando y desarrollando documentos y directrices junto con equipos interdisciplinarios para asegurar que Costa Rica cuente con la regulación adecuada para garantizarle al paciente medicamentos seguros, eficaces y confiables que le ayuden a mejorar su calidad de vida en situaciones de enfermedades crónicas o degenerativas.

CAPÍTULO II: MARCO DE REFERENCIA

En este este segundo capítulo, definido como marco de referencia, se contempla información de diferentes autores que aportaran a la investigación su respectiva relevancia.

De forma introductoria, es de suma importancia conocer algunas definiciones básicas que servirán de base para la investigación; entre estas la principal es la de fármaco (medicamento), que a pesar de que su síntesis puede variar, siempre estará compuesto por un principio activo. Según Betés, 2008, se define como principio activo a la sustancia química que se utiliza por su actividad farmacológica; en otras palabras, es el responsable del efecto farmacológico. (p .5).

Por otra parte, debe existir una diferenciación entre los distintos medicamentos que hay. Los medicamentos en forma general se encuentran clasificados en tres grandes grupos, los cuales en sí mismos tienen su propia clasificación; sin embargo, para fines de la investigación en cuestión es importante conocer que de forma general se tienen: medicamentos naturales, medicamentos de síntesis química y medicamentos biológicos.

Según lo mencionado para la presente investigación, la clasificación se definirá de la siguiente forma:

Medicamentos Naturales

Son aquellos productos procesados, industrializados y etiquetados con propiedades medicinales, que contienen en su formulación ingredientes obtenidos de las plantas, animales, minerales o mezclas de estos. Pueden contener excipientes, además del material natural (RTCA 11.03.64:11, 2013, p. 4).

Medicamentos de Síntesis Química

Son sustancias simples o compuestas, sintéticas, o mezcla de natural y sintética, con forma farmacéutica definida, empleada para diagnosticar, tratar, prevenir enfermedades o modificar una función fisiológica de los seres humanos. (RTCA 11.03.59:11., 2013, p. 6). A su vez, este tipo de medicamentos se clasifica en dos grandes grupos, según sus características:

Medicamento innovador

El medicamento innovador u original es el primer fármaco en aparecer en el mercado a nivel mundial; estos son patentados en la Agencia de Aprobación y Registro de Medicamentos Internacional; pueden ser de una sola forma farmacéutica o más, con las mismas o diferentes dosis, con estudios de diversos tipos: físico, químico, farmacológico, fisiológico, farmacéutico y clínicos, entre otros. Los innovadores deben tener un nombre patentado, y el principio activo que contiene debe contar con la denominación común internacional (nombre genérico dado por una agencia internacional). (Saavedra, 2010, p .13).

Medicamento genérico

Los medicamentos genéricos son similares o una copia del innovador, los cuales vienen con un nombre genérico. Estos deben ser registrados con estudios de equivalencia terapéutica, ya sea por bioequivalencia in vivo, in vitro o estudios clínicos. Su manufactura se puede realizar en las industrias donde se inventaron los innovadores o también en las locales o regionales que fabrican similares o genéricos donde existe GMP y GLP. (Saavedra, 2010, p .13).

Medicamentos de Síntesis Biológica

Medicamento biológico/biotecnológico

Producto farmacéutico que ha sido elaborado con materiales de partida (de los cuales se fabrica o de los que se extrae el principio activo) de origen biológico, tales como microorganismos, órganos y tejidos de origen animal o vegetal, células o fluidos (incluyendo sangre y plasma) de origen humano o animal y los diseños celulares (sustratos celulares, sean o no recombinantes, incluidas las células primarias); así como los productos de origen biotecnológico, los relacionados con la terapia génica o celular y los de naturaleza compleja o alta complejidad molecular de origen biológico que en el futuro se considerarán a la luz de los conocimientos científicos y la experiencia reguladora obtenida hasta ese momento. (RTCR 440: 2010, 2017, p. 7).

Un biológico es un tipo de medicamento que se crea dentro de una célula viva. Los científicos crean medicamentos biológicos cambiando el ADN dentro de ciertas células. Las células se cambian de modo que estén programadas para replicarse indefinidamente. Una vez que las células son capaces, se replican y/o también se alteran para que estén programados para crear el anticuerpo que desean los científicos. (Tresca 2016, p. 1).

Es importante hacer una aclaración entre un medicamento biológico y uno biotecnológico, ya que aparentemente parecen querer decir lo mismo, pero que en realidad son totalmente diferentes en temas de definición, aunque no tanto en evaluación, ya que, poseen sus diferencias en términos de terapias avanzadas.

En los medicamentos biológicos la sustancia activa es una sustancia biológica; es decir, producida o extraída directamente de una fuente biológica. Debido a su complejidad, se necesita una combinación de ensayos físico-químicos y biológicos, proceso de producción y proceso de control para su caracterización y determinación de su calidad (EMA/ICH (2006), p. 5).

Algunos ejemplos de medicamentos biológicos son: productos hemoderivados, productos inmunológicos (como sueros o vacunas) y alérgenos.

En cambio, los medicamentos biotecnológicos se preparan a partir de células cultivadas en bancos celulares, las cuales poseen una modificación en su ADN para convertirlas en fabricantes de sustancias que de forma natural no fabrican. Por ejemplo, las proteínas recombinantes y los anticuerpos monoclonales son medicamentos biotecnológicos. La excepción son los metabolitos microbianos como antibióticos, aminoácidos, carbohidratos, y otras sustancias de bajo peso molecular. (EMA/ICH (2006). p. 6).

Clasificación del medicamento de síntesis biológica

Los productos biológicos incluyen una amplia gama de productos como vacunas, sangre y componentes sanguíneos, alérgenos, células somáticas, terapia génica, tejidos y proteínas terapéuticas recombinantes. (FDA, 2017, p. 15).

Medicamento biosimilar

Un medicamento biosimilar es un medicamento parecido a un medicamento biológico que ya ha sido autorizado (el “medicamento biológico de referencia”). La sustancia activa de un medicamento biosimilar es parecida a la del medicamento biológico de referencia. (Calvo y Zuñiga, 2010, p. 2).

Las directrices de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) consideran a los biosimilares como entidades totalmente diferentes a los productos originales, y destacan la importancia que tiene el proceso de fabricación de los biofármacos (Calvo y Zuñiga, 2010).

En un marco comparativo en los medicamentos de interés para esta investigación, los medicamentos biosimilares y de referencia (biológicos) se utilizan generalmente a la misma dosis para tratar la misma enfermedad. Teniendo en cuenta que ambos medicamentos son parecidos, pero no idénticos, la decisión de tratar a un paciente con el medicamento de referencia

o el biosimilar debe tomarse en base a la opinión de un profesional sanitario cualificado. El nombre, apariencia y empaquetado de un medicamento biosimilar difieren de los del medicamento biológico de referencia (EMA, 2007).

Dentro de las diferencias encontradas entre los biosimilares y los medicamentos de referencia correspondientes podemos citar las siguientes (Schellekens y Moors, 2010, p. 5): Patrón de glicosilación diferente, composición de la formulación y contenido en impurezas.

Según lo anterior descrito y ya conociendo en forma general la complejidad de un medicamento biológico con respecto a uno de síntesis química, es importante mencionar lo indicado por Iglesias, González, Moreno, Tejerina. 2013 (p. 224), que, debido al proceso innovador que implica su desarrollo y producción, estos medicamentos presentan diferencias sustanciales respecto a los “Fármacos Tradicionales o Clásicos”. Estos últimos están compuestos por moléculas de menor tamaño, poseen una estructura química más simple, su peso molecular es menor y son obtenidos mediante síntesis físico-química (véase la figura 1).

Figura 1. Diferencias entre Medicamentos Tradicionales y Fármacos Biotecnológicos

	FÁRMACOS TRADICIONALES	BIOFÁRMACOS
Obtención	Síntesis química	Participan organismos vivos (células, tejidos, etc.)
Proceso de producción	Controlado y pocos pasos críticos	Muchos pasos críticos
Estructura del compuesto	Simple, homogénea, bien caracterizada	Compleja, heterogénea y menos caracterizada
Peso molecular	Bajo (<1 kDa)	Alto (>50 kDa)
Grado de Inestabilidad	Menor	Mayor (depende de las células, cepa o cultivos empleados)
Mecanismo de acción	Generalmente específico	Variable o aún desconocido
Administración	Usualmente vía oral	Generalmente vía parenteral (subcutánea, intravenosa)
Riesgo de Inmunogenicidad	Menor	Mayor

Fuente: (Iglesias y Correa, 2013, p. 224).

La elaboración y administración de los medicamentos biológicos está sujeta a normativas y exigencias específicas por parte de las agencias reguladoras para garantizar su eficacia y seguridad, lo que hace que comparativamente resulten más costosos que los fármacos tradicionales. (Iglesias, González, Moreno, Tejerina. 2013, p. 223).

Características de los Medicamentos Biológicos/ Biotecnológicos

Para la obtención de fármacos biológicos se suele emplear la tecnología del ADN recombinante e híbrido, más generalmente incorporando el material genético a organismos vivos (bacterias, hongos y otros), lo que permitirá que estos organismos sinteticen un producto terapéutico concreto. Desde el punto de vista bioquímico, estos fármacos son esencialmente cadenas polipeptídicas, proteínas o glucoproteínas, y esto explica que durante todo el proceso de su producción sea preciso un control riguroso. Es fundamental que la unión de los aminoácidos, así como la posterior glucosilación de la molécula proteica, se efectúe de forma adecuada para lograr el plegamiento correcto que determina la estructura tridimensional del compuesto, con el fin de conservar los procesos farmacodinámicos y farmacocinéticos inherentes al producto, garantizando además su eficacia, tolerancia y seguridad (Iglesias, González, Moreno, Tejerina. 2013, p. 224).

Las autoridades sanitarias deben velar por la salud de los ciudadanos en general. En la Unión Europea (UE), desde que se aprobó en 1965 la primera directiva comunitaria, la legislación sobre fármacos ha mantenido la consecución de dos objetivos primordiales: la protección de la salud pública y la libre circulación de los medicamentos.

Así, el propósito de crear guías específicas de regulación para el desarrollo, obtención y distribución de fármacos biotecnológicos es igual que para otros productos medicinales: la protección de los usuarios o pacientes. Debido a las características de los fármacos biológicos, al empleo cada vez más frecuente de la biología molecular y la tecnología de fabricación, las agencias reguladoras imponen nuevas exigencias para la aprobación de un fármaco biológico.

La regulación sobre autorización y comercialización de medicamentos biotecnológicos y biosimilares queda establecida al amparo de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) de forma centralizada para todos los estados miembros de la Unión Europea (Araujo 2012, p. 254).

Dicha regulación en general varía de un país a otro y, teniendo en cuenta que es la EMA la que desarrolla las directrices iniciales, es esta según lo estudiado la que ha ido desarrollándose y sirviendo de base para los demás países. Podemos así mencionar las características de esta regulación y la de FDA que es la siguiente agencia de alto estándar de mayor relevancia a nivel mundial, tomando las bases generales que un producto biológico y su biosimilar debe cumplir.

Con esto, además debe tomarse en cuenta que debe establecerse la similitud con el medicamento de referencia en términos de características de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia basadas en un ejercicio de comparabilidad exhaustivo. Según lo indicado en EMA, 2014:

En principio, el concepto de biosimilaridad es aplicable a cualquier medicamento biológico. Sin embargo, en la práctica, el éxito del desarrollo de un biosimilar dependerá de la capacidad de producir un medicamento que sea similar al medicamento de referencia, y de demostrar convincentemente la naturaleza similar de los productos en cuestión. Esto incluye la caracterización y comparación fisicoquímicas y biológicas completas y requiere conocimiento sobre cómo interpretar cualquier diferencia entre un biosimilar y su medicamento de referencia. (EMA, 2014, p. 3).

Evaluación de la Calidad y Regulación de los productos a nivel global (EMA/ICH/FDA)

Evaluación para productos biológicos.

La evaluación de los medicamentos depende del tipo de producto biológico que se trate; en este caso se clasifica de la siguiente forma: (Iglesias, González, Moreno, Tejerina. 2013 pp. 225-226).

Consideraciones generales en el desarrollo de medicamentos biológicos.

Existen tres áreas que deben ser cuidadosamente consideradas: estabilidad, compatibilidad y actividad biológica en estudios de pre formulación o de formulación. A continuación, nos referiremos a los procedimientos que abarcan las áreas anteriormente enunciadas.

Caracterización.

Sobre la naturaleza y propiedades de la sustancia activa y de los excipientes en la formulación del producto: tamaño molecular, carga y propiedades de superficie. Además, se han de describir los elementos estructurales responsables de la actividad biológica, sitios activos, receptores y lugares de unión al ligando y las características responsables de la transducción de la señal. También deben ser evaluadas las interacciones entre el principio activo y los excipientes, así como determinar y caracterizar la existencia de inmunogenicidad.

Proceso de fabricación.

La calidad de los productos biológicos viene definida por el proceso de producción y fabricación elegido.

Pequeños cambios en el proceso pueden afectar de forma importante la calidad del producto; de ahí que, el desarrollo del proceso de fabricación sea de suma importancia en este tipo de productos. Por tanto, los parámetros que definen los procesos de fabricación deben estar bien especificados para una correcta valoración de los aspectos relacionados con la calidad del producto. Parte fundamental en el proceso es la de mantener condiciones de asepsia durante el proceso de fabricación, ya que en la mayoría de los casos no es posible someter los productos a procesos de esterilización.

Compatibilidad.

Es muy importante establecer la posible interacción de las sustancias activas con los excipientes del producto final. La aparición de modificaciones en la actividad de la superficie proteica se relaciona con inmunogenicidad y cambios en la actividad biológica.

Estabilidad de la sustancia activa.

Debe quedar perfectamente definida, incluyendo las vías de degradación y cómo la formulación y las condiciones de fabricación y almacenamiento, pueden influir en la degradación. La estabilidad del producto, formulado o de la sustancia activa debe ser evaluada bajo distintas condiciones del proceso.

Consideraciones en la Documentación.

Dentro de la información general, deberá aparecer la nomenclatura, estructura y propiedades. Se deben describir los procesos de fabricación y sus controles. Así mismo, se especificarán todos los materiales usados en la fabricación de la sustancia activa, atendiendo a los estándares de calidad y control de los componentes utilizados. (Iglesias, González, Moreno, Tejerina. 2013, p. 226).

En caso de materia prima de origen biológico, se debe indicar la procedencia y los diferentes estados del proceso de fabricación en el que son empleados. Deberán indicarse los criterios de control de los pasos críticos dentro del proceso de fabricación. (Iglesias, González, Moreno, Tejerina. 2013, p. 226).

En relación con el proceso de fabricación.

Este deberá ser controlado, mejorado y optimizado durante las primeras fases de los ensayos clínicos, y deberán ser introducidos en el informe final del producto. Cualquier cambio en el proceso de fabricación deberá ser recogido y presentado dentro del informe. Es especialmente

relevante porque permitirá identificar las distintas versiones del proceso en relación con los lotes utilizados tanto en los estudios preclínicos como clínicos.

La caracterización de las sustancias biotecnológicas o biológicas.

Esta es indispensable y debe incluir la determinación de sus propiedades físico-químicas, actividad biológica, propiedades inmunoquímicas, grado de pureza y determinación de las impurezas. La caracterización debe quedar establecida entre las etapas previas del desarrollo a la fase I, y si se introducen cambios, será necesario validar la caracterización.

Procedimiento analítico y su validación.

Este es de suma importancia, así como un análisis de lotes (demostrar la calidad del producto que será utilizado en las fases preclínica y clínica).

Evaluación preclínica de la seguridad de los productos biológicos/ biotecnológicos.

Es importante tener en cuenta que la seguridad relacionada con el uso de productos biotecnológicos puede estar relacionada con la presencia de impurezas o contaminantes durante el proceso de fabricación, por lo que el producto deberá estar bien caracterizado para permitir que la valoración de seguridad sea adecuada. En este sentido, cualquier cambio en el proceso de fabricación debería conllevar un análisis del potencial impacto sobre la seguridad de estos productos. En principio podrían ser suficientes estudios de comparabilidad básicos, relacionados con la caracterización bioquímica y biológica de la sustancia activa. (Iglesias, González, Moreno, Tejerina. 2013, pp. 226-228).

Sin embargo, pueden ser necesarios estudios adicionales; por ejemplo, de farmacocinética, farmacodinámica o seguridad. La actividad biológica puede ser evaluada usando experimentos in vitro e in vivo. Las especies animales empleadas deberían ser especies relevantes; es decir, aquellas en las que la sustancia a testar es activa farmacológicamente, debido a la expresión del receptor o un epítipo. Pueden utilizarse modelos animales de enfermedad, tanto inducida como

espontánea, animales transgénicos. Se debe obtener información sobre la relación dosis-respuesta, dosis tóxica y nivel al cual no se observa efecto adverso (NOAEL). Otro aspecto importante es la caracterización de la inmunogenicidad. (Iglesias, González, Moreno, Tejerina. 2013, pp. 226-228).

Tomando en consideración los puntos mencionados y debido a la estructura heterogénea y el complejo proceso de fabricación de los medicamentos biotecnológicos, antes de su aprobación siempre es primordial que exhiban amplios estudios preclínicos y clínicos, y también es mayor el número de filtros que deben superar en relación con los parámetros para evaluar su eficacia, calidad y seguridad. (Iglesias, González, Moreno, Tejerina. 2013, pp. 226-228).

Evaluación para productos biosimilares

Consideraciones en el desarrollo y documentación de registro para medicamentos biosimilares.

Se puede optar por desarrollar un nuevo medicamento biológico que se considere similar (medicamento biológico similar) en términos de calidad, seguridad y eficacia de un medicamento de referencia, que ha sido otorgado por una autorización de comercialización sobre la base de un expediente completo en la comunidad. El desarrollo de un medicamento biológico similar (biosimilar) se basa en parte en el conocimiento científico obtenido del medicamento de referencia, siempre que se haya demostrado que el principio activo del biosimilar es similar, en términos fisicoquímicos y biológicos, a la sustancia activa del medicamento de referencia (EMA, 2014, p. 228).

Los biosimilares se fabrican y controlan de acuerdo con su propio desarrollo, utilizando enfoques de vanguardia y teniendo en cuenta la información relevante y actualizada. El desarrollo del producto debe realizarse de acuerdo con las directrices de calidad de ICH y CHMP pertinentes.

Una comparación del biosimilar con un estándar disponible públicamente, con una monografía de farmacopea, no es suficiente para fines de comparabilidad. Debe demostrarse que el biosimilar es similar a un medicamento de referencia aprobado en la comunidad, que es seleccionado por la empresa que desarrolla el biosimilar. Por consiguiente, se requerirá un extenso ejercicio de comparabilidad con el medicamento de referencia elegido para demostrar que el producto biosimilar tiene un perfil similar en términos de calidad, seguridad y eficacia del medicamento de referencia (EMA, 2014, p. 228).

Se reconoce que el fabricante que desarrolla un producto biosimilar normalmente no tendría acceso a toda la información que podría permitir una comparación exhaustiva con el medicamento de referencia, particularmente con respecto al proceso de fabricación. Sin embargo, los datos analíticos presentados deben ser tales que se puedan obtener conclusiones firmes sobre la similitud fisicoquímica y biológica entre el medicamento de referencia y el biosimilar.

Si se lleva a cabo adecuadamente, el ejercicio de comparabilidad biosimilar a nivel de calidad, incluido el análisis de atributos de calidad pertinentes con herramientas analíticas suficientemente sensibles, podría permitir la presentación de una solicitud de autorización de comercialización conforme. En tal situación, normalmente se requeriría que se realicen programas relevantes de comparabilidad clínica y no clínica para completar el desarrollo biosimilar según lo establecido en la legislación y las directrices técnicas (EMA, 2014, p. 229).

Se requiere un dossier de calidad completa para un producto biosimilar tal como para un producto de síntesis química, y esto debe complementarse con la demostración de comparabilidad biosimilar, como se analiza en la guía correspondiente (EMA, 2014). Guidelines of Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Quality issues). Se debe, para este tipo de desarrollo, tener en cuenta que el ejercicio de comparabilidad para un producto biosimilar versus el medicamento de referencia es un elemento adicional a los requisitos normales del expediente de calidad. Y se deben analizar por separado sus secciones.

En particular, las versiones actuales de las siguientes pautas deben ser consultadas:

- Directriz sobre medicamentos biológicos similares (CHMP /437/04).
- Directriz sobre medicamentos biológicos similares que contienen proteínas derivadas de la biotecnología como sustancia activa: aspectos clínicos y no clínicos (EMA / CHMP / BMWP / 42832/2005).
- Guía sobre medicamentos biológicos similares que contienen anticuerpos monoclonales: cuestiones clínicas y no clínicas (EMA / CHMP / BMWP / 403543/2010).
- Guía ICH Q5E: Nota para orientación sobre productos biotecnológicos / biológicos sujetos a cambios en su proceso de fabricación (CPMP / ICH / 5721/03).
- Guía ICH Q5C: Nota para orientación sobre la calidad de los productos biotecnológicos: ensayos de estabilidad de productos biotecnológicos / biológicos (CPMP / ICH / 138/95).
- Guía ICH Q6B: Nota para orientación sobre especificaciones: Procedimientos de prueba y criterios de aceptación para productos biotecnológicos / biológicos (CPMP / ICH / 365/96).

Proceso de fabricación de un medicamento biológico similar.

El desarrollo y la documentación de los biosimilares debe abarcar dos aspectos distintos:

Las características moleculares y los atributos de calidad (QA) del perfil del producto objetivo deben ser comparables con el medicamento de referencia.

Rendimiento y consistencia del proceso de fabricación del biosimilar por sí mismo.

El perfil del producto objetivo de calidad (QTPP) de un biosimilar debe basarse en los datos recopilados sobre el medicamento de referencia elegido, incluida la información públicamente disponible y los datos obtenidos de la caracterización exhaustiva del medicamento de referencia.

Un biosimilar se fabrica y controla de acuerdo con su propio desarrollo, teniendo en cuenta la información de última generación sobre los procesos de fabricación y las consecuencias sobre las características del producto. En cuanto a cualquier medicamento biológico, el medicamento biosimilar se define por la composición molecular de la sustancia activa resultante de su proceso de fabricación, que puede introducir sus propias variantes moleculares, isoformas u otras

sustancias relacionadas con el producto, así como impurezas relacionadas con el proceso (EMA, 2014, p. 228).

Ejercicio de comparabilidad biosimilar.

Se requerirá un amplio ejercicio de comparabilidad para demostrar que el biosimilar tiene un perfil de calidad muy similar en comparación con el medicamento de referencia. Esto debería incluir análisis exhaustivos del medicamento biosimilar y de referencia propuesto, utilizando métodos sensibles y ortogonales para determinar no solo similitudes sino también diferencias potenciales en los atributos de calidad. Estos análisis deben incluir estudios comparativos paralelos a menos que se justifique de otra manera. Cualquier diferencia detectada en los atributos de calidad tendrá que estar debidamente justificada con respecto a su posible impacto en la seguridad y eficacia.

Si se confirman diferencias de calidad relevantes (para las cuales la ausencia de un impacto clínicamente relevante será difícil de justificar) puede ser desafiante reclamar similitud con el medicamento de referencia, y, por lo tanto, una Solicitud de Autorización de Comercialización completa puede ser más apropiada. Alternativamente, el solicitante podría considerar una revisión adecuada del proceso de fabricación para minimizar o evitar estas diferencias (EMA, 2014, p. 228).

El objetivo del ejercicio de comparabilidad de los biosimilares es demostrar que el producto biosimilar y el medicamento de referencia elegido por el solicitante son similares a nivel del medicamento terminado. No se espera que todos los atributos de calidad del producto biosimilar sean idénticos al medicamento de referencia. Sin embargo, cuando se detecten diferencias cualitativas y / o cuantitativas, tales diferencias deberían justificarse y, cuando sea pertinente, demostrar que no tienen ningún impacto en el rendimiento clínico del producto. Esto puede incluir datos no clínicos y / o clínicos adicionales, como se describe en la Directriz sobre medicamentos biológicos similares, así como en la Guía sobre medicamentos biológicos similares que contienen proteínas derivadas de la biotecnología como sustancia activa: cuestiones clínicas y no clínicas. Se debe prestar especial atención a los atributos de calidad que

puedan tener un impacto sobre la inmunogenicidad o la potencia, o que no se hayan identificado en el medicamento de referencia (EMA, 2014, p. 230).

Cuando se desea registrar un medicamento biosimilar se debe demostrar que el producto deseado (incluidas las sustancias relacionadas con el producto) presente en el producto terminado del biosimilar es similar al del medicamento de referencia. Por el contrario, las impurezas relacionadas con el proceso pueden diferir entre el originador y los productos biosimilares, aunque deben minimizarse. Es preferible confiar en los procesos de purificación para eliminar las impurezas en lugar de establecer un programa de pruebas no clínicas para su calificación. Deben explicarse las diferencias que pueden conferir una ventaja de seguridad (por ejemplo, niveles más bajos de impurezas), pero es poco probable que impidan la biosimilaridad.

Deben establecerse rangos cuantitativos para el ejercicio de comparabilidad biosimilar, cuando sea posible. Estos intervalos deben basarse principalmente en los rangos de atributos de calidad medidos del medicamento de referencia, y no deben ser más amplios que el rango de variabilidad de los lotes de medicamentos de referencia representativos, a menos que se justifique lo contrario. Debe analizarse la relevancia de los rangos, teniendo en cuenta el número de lotes de medicamentos de referencia evaluados, el atributo de calidad investigado, la edad de los lotes en el momento de la prueba y el método de prueba utilizado. Se puede utilizar un enfoque estadístico descriptivo para establecer rangos para los atributos de calidad, si se justifica adecuadamente. Cabe señalar que los intervalos aceptables utilizados para el ejercicio de comparabilidad biosimilar versus el medicamento de referencia deben manejarse por separado de las especificaciones de liberación (EMA, 2014, p. 230).

Se reconoce que el proceso de fabricación del medicamento de referencia evoluciona a lo largo de su ciclo de vida, lo que puede conducir a diferencias detectables en algunos atributos de calidad. Dichos eventos pueden ocurrir durante el desarrollo de un medicamento biosimilar y pueden dar lugar a un desarrollo de acuerdo con un QTPP que ya no es totalmente representativo del medicamento de referencia disponible en el mercado. Los rangos identificados antes y después del cambio observado en el perfil de calidad normalmente podrían utilizarse para respaldar el ejercicio de comparabilidad biosimilar a nivel de calidad, ya que cualquiera de los

rangos es representativo del medicamento de referencia. Los valores de los atributos de calidad que se encuentran fuera o entre los intervalos determinados para un atributo de calidad del medicamento de referencia deben justificarse adecuadamente con respecto a su posible impacto en la seguridad y la eficacia. También se debe tener en cuenta que no existe un requisito reglamentario para la re-demostración de la biosimilaridad una vez que se otorga la autorización de comercialización.

Consideraciones analíticas.

En paralelo, deben aplicarse amplios estudios de caracterización de vanguardia a los medicamentos biosimilares y de referencia, para demostrar con un alto nivel de seguridad que la calidad del biosimilar es comparable con el medicamento de referencia.

Es responsabilidad de la compañía farmacéutica demostrar que los métodos seleccionados utilizados en el ejercicio de comparabilidad biosimilar podrían detectar ligeras diferencias en todos los aspectos pertinentes a la evaluación de la calidad (por ejemplo, la capacidad de detectar variantes relevantes con alta sensibilidad). Los métodos utilizados en los estudios de caracterización forman una parte integral del paquete de datos de calidad y deben estar apropiadamente calificados para fines de comparabilidad. Si corresponde, las normas y los materiales de referencia (por ejemplo, de Ph. Eur., OMS) se deben usar para la calificación y estandarización de métodos (EMA, 2014, p. 231).

Para algunas técnicas analíticas, un análisis directo o de lado a lado del medicamento biosimilar y de referencia puede no ser factible o proporcionar información limitada (por ejemplo, debido a la baja concentración del principio activo y / o la presencia de excipientes interferentes, como la albúmina). Por lo tanto, las muestras podrían prepararse a partir del producto final (por ejemplo, extracción, concentración y / u otras técnicas adecuadas). En tales casos, las técnicas utilizadas para preparar las muestras deben ser delineadas, y su impacto en las muestras debe ser apropiadamente documentado y discutido

Propiedades fisicoquímicas.

La comparación fisicoquímica comprende la evaluación de parámetros fisicoquímicos y la identificación estructural de sustancias e impurezas relacionadas con el producto. Un programa de caracterización fisicoquímica debe incluir una determinación de la composición, propiedades físicas, estructuras primarias y de orden superior del biosimilar, utilizando metodologías apropiadas. La secuencia de aminoácidos diana del biosimilar debe confirmarse y se espera que sea la misma que para el medicamento de referencia. Las secuencias de aminoácidos N y C terminales, grupos SH libres y puentes disulfuro se deben comparar, según corresponda. Cualquier modificación / truncamiento debe cuantificarse y debe describirse cualquier variabilidad intrínseca o relacionada con el sistema de expresión. Cualquier diferencia detectada entre el medicamento biosimilar y el medicamento de referencia debe justificarse con respecto al patrón microheterogéneo del medicamento de referencia (por ejemplo, la variabilidad de la lisina C-terminal) (EMA, 2014, p. 231).

La presencia y el alcance de las modificaciones postraduccionales (por ejemplo, glicosilación, oxidación, desamidación, truncamiento) deberían caracterizarse adecuadamente. Si están presentes, las estructuras de carbohidratos se deben comparar a fondo; incluyendo el perfil global de glucanos, patrones de glicosilación específicos del sitio, así como la ocupación del sitio. La presencia de estructuras o variantes de glucosilación no observadas en el medicamento de referencia puede ser motivo de preocupación y requeriría una justificación adecuada, prestando especial atención a las estructuras no humanas (enlaces no humanos, secuencias o azúcares).

Actividad biológica.

El ejercicio de comparabilidad biosimilar debe incluir una evaluación de las propiedades biológicas del biosimilar y del medicamento de referencia como un paso esencial para establecer un perfil de caracterización completo. La actividad biológica es la habilidad o capacidad específica del producto para lograr un efecto biológico definido. Deben considerarse ensayos biológicos utilizando enfoques diferentes y complementarios para medir la actividad biológica, según corresponda. Dependiendo de las propiedades biológicas del producto, se pueden usar

diferentes formatos de ensayo (por ejemplo, ensayos de unión a ligando o receptor, ensayos enzimáticos, ensayos basados en células, ensayos funcionales), teniendo en cuenta sus limitaciones. Deben seguirse enfoques complementarios u ortogonales para adaptarse a las limitaciones relacionadas con las características de validación de bioensayos individuales. Si es relevante, se deben emplear ensayos por separado para evaluar la unión y la activación de los receptores. Cuando corresponda, se podrá realizar una referencia cruzada a la(s) sección(es) no clínica(s) y/o clínica(s) del expediente. Debería demostrarse que los ensayos biológicos son sensibles, específicos y suficientemente discriminatorios. Los resultados de los ensayos biológicos pertinentes deben proporcionarse y expresarse en unidades de actividad calibradas según un estándar de referencia nacional o internacional, cuando esté disponible y sea apropiado. Estos ensayos deben cumplir con los requisitos apropiados de la Farmacopea Europea para ensayos biológicos, si corresponde (EMA, 2014, p. 231).

Propiedades inmunoquímicas.

Tal como se detalla en la Directriz sobre medicamentos biológicos similares que contienen anticuerpos monoclonales -cuestiones clínicas y no clínicas-, las funciones inmunológicas de anticuerpos monoclonales y sustancias relacionadas (por ejemplo, proteínas de fusión basadas en IgG Fc) deben compararse completamente. Esto normalmente incluiría una comparación de la afinidad de los productos con el objetivo deseado. Además, debe compararse la afinidad de unión del Fc con receptores relevantes (por ejemplo, Fc γ R, C1q, FcRn), a menos que esté justificado. También se deben emplear metodologías apropiadas para comparar la capacidad de inducir funciones efectoras asociadas a Fab y Fc.

Pureza e impurezas.

Los perfiles de pureza e impureza del biosimilar y del medicamento de referencia deben compararse tanto cualitativa como cuantitativamente mediante una combinación de procedimientos analíticos. Deben utilizarse métodos ortogonales y avanzados, apropiados para identificar y comparar las sustancias e impurezas relacionadas con el producto. Esta comparación debe tener en cuenta las vías de degradación específicas (por ejemplo, oxidación, desamidación,

agregación) del producto biosimilar y las posibles modificaciones postraduccionales de las proteínas. Debería mencionarse la edad / vida útil del medicamento de referencia en el momento de la prueba, y su posible efecto en el perfil de calidad debería debatirse, cuando corresponda. La comparación de atributos de calidad relevantes, probados en puntos de tiempo y condiciones de almacenamiento seleccionados (por ejemplo, condiciones aceleradas o de estrés), podría utilizarse para respaldar aún más la similitud de las vías de degradación del medicamento de referencia y del biosimilar.

Se espera que las impurezas relacionadas con el proceso (por ejemplo: proteínas de células huésped, ADN de células hospedadoras, reactivos, impurezas corriente abajo y otras) difieran cualitativamente de un proceso a otro.

Así de forma general se presenta a continuación una Guía para la autorización de medicamentos biosimilares por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, 2014).

Figura 2. Resumen para la autorización de medicamentos biosimilares por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

CRITERIOS	REQUISITOS PARA LA APROBACIÓN
Estudios Preclínicos	Estudios comparativos (in vitro o con animales) y toxicológicos
Evaluación Farmacodinámica	Comprobar la similitud y eficacia respecto al mecanismo de acción
Análisis Farmacocinético	Valoración comparativa de la posología, vía de administración, así como de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción
Ensayos Clínicos	Es necesario, en voluntarios, ampliar los estudios farmacocinéticos, y realizar también un ensayo de equivalencia con el biofármaco innovador de referencia, o un ensayo de tres brazos comparando con dicho producto de referencia y el placebo. Si es factible administrarlo por vía subcutánea e intravenosa, hay que realizar dos ensayos clínicos independientes
Extrapolación a otras indicaciones	Podría autorizarse, siempre que se analice específicamente el tipo de afección a tratar
Seguridad del fármaco	Debe ser demostrada, al menos, en un estudio de bioequivalencia con el biofármaco de referencia
Inmunogenicidad	En los ensayos clínicos se incluirán análisis basados en anticuerpos conformacionales e inmunoensayos, con el fin de intentar predecir la posible inmunorreactividad
Requisitos tras su aprobación	Programas de farmacovigilancia y gestión de riesgos, imprescindibles tras su autorización, particularmente en los aspectos sobre seguridad y eficacia, así como valoración de la respuesta ante indicaciones extrapoladas

Fuente: (Iglesias y Correa, 2013. p. 226).

En referencia en todo lo anteriormente mencionado, nivel de evaluación de los productos según los estándares globales: Kingham, Klasa, y Hessler, 2014, indican que los Estados Unidos y la Unión Europea tienen esquemas distintos pero superpuestos para la regulación de los productos biológicos, que van desde la definición de un biológico en sí mismo hasta los requisitos técnicos para la aprobación.

En los Estados Unidos, la definición del "producto biológico" se desarrolló con el tiempo, y el contexto histórico continúa al informar su interpretación, y en la Unión Europea, los productos biológicos se definen en gran medida en términos de sus sustancias activas y métodos de fabricación. A pesar de estas diferencias, ambas jurisdicciones reconocen que los productos biológicos requieren tratamiento especial de sus características distintivas, como sus estructuras complejas y su susceptibilidad a variación durante la fabricación.

Mientras que, en los Estados Unidos, el Congreso promulgó un estatuto separado para productos biológicos, en la UE, el esquema de aprobación general y ciertos requisitos específicos se aplican a los productos biológicos. Sin embargo, las autoridades de Estados Unidos y la UE tienen en proceso esfuerzos de armonización con respecto a algunos requisitos técnicos para aplicaciones biológicas; por lo tanto, existe una superposición significativa en los requisitos impuestos por ambas regiones.

En resumen, para productos biológicos y biosimilares se cuenta, según la autoridad, del siguiente listado:

FDA

Estudios no clínicos para productos biológicos

- Especies relevantes.
- Inmunogenicidad.
- Pruebas preclínicas típicas.

Estudios clínicos para productos biológicos

- La nueva aplicación de drogas en investigación.
- Buenas prácticas clínicas.
- Consideraciones de diseño del estudio.
- Cambios en el proceso de fabricación durante el desarrollo.
- Reuniones con la Administración de Alimentos y Medicamentos antes y durante el proceso.

Período de prueba clínica

Solicitud de licencia de biológicos

- Contenido de la solicitud de licencia de biológicos.
- Revisión de la Administración de Alimentos y Medicamentos.
- Estándar de aprobación. La FDA debe aprobar un BLA si muestra que el producto propuesto es "seguro, puro y potente.

En el caso de estos, cada guía está clasificada por tipo de producto biológico: (FDA, 2018, página principal).

- Guías biológicas generales.
- Guías de alergias.
- Guías de sangre.
- Guías de Terapia Celular y Genética.
- Tissue Guidances.
- Vacunas y guías de productos biológicos relacionados.
- Guías de Xenotrasplantes.

Y cada una de estas describe requisitos según las características del medicamento. Kingham, Klasa, y Hessler, 2014 (pp. 76-91).

EMA

Estudios no clínicos

- Principios generales.
- Selección de especies.
- Diseño del estudio.
- Inmunogenicidad.
- Toxicidad reproductiva y del desarrollo.
- Carcinogenicidad.

Estudios clínicos en cumplimiento de la Directiva de ensayos clínicos

- Autorización de Ensayo Clínico.
- Buenas prácticas clínicas y otras consideraciones para ensayos clínicos. Los ensayos clínicos de biológicos deben cumplir con BPC, tal como se describe en la Directiva 2005/28 / CE sobre buenas prácticas clínicas²⁰⁰ y la guía ICH E6.
- Consideraciones de diseño del estudio.
- Consulta con la Agencia Europea de Medicamentos.

La aplicación de autorización de comercialización: contenido y aprobación Estándar. (Kingham, Klasa, y Hessler, 2014).

Además de los requisitos del dossier completo, donde, para cada parte se cuenta con una guía completa de evaluación, tomando en consideración el origen, al igual que en el caso de FDA (EMA, 2018 página principal).

Calidad de productos biotecnológicos/biológicos.

- ICH Q5A Calidad de los productos biotecnológicos: evaluación de la seguridad viral de productos biotecnológicos derivados de líneas celulares de origen humano o animal.

- ICH Q5B Análisis de la construcción de expresión en líneas celulares utilizadas para la producción de productos de proteína derivados de ADNr.
- ICH Q5C Pruebas de estabilidad de productos biotecnológicos / biológicos.
- ICH Q5D Derivación y caracterización de sustratos celulares utilizados para la producción de productos biotecnológicos / biológicos.
- ICH Q5E Productos biotecnológicos / biológicos sujetos a cambios en su proceso de fabricación: comparabilidad de productos biotecnológicos / biológicos.

Presupuesto.

- ICH Q6A Especificaciones: procedimientos de prueba y criterios de aceptación para nuevas sustancias farmacéuticas y nuevos productos farmacéuticos: sustancias químicas.
- ICH Q6B Procedimientos de prueba y criterios de aceptación para productos biotecnológicos / biológicos.

Buenas Prácticas de Fabricación.

- ICH Q7 Buenas prácticas de fabricación de ingredientes farmacéuticos activos.

Desarrollo farmacéutico.

- ICH Q8 (R2) Desarrollo farmacéutico.
- ICH Q9 Gestión de riesgos de calidad.
- ICH Q10 Sistema de calidad farmacéutica.
- ICH Q8, Q9 y Q10 - preguntas y respuestas-.
- ICH Q11 Desarrollo y fabricación de sustancias medicamentosas (entidades químicas y entidades biotecnológicas / biológicas.)

Gestión del ciclo de vida.

- ICH Q12 Consideraciones técnicas y reglamentarias para la gestión del ciclo de vida de los productos farmacéuticos.

Tanto en EMA como en FDA, se solicitan en un producto biosimilar los mismos requisitos de un biológico innovador, incluyendo algunos requisitos adicionales: (FDA, 2017, p. 17).

Exposición y evaluación de respuesta para apoyar una demostración de biosimilaridad.

- Selección del producto de referencia.
- Diseño del estudio.
- Calidad Analítica y Similitud: para la determinación definitiva de que el producto biosimilar propuesto es muy similar al producto de referencia con licencia en el país.
- Similitud analítica con incertidumbre residual.
- Exposición y evaluación de respuesta para apoyar una demostración de biosimilitud/ biosimilaridad: al determinar qué biomarcadores se deben usar para medir la respuesta y la validez analítica del ensayo de biomarcador PD.
- Similitud analítica tentativa.
- Similitud analítica similar a la huella dactilar.
- Integridad de los métodos bioanalíticos utilizados en los estudios PK y PD:
- Ensayo PK general.
- Ensayos específicos.
- Medidas farmacodinámicas.
- Los productos requieren medidas, a pesar de la necesidad de una evaluación adecuada de la inmunogenicidad.
- Plan de manejo de riesgos.

Evaluación de los productos para comercializar y liberar un producto biológico en FDA y EMA

Para el caso de la FDA.

Antes de la aprobación.

Como parte de la aprobación de muchas aplicaciones de licencias biológicas (BLA), el Centro responsable es el Centro de Evaluación e Investigación Biológicas (CBER) o el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER)); en ambos casos se trabaja con el solicitante para desarrollar un protocolo de lanzamiento que se utilizará para la evaluación de cada lote de producto después de la licencia. El Centro también desarrolla un plan de prueba para pruebas confirmatorias independientes por parte de la Agencia. (FDA 2018, página oficial, párr. 3).

Después de la aprobación.

Una vez que la Agencia ha otorgado la licencia de dicho producto biológico, para cada lote de producto, el laboratorio responsable dueño del producto debe enviar materiales relacionados con ese lote a la Agencia antes de que se pueda liberar el lote. (FDA, 2018, página oficial, párr. 4).

Una vez que la Agencia haya revisado el protocolo de liberación de lotes, completado cualquier prueba de muestras y haya encontrado los resultados aceptables, notificará al solicitante que ese lote ha sido liberado. Las muestras siempre están retenidas en el Centro de Evaluación e Investigación de Biológicos. (FDA, 2018, página oficial, párr. 5).

EMA.

En el caso de la EMA, para las actividades del Sector de Inspecciones de la Agencia que pueden ocurrir tanto durante el proceso como en la fase posterior a la autorización, incluyen para la verificación del cumplimiento de los principios de: (EMA, 2017, p. 295).

- Buenas prácticas de fabricación (GMP).
- Buena práctica clínica (BPC).
- Buenas prácticas de laboratorio (BPL).
- Verificación del cumplimiento como Obligaciones de farmacovigilancia.
- Inspecciones de los centros de transfusión sanguínea en el archivo maestro de plasma: Sistema de certificación (PMF).

La Autoridad es responsable de coordinar cualquier GMP, GCP, GLP, farmacovigilancia y sangre e inspecciones de establecimientos, en relación con la evaluación de la comercialización, solicitudes de autorización, solicitudes posteriores a la autorización, solicitudes de certificados y/o evaluación de los asuntos remitidos a estos comités de conformidad con la legislación de la UE. Estas las inspecciones pueden ser necesarias para verificar aspectos específicos de las pruebas clínicas o de laboratorio o fabricación y control del producto para asegurar el cumplimiento con GMP, GCP, GLP, obligaciones de farmacovigilancia y sistemas de garantía de calidad. (EMA, 2017, P. 295).

Cuando se prevé la necesidad de inspecciones de la EMA en el contexto de las actividades posteriores a la autorización (por ejemplo, la adición de un sitio de fabricación, la presentación de datos clínicos fundamentales que respaldan nuevas indicaciones, entre otros), se recomienda ponerse en contacto con la EMA antes de la presentación para aclarar los requisitos y el marco temporal que se aplica a tales inspecciones. (EMA, 2017, p. 295).

Como parte de la responsabilidad de la Agencia para la coordinación de la supervisión de medicamentos en condiciones prácticas de uso, el Sector de Inspecciones, en cooperación con la EDQM, opera un programa de muestreo y prueba. Comunicación y acción de los Estados miembros en respuesta a supuestos defectos de productos relacionados con los medicamentos autorizados centralmente también son coordinados por el Sector. (EMA, 2017, p. 295).

Además de las actividades de inspección y supervisión, la Agencia se ha responsabilizado de expedir certificados de medicamentos de conformidad con los requisitos de la OMS que confirman el estado de los medicamentos autorizados centralmente y el cumplimiento de las BPF

(Buenas prácticas de fabricación) de los sitios que fabrican formas farmacéuticas. (EMA, 2017, p. 295).

El Sector también coordina actividades en relación con los anexos GMP de los diversos Acuerdos de reconocimiento (ARM) negociados entre la Unión Europea y países no europeos.

Algunos de los productos biológicos y con biosimilar registrados en EMA y FDA son:

Figura 3. Ejemplos de biosimilares y biológicos aprobados en alto estándar

Biosimilar (manufacturer)	Reference product (manufacturer)	Date of approval
Human growth hormone		
Omnitrope® (Sandoz)	Genotropin (Pfizer)	April 2006
Valtropin® (Biopartners)	Humatrope (Ely Lilly)	April 2006
Epoetin		
Abseamed® (Medice Arzneimittel Pütter)	Eprex (Janssen-Cilag)	August 2007
Retacrit® (Hospira)		December 2007
Binocrit® (Sandoz)		August 2007
Epoetin alfa Hexal® (Hexal Biotech)		August 2007
Silapo® (STADA Arzneimittel)		December 2007
Granulocyte colony-stimulating factor		
Filgrastim Hexal® (Hexal Biotech)	Neupogen (Amgen)	February 2009
Biograstim® (CT Arzneimittel)		September 2008
Nivestim® (Hospira)		June 2010
Zarzio® (Sandoz)		February 2009
Ratiograstim® and Filgrastim Ratiopharm® (Ratiopharm)		September 2008
Tevagrastim® (Teva Pharma)		September 2008

Fuente: (Dranitsaris, et al., 2011, p. 1530),

Evaluación de la calidad y regulación de los productos Biológicos/Biotecnológicos y Biosimilares en Costa Rica

Al día de hoy, Costa Rica rige bajo el Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos (RTCR 440:2010), el cual tiene como objetivo establecer los requisitos y trámites necesarios para la inscripción y control de medicamentos biológicos de uso humano y aplica a todos los productos de este tipo, sean producidos en el territorio nacional o importados. (Ureña, 2013, p. 3).

Estos requisitos aplican para el medicamento innovador y en el caso de biosimilares deberán presentar, además, el ejercicio de biosimilitud relacionado a la calidad en comparación con el medicamento biológico de referencia. El ejercicio de biosimilitud deberá hacerse tanto para el producto terminado como para el principio activo, y para ello se están desarrollando guías que logren seguir las guías internacionales de la OMS y en ausencia de estas, las emitidas por la FDA, EMA o ICH. Sin embargo, el plan está en desarrollo y la idea es alinearse con los altos estándares. (Ureña, 2013, p. 3).

Además de la información dada específicamente en el RTCR 440:2010, para el registro sanitario de los medicamentos biológicos se debe presentar un expediente siguiendo el formato y el contenido establecido en el artículo 27 del Decreto N° 28466-S de 8 de febrero de 2000, “Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos”, publicado en La Gaceta N° 42 del 29 de febrero del 2000.

Todas estas guías serán comparadas a través del Estudio en forma comparativa para encontrar si en realidad Costa Rica se encuentra con una evaluación exhaustiva tal como lo desea.

Evaluación de los productos Biológicos/Biotecnológicos y Biosimilares para el ingreso y comercialización a Costa Rica

En Costa Rica existe un Reglamento de Control Estatal de Medicamentos (N° 29444-S), elaborado por el Ministerio de Salud, en el cual se establece (p.2) que:

La Dirección verificará mediante inspección de los medicamentos en los diferentes establecimientos, los requisitos solicitados para la aprobación de su registro sanitario, tales como etiquetado, inserto u otras condiciones.

La Dirección elaborará un programa que contemplará:

Inscripción: el primer lote de comercialización será sometido a control de calidad después de emitido el registro sanitario por la Dirección.

En el caso de las inscripciones, además del primer lote de comercialización, los medicamentos serán sometidos a control de calidad, por lo menos, en dos ocasiones durante el periodo de vigencia del registro del medicamento.

Renovación: en el caso de renovación de un registro sanitario, los medicamentos serán sometidos a control de calidad en, por lo menos, dos ocasiones durante el periodo de vigencia del registro del medicamento.

Importación paralela:

El primer lote de comercialización después de aprobada la importación paralela será sometido a control de calidad.

Los medicamentos serán sometidos a control de calidad, por lo menos, en dos ocasiones durante el lapso de cinco años después de realizado el control de calidad del primer lote de comercialización.

Posteriormente los medicamentos serán sometidos, por lo menos, a dos controles de calidad durante cada período de 5 años.

Sin embargo, este reglamento rige para medicamentos de Síntesis química y no existe como tal una Regulación para evaluar por medio de pruebas analíticas la viabilidad de los productos biológicos y biosimilares; únicamente se incluye parte de esta en el RTCR 440:2010 (p. 13), donde se indica específicamente:

Liberación de lotes de Productos Biológicos.

La Dirección de Atención al Cliente autorizará la liberación de cada lote de los productos biológicos (a excepción de los productos biotecnológicos que por su naturaleza no se les aplica la liberación lote a lote) una vez que constate la correspondencia entre la documentación del expediente de registro con los siguientes requisitos:

- Certificado de Liberación de Lote emitido por la autoridad reguladora del país productor. Para los laboratorios nacionales, el Ministerio de Salud revisará sus archivos para verificar el cumplimiento de este requisito.
- Protocolo resumido de fabricación y certificado de los resultados de la prueba de liberación del fabricante y en caso de derivados sanguíneos de origen humano o de medicamentos que los contengan, se debe incluir en el certificado que el producto está libre de virus VIH, citomegalovirus, parvovirus B19 y virus de la hepatitis B y C.
- Carta de compromiso, proveniente del fabricante, el titular del producto o su representante legal, en la que se garantice el cumplimiento en todo momento de las condiciones de almacenamiento establecidas en el etiquetado del lote importado, desde el laboratorio fabricante hasta la droguería en Costa Rica.
- El trámite de liberación de los lotes para medicamentos biológicos por parte de la Dirección de Atención al Cliente del Ministerio de Salud, se realizará en la droguería importadora o en el laboratorio fabricante nacional en un periodo de 5 días hábiles contados a partir de la notificación al Ministerio de Salud.

Control de los Medicamentos Biológicos.

Lo consignado en las declaraciones de registro y el cumplimiento de los requisitos exigidos, lo realizará la Dirección de Regulación de la Salud, mediante inspección y toma de muestras en el mercado, en el laboratorio farmacéutico o en aduana de acuerdo con lo establecido en la Ley General de Salud y la Ley de Promoción de la Competencia y Defensa Efectiva del Consumidor.

El primer control de calidad que se realice a los medicamentos biológicos se efectuará al primer lote de comercialización, sin desmerecer los controles postcomercialización de verificación e inspección que eventualmente ordene la Dirección de Regulación de la Salud.

Para efectos de control el fabricante del medicamento biológico o el titular del mismo deberán presentar ante el Ministerio de Salud las actualizaciones de los reportes generados a razón de los Planes de Manejo de Riesgo y de Farmacovigilancia, los cuales formarán parte del expediente del producto ante el Ministerio de Salud.

En el caso de demostrarse el incumplimiento o la falsedad de lo declarado en el registro ante el Ministerio de Salud, la autoridad sanitaria detendrá, decomisará o retirará de circulación el producto respectivo o se cancelará su registro según corresponda, previa notificación al representante legal, quien deberá asumir los costos de la medida sanitaria aplicada. Lo anterior sin perjuicio de otras sanciones que establezca la Ley de Promoción de la Competencia y Defensa Efectiva del Consumidor.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

El presente capítulo hablará de la metodología a utilizar en esta investigación, y los puntos que van a ser más relevantes para entender a fondo la situación de Costa Rica con respecto a los productos biológicos y sus biosimilares.

Enfoque

El enfoque a utilizar en esta investigación es de tipo cualitativo, el cual según Hernández, Fernández y Baptista, 2014, se define como aquel que:

Se enfoca en comprender los fenómenos, explorándolos desde la perspectiva de los participantes en un ambiente natural y en relación con su contexto. El enfoque cualitativo se selecciona cuando el propósito es examinar la forma en que los individuos perciben y experimentan los fenómenos que los rodean, profundizando en sus puntos de vista, interpretaciones y significados. (p. 358).

Conociendo así el enfoque a dar en esta investigación, se puede entender cómo la misma se refiere al análisis de las directrices y la determinación de la situación en Costa Rica con respecto a la biosimilitud entre los medicamentos biosimilares y el medicamento biológico según los países de alto estándar, y es así como, según la definición anterior, se examina y explora cada regulación para dar a conocer sus características.

Diseño

Así mismo, la investigación puede clasificarse dentro de un diseño fenomenológico, ya que, según Hernández, et al., 2014, es donde se explora, describe y comprende lo que los individuos tienen en común de acuerdo con sus experiencias con un determinado fenómeno (categorías que comparten en relación con este). Pueden ser sentimientos, emociones, razonamientos, visiones,

percepciones, etc. De esta manera, en la fenomenología los investigadores trabajan directamente las unidades o declaraciones de los participantes y sus vivencias, más que abstraerlas para crear un modelo basado en sus interpretaciones como en la teoría fundamentada.” (p. 493) y la investigación en cuestión pretende explorar y analizar las decisiones que grupos de especialistas en el tema han identificado y complementado en regulaciones, para así poder comparar y analizar la situación específica de una población, en este caso Costa Rica.

Fuentes de información

Bibliográficas

Se utilizará la información obtenida de datos electrónicos de diferentes sitios como: la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS), la Universidad Internacional de las Américas (UIA), la página oficial del Ministerio de Salud, revistas de medicina en línea como Scielo, Azierta (Science to bussines), paginas oficiales de entidades de Alto estándar como FDA, EMA, bases de datos de países de Latinoamérica, y guías específicas de la evaluación de medicamentos como:

- Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Quality issues. CHMP/BWP/247713/2012. Effective date: December, 2014.
- Step 5 note for guidance on biotechnological / biological products subject to changes in their manufacturing process. CPMP/ICH/5721/03. Effective date: June, 2005.
- FDA oficial page. <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/default.htm>Sistema Costarricense de investigación. Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológico. 2017. Costa Rica. Recuperado de http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx

Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión.

Los criterios de utilidad para la investigación incluidos se encuentran dentro del período 2005 a 2017, considerando reglamentos y guías, los cuales abarcan las características y términos relacionados con medicamentos biológicos y biosimilares, nacional e internacionalmente.

Entre estos están los artículos, páginas y guías que incluyan términos relacionados con:

- Biosimilitud entre medicamentos.
- Productos biológicos y/o biosimilares, desarrollo y regulación de los mismos.
- Normativas de registro y estudios de medicamentos biológicos y biosimilares.
- Guías comparativas internacionales y nacionales.

Exclusión.

Entre algunos de los criterios no incluidos en la investigación, conteniendo aquellos artículos en fechas anteriores al 2005, son los siguientes:

- Estudios de comparación entre dos medicamentos de diferentes laboratorios fabricantes.
- Normativas e investigaciones específicas establecidas en los estudios de bioequivalencia terapéutica de medicamentos de origen químico.
- Normativas e investigaciones específicas establecidas en los estudios de bioequivalencia terapéutica de medicamentos de origen natural Descripciones de productos biológicos o biosimilares y sus usos o aplicación.

Categorías de análisis

Tabla 3. Categorías de análisis

Categoría	Definición conceptual
Biosimilitud	<p>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 biológico tiene un perfil similar en términos de calidad, eficacia, seguridad e inmunogenicidad que el medicamento biológico de referencia. (RTCR 440: 2010).</p>
Medicamento biológico	<p>Es un tipo de medicamento que se crea dentro de una célula viva. (Tresca, 2016).</p> <p>Es el producto biológico con el cual el medicamento de prueba pretende demostrar ser biosimilar (RTCR 440: 2010).</p> <p>Productos tales como antitoxinas, antivenenos, sangre, derivados sanguíneos, sueros inmunes, medios de diagnóstico inmunológico, toxoides, vacunas.</p> <p>(USP 40. General Chapters: <1041> BIOLOGICS, 2017).</p>
Medicamento biosimilar	<p>Medicamento biológico que ha demostrado mediante el ejercicio de biosimilitud que es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia al medicamento biológico de referencia.</p> <p>(RTCR 440: 2010).</p>
Registro Sanitario	<p>Aprobación por la autoridad reguladora de un país para la comercialización de un medicamento, una vez que el mismo ha pasado el proceso de evaluación relativo a la calidad, eficacia y seguridad. (RTCA 11.03.59:11, 2013).</p>

Requisitos de Registro Sanitario	Son aquellos requisitos regulatorios (donde se incluye información legal y técnica) que deben cumplir un medicamento para poder comercializarse dentro de un país cumpliendo con la normativa establecida.
Control Estatal. Requisitos de comercialización de un medicamento	Proceso que garantiza el cumplimiento de la regulación en materia de medicamentos, materia prima y cosméticos en los diferentes ámbitos en que tiene competencia el Ministerio de Salud. (RTCR 440: 2010).
Autoridad de Alto Estándar	Autoridad Reguladora competente y eficiente en el desempeño de las funciones de regulación sanitaria recomendadas por la OPS/OMS para garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos. AUTORIDAD DE REFERENCIA.

Procedimiento de Recolección y Análisis de Información

Para el análisis en cuestión se va a realizar una triangulación de datos, la cual se define como “la utilización de diferentes fuentes y métodos de recolección de los datos” (Hernández, 2014, p. 457). Además, se siguen las siguientes fases:

Fase 1

Recolección de los antecedentes e información bibliográfica, de bases de datos electrónicos de diferentes sitios como: la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS), la Universidad Internacional de las Américas (UIA), la página oficial del Ministerio de Salud, revistas de medicina en línea como Scielo, Azierta (Science to bussines), paginas oficiales de entidades de alto estándar como FDA, EMA, bases de datos de países de Latinoamérica, y guías específicas de la evaluación de medicamentos biológicos.

Fase 2

Clasificación de la información según los criterios de inclusión y exclusión seleccionados haciendo una revisión de la información recopilada, ya que así se separa la información de interés con aquella que no aplica para la investigación en proceso.

Fase 3

Leer y analizar los artículos y separarlos por objetivos para su correcta utilización, así como tomar de los mismos la información relevante para la investigación.

Fase 4

Buscar los resultados por medio de la triangulación de los datos obtenidos, tomando los criterios objetivos y toda la información recopilada a lo largo del estudio.

Fase 5

Recolectar y analizar la información encontrada en tablas comparativas para evaluar la información y que la misma sea presentada en forma clara para poder demostrar el resultado.

Fase 6

Realizar las conclusiones de la investigación y dar a conocer los resultados por medio del informe final.

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el siguiente capítulo, se expondrán los resultados de la presente investigación, los cuales comprenden un análisis comparativo, donde se evalúan los requisitos Regulatorios y de Calidad de Costa Rica con respecto a la de los países de Alto Estándar (como FDA, y EMA/ICH) en materia de productos biológicos y biosimilares; los datos se clasificaron según los requisitos oficiales que existían en los Reglamentos, ya fueran legales, técnicos o de comercialización e importación de los productos, haciendo un análisis de cómo es la regulación de nuestro país en comparación con la establecida en países desarrollados.

Se expondrán estos resultados respondiendo a los objetivos específicos con base en las variables y, para una mejor visualización, se evaluarán por requisitos a cumplir de los fármacos, todo esto utilizando tablas comparativas para realizar el análisis de las herramientas con las que cuentan los países.

Análisis comparativo de la Regulación para la Verificación de Calidad de un producto biológico/biotecnológico y biosimilar en Costa Rica contra el control de la misma en los países de alto estándar

Tabla 3. Comparación en la verificación de la Calidad en un fármaco biológico/biotecnológico en FDA, EMA y Costa Rica

Documento/Autoridad	FDA	EMA/ICH	Costa Rica: Ministerio de Salud.
Estudio de Estabilidad.	Evaluado a través de sus guías de Calidad y según la USP.	Evaluado a través de sus guías de Calidad y según la Farmacopea Europea.	Reglamento de verificación de la Calidad y Reglamento de Estudio de Estabilidad. Ambos RTCA. Desarrollado para fármacos de síntesis química.

Desarrollo y evaluación de la fórmula cualicuantitativa.	Evaluado a través de sus guías de Calidad y según la USP.	Evaluado a través de sus guías de Calidad y según la Farmacopea Europea.	Reglamento de Evaluación de la Calidad. RTCA. Desarrollado para fármacos de síntesis química.
Método de análisis y especificaciones.	Evaluado a través de sus guías de Calidad y según la USP.	Evaluado a través de sus guías de Calidad y según la Farmacopea Europea.	Reglamento de Evaluación de la Calidad. RTCA. Desarrollado para fármacos de síntesis química.
Validación de método de análisis.	Evaluado a través de sus guías de Calidad y según la USP.	Evaluado a través de sus guías de Calidad y según la Farmacopea Europea.	Reglamento de Evaluación de la Calidad. RTCA. Desarrollado para fármacos de síntesis química.
Método de análisis y especificaciones del principio activo.	Evaluado a través de sus guías de Calidad y según la USP.	Evaluado a través de sus guías de Calidad y según la Farmacopea Europea y el CTD.	Para esta evaluación de la calidad no existe una regulación como tal para el desarrollo de fármacos biológicos en Costa Rica.
Validación del principio activo.	Evaluado a través de sus guías de Calidad y según la USP.	Evaluado a través de sus guías de Calidad y según la Farmacopea Europea y el CTD.	Para esta evaluación de la calidad no existe una regulación como tal para el desarrollo de fármacos biológicos en Costa Rica.
Caracterización de la naturaleza y propiedades de la sustancia activa y de	Guía desarrollada para la evaluación exhaustiva, de los	La regulación sobre la evaluación de la calidad de biológicos y	Para la evaluación de la calidad no existe una regulación como tal para el desarrollo de fármacos

los excipientes en la formulación del producto.	diferentes fármacos de síntesis biológica/biotecnológica.	biotecnológicos queda por medio de su guía de desarrollo farmacéutico de los mismos así como sus guías ICH.	biológicos/biotecnológicos en Costa Rica.
Proceso de fabricación del producto y de los componentes (activo y excipientes).	Guía desarrollada para la evaluación exhaustiva, de los diferentes fármacos de síntesis biológica/biotecnológica.	La regulación sobre la evaluación de la calidad de biológicos y biotecnológicos queda por medio de su guía de desarrollo farmacéutico de los mismos, así como sus guías ICH.	Para la evaluación de la calidad no existe una regulación como tal para el desarrollo de fármacos biológicos/biotecnológicos en Costa Rica.
Compatibilidad de las sustancias activas con los excipientes del producto final por la actividad de la superficie proteica.	Guía desarrollada para la evaluación exhaustiva, de los diferentes fármacos de síntesis biológica/biotecnológica.	La regulación sobre la evaluación de la calidad de biológicos y biotecnológicos queda por medio de su guía de desarrollo farmacéutico de los mismos, así como sus guías ICH.	Para la evaluación de la calidad no existe una regulación como tal para el desarrollo de fármacos biológicos/biotecnológicos en Costa Rica.
Estabilidad de la sustancia activa.	Guía desarrollada para la evaluación exhaustiva de los diferentes	La regulación sobre la evaluación de la calidad de biológicos y biotecnológicos	Para la evaluación de la calidad no existe una regulación como tal para el desarrollo de fármacos biológicos/biotecnológicos

	fármacos de síntesis biológica/biotecnológica.	queda por medio de su guía de desarrollo farmacéutico de los mismos, así como sus guías ICH.	en Costa Rica.
Evaluación preclínica de la seguridad.	Guía desarrollada para la evaluación exhaustiva, de los diferentes fármacos de síntesis biológica/biotecnológica, además de la guía desarrollada a partir de la ICH.	La regulación sobre la evaluación de la calidad de biológicos y biotecnológicos queda por medio de su guía de desarrollo farmacéutico de los mismos, así como sus guías ICH.	Para la evaluación de la calidad no existe una regulación como tal para el desarrollo de fármacos biológicos/biotecnológicos en Costa Rica.
Derivación y caracterización de sustratos celulares utilizados.		La regulación sobre la evaluación de la calidad de biológicos y biotecnológicos queda por medio de su guía de desarrollo farmacéutico de los mismos, así como sus guías ICH. (Q5D),	Para la evaluación de la calidad no existe una regulación como tal para el desarrollo de fármacos biológicos/biotecnológicos en Costa Rica.
Productos biotecnológicos/ biológicos sujetos a cambios en su proceso	Guía desarrollada para la evaluación exhaustiva, de los	La regulación sobre la evaluación de la calidad de biológicos y	Para la evaluación de la calidad no existe una regulación como tal para el desarrollo de fármacos

de fabricación: comparabilidad de productos. biotecnológicos / biológicos.	diferentes fármacos de síntesis biológica/biotecnológica. Además de la guía desarrollada a partir de la ICH.	biotecnológicos queda por medio de su guía de desarrollo farmacéutico de los mismos, así como sus guías ICH. (Q5E.)	biológicos/biotecnológicos en Costa Rica.
Desarrollo Farmacéutico y Gestión de Riesgo de Calidad.	Guía desarrollada para la evaluación exhaustiva a partir de la guía desarrollada a partir de la ICH.	Guías ICH.	Para la evaluación de la calidad no existe una regulación como tal para el desarrollo de fármacos biológicos/biotecnológicos en Costa Rica.
Gestión de ciclo de Vida.	Guía desarrollada para la evaluación exhaustiva a partir de la guía desarrollada a partir de la ICH.	Guías ICH.	Para la evaluación de la calidad no existe una regulación como tal para el desarrollo de fármacos biológicos/biotecnológicos en Costa Rica.

En cuanto a la evaluación de la calidad, FDA y EMA evalúan su medicamento a partir de lo asignado en sus documentos oficiales (USP y Farmacopea Europea), donde a través de un comité de evaluación de los fármacos, realizan la investigación, desarrollo y publicación de la información analítica, así como de las guías específicas en el caso de EMA encontradas en http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c y <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html> y para FDA <https://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/default.htm> ; adicionalmente, cada requisito de Calidad de un producto Biológico/biotecnológico ha sido desarrollado a través de cada uno de sus reglamentos de evaluación de

Calidad, además del desarrollo de un plan de control para este tipo de fármacos, ya que para la obtención de fármacos biológicos se suele emplear la tecnología del ADN recombinante e hibridomas, generalmente incorporando el material genético a organismos vivos (bacterias, hongos y otros), lo que permitirá que estos organismos sinteticen un producto terapéutico concreto.

Desde el punto de vista bioquímico, estos fármacos son esencialmente cadenas polipeptídicas, proteínas o glucoproteínas, y esto explica que durante todo el proceso de su producción sea preciso un control riguroso. Es fundamental que la unión de los aminoácidos, así como la posterior glucosilación de la molécula proteica, se efectúe de forma adecuada para lograr el plegamiento correcto que determina la estructura tridimensional del compuesto, con el fin de conservar los procesos farmacodinámicos y farmacocinéticos inherentes al producto, garantizando además su eficacia, tolerancia y seguridad. (Iglesias, González, Moreno, Tejerina. 2013 p. 223).

Es importante notar cómo el desarrollo y evaluación de la Calidad de este tipo de Fármacos es evaluado en los países de alto estándar por medio de sus Regulaciones; por ejemplo la agencia reguladora norteamericana (FDA) publicó una guía (1998) que proporcionaba orientación general sobre las normas apropiadas para el uso de líneas celulares (humanas y animales) y células microbianas para la preparación y caracterización de bancos de células usados para preparar los productos biológicos /biotecnológicos; igualmente, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha elaborado diversas guías de regulación para permitir la autorización de medicamentos biotecnológicos (Iglesias, González, Moreno, Tejerina. 2013 p. 224).

Sin embargo, se puede ver para Costa Rica, que la evaluación oficial es la indicada en las líneas de la 1 a la 4 en la tabla 3, donde la misma es evaluada según los Reglamentos Técnicos Centroamericanos de Calidad, de Estabilidad y de Validación de productos farmacéuticos, pero tomando en consideración que los mismos fueron desarrollados para fármacos de síntesis química y estos en la mayoría de casos por la complejidad de los fármacos biológicos no pueden ser utilizados.

También se puede ver cómo, de la 5 en adelante en la tabla 3, se indica que no existe regulación oficial para el desarrollo específico y control de estos fármacos en Costa Rica, por lo que aún no es posible que compañías nacionales lleven a cabo este tipo de procesos (por regulación y por sistemas de manufactura).

Tabla 4. Comparación en la evaluación de la Calidad de un fármaco biosimilar en FDA, EMA y Costa Rica

Documento/Autoridad	FDA	EMA/ICH	Costa Rica: Ministerio de Salud
Estudio de Estabilidad.	Evaluado a través de sus guías de Calidad y según la USP.	Evaluado a través de sus guías de Calidad y según la Farmacopea Europea.	Reglamento de Evaluación de la Calidad y Reglamento de Estudio de Estabilidad. Ambos RTCA. Desarrollado para fármacos de síntesis química.
Desarrollo y evaluación de la fórmula cualicuantitativa.	Evaluado a través de sus guías de Calidad y según la USP.	Evaluado a través de sus guías de Calidad y según la Farmacopea Europea.	Reglamento de Evaluación de la Calidad. RTCA. Desarrollado para fármacos de síntesis química.
Método de análisis y especificaciones de producto terminado.	Evaluado a través de sus guías de Calidad y según la USP.	Evaluado a través de sus guías de Calidad y según la Farmacopea Europea.	Reglamento de Evaluación de la Calidad. RTCA. Desarrollado para fármacos de síntesis química.
Validación de método de análisis.	Evaluado a través de sus guías de Calidad y según	Evaluado a través de sus guías de Calidad y según	Reglamento de Evaluación de la Calidad. RTCA.

	la USP.	la Farmacopea Europea.	Desarrollado para fármacos de síntesis química.
Caracterización de la naturaleza y propiedades de la sustancia activa y de los excipientes en la formulación del producto.	Guía desarrollada para la evaluación exhaustiva, de los diferentes fármacos biosimilares, además de la guía desarrollada a partir de la ICH	La regulación sobre la evaluación de la calidad de biosimilares queda establecida por medio de su guía de desarrollo y biosimilitud farmacéutica de los mismos, así como sus guías ICH.	Para la evaluación de la calidad no existe una regulación como tal para el desarrollo de fármacos biosimilares en Costa Rica.
Método de análisis y especificaciones del principio activo.	Evaluado a través de sus guías de Calidad y según la USP.	Evaluado a través de sus guías de Calidad y según la Farmacopea Europea y el CTD.	Para esta evaluación de la calidad no existe una regulación como tal para el desarrollo de fármacos biosimilares en Costa Rica.
Validación del principio activo.	Evaluado a través de sus guías de Calidad y según la USP.	Evaluado a través de sus guías de Calidad y según la Farmacopea Europea y el CTD.	Para esta evaluación de la calidad no existe una regulación como tal para el desarrollo de fármacos biosimilares en Costa Rica.
Proceso de fabricación del producto y de los componentes (activo y excipientes).	Guía desarrollada para la evaluación exhaustiva, de los diferentes fármacos biosimilares, además de la guía	La regulación sobre la evaluación de la calidad de biosimilares queda establecida por medio de su guía de desarrollo y	Para la evaluación de la calidad no existe una regulación como tal para el desarrollo de fármacos biosimilares en Costa Rica.

	desarrollada a partir de la ICH.	biosimilitud farmacéutica de los mismos, así como sus guías ICH.	
Compatibilidad de las sustancias activas con los excipientes del producto final por la actividad de la superficie proteica.	Guía desarrollada para la evaluación exhaustiva, de los diferentes fármacos biosimilares, además de la guía desarrollada a partir de la ICH.	La regulación sobre la evaluación de la calidad de biosimilares queda establecida por medio de su guía de desarrollo y biosimilitud farmacéutica de los mismos, así como sus guías ICH.	Para la evaluación de la calidad no existe una regulación como tal para el desarrollo de fármacos biosimilares en Costa Rica.
Estabilidad de la sustancia activa.	Guía desarrollada para la evaluación exhaustiva, de los diferentes fármacos biosimilares, además de la guía desarrollada a partir de la ICH.	La regulación sobre la evaluación de la calidad de biosimilares queda establecida por medio de su guía de desarrollo y biosimilitud farmacéutica de los mismos, así como sus guías ICH.	Para la evaluación de la calidad no existe una regulación como tal para el desarrollo de fármacos biosimilares en Costa Rica.
Evaluación preclínica de la seguridad de los productos biológicos/ biotecnológicos.	Guía desarrollada para la evaluación exhaustiva, de los diferentes fármacos biosimilares, además de la guía desarrollada a	La regulación sobre la evaluación de la calidad de biosimilares queda establecida por medio de su guía de desarrollo y biosimilitud	Para la evaluación de la calidad no existe una regulación como tal para el desarrollo de fármacos biosimilares en Costa Rica.

	partir de la ICH.	farmacéutica de los mismos, así como sus guías ICH.	
Derivación y caracterización de sustratos celulares utilizados para la producción de productos biotecnológicos / biológicos	Guía desarrollada para la evaluación exhaustiva, de los diferentes fármacos biosimilares, además de la guía desarrollada a partir de la ICH.	La regulación sobre la evaluación de la calidad de biosimilares queda establecida por medio de su guía de desarrollo y biosimilitud farmacéutica de los mismos, así como sus guías ICH.	Para la evaluación de la calidad no existe una regulación como tal para el desarrollo de fármacos biosimilares en Costa Rica.
Productos biotecnológicos / biológicos sujetos a cambios en su proceso de fabricación: comparabilidad de productos biotecnológicos / biológicos.	Guía desarrollada para la evaluación exhaustiva, de los diferentes fármacos biosimilares, además de la guía desarrollada a partir de la ICH.	La regulación sobre la evaluación de la calidad de biosimilares queda establecida por medio de su guía de desarrollo y biosimilitud farmacéutica de los mismos, así como sus guías ICH.	Para la evaluación de la calidad no existe una regulación como tal para el desarrollo de fármacos biosimilares en Costa Rica.
Desarrollo Farmacéutico y Gestión de Riesgo de Calidad.	Guía desarrollada para la evaluación exhaustiva, de los diferentes fármacos biosimilares, además de la guía desarrollada a partir de la ICH.	Guías ICH.	Para la evaluación de la calidad no existe una regulación como tal para el desarrollo de fármacos biosimilares en Costa Rica.

Gestión de ciclo de Vida.	Guía desarrollada para la evaluación exhaustiva, de los diferentes fármacos biosimilares, además de la guía desarrollada a partir de la ICH.	Guías ICH.	Para la evaluación de la calidad no existe una regulación como tal para el desarrollo de fármacos biosimilares en Costa Rica.
Diseño del estudio analítico de biosimilitud y selección de la referencia.	Guía desarrollada para la evaluación de los diferentes fármacos biosimilares, además de la guía desarrollada a partir de la ICH	Guías ICH.	Para la evaluación de la calidad no existe una regulación como tal para el desarrollo de fármacos biosimilares en Costa Rica.
Calidad Analítica y Similitud: Similitud analítica con incertidumbre residual Similitud analítica tentativa. Similitud analítica similar a la huella dactilar.	Guía desarrollada para la evaluación de los diferentes fármacos biosimilares, además de la guía desarrollada a partir de la ICH.	Guías ICH.	Para la evaluación de la calidad no existe una regulación como tal para el desarrollo de fármacos biosimilares en Costa Rica.
Integridad de los métodos bioanalíticos utilizados en los estudios de Farmacocinética y Farmacodinamia: Ensayo PK general Ensayos específicos.	Guía desarrollada para la evaluación de los diferentes fármacos biosimilares, además de la guía desarrollada a partir de la ICH.	Guías ICH.	Para la evaluación de la calidad no existe una regulación como tal para el desarrollo de fármacos biosimilares en Costa Rica.

Exposición y evaluación de respuesta para apoyar una demostración de biosimilitud/biosimilaridad: Desarrollo de biomarcadores.	Guía desarrollada para la evaluación de los diferentes fármacos biosimilares, además de la guía desarrollada a partir de la ICH.	Guías ICH.	Para la evaluación de la calidad no existe una regulación como tal para el desarrollo de fármacos biosimilares en Costa Rica.
Plan de manejo de riesgos.	Requerido en sus reglamentos FDA en la página oficial https://www.fda.gov/default.htm , así como en las guías específicas de registro.	Requerido en sus normas ICH para registro de productos biológicos. En este caso se presenta lo desarrollado por la empresa para evaluación.	Descrito en los requisitos del Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos. Se presenta el aprobado por una Autoridad de Referencia, legalizado.

Muy similar que en el caso de los productos biológicos, tal como se puede ver en la tabla 4, en cuanto a la verificación de la calidad, FDA y EMA evalúan su medicamento a partir de lo asignado en sus documentos oficiales (USP y Farmacopea Europea), donde a través de un comité de evaluación de los fármacos, realizan la investigación, desarrollo y publicación de la información analítica, adicionalmente cada requisito de Calidad de un producto biosimilar, donde dicha información además es verificada según las guías específicas en el caso de EMA encontradas en http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c y <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html> y para FDA <https://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/default.htm> ;; por lo tanto, tal como se indica en la guía de desarrollo de un producto biosimilar (Guía ICH), realizada y publicada por la Agencia Europea de Medicamentos (2014),

el concepto de biosimilaridad es aplicable a cualquier medicamento biológico, Sin embargo, en la práctica, el éxito del desarrollo de un biosimilar dependerá de la capacidad de producir un medicamento que sea similar al medicamento de referencia, y de demostrar convincentemente la naturaleza similar de los productos en cuestión.

Esto incluye la caracterización y comparación fisicoquímicas y biológicas completas, y requiere conocimiento sobre cómo interpretar cualquier diferencia entre un biosimilar y su medicamento de referencia (pp. 3 y 4).

Tomando en cuenta lo mencionado y según la comparación basada en la tabla 4, podemos ver cómo en Costa Rica no se ha desarrollado una forma exhaustiva y estudiada de cómo desarrollar un fármaco con estas características; así mismo, según la experiencia de la investigación, así como se observó para los productos biológicos, no se cuenta con la capacidad e información para el desarrollo y la fabricación y control para que el país pueda elaborar un medicamento biosimilar.

Análisis comparativo de los requisitos a nivel Regulatorio para Registro y mantenimiento de un fármaco biológico/biotecnológico y biosimilar que existen en Costa Rica con el control de la misma en los países de alto estándar

Tabla 5. Comparación de la documentación legal requerida para los procesos regulatorios de un fármaco biológico/biotecnológico en FDA, EMA y Costa Rica

Documento/Autoridad	FDA	EMA/ICH	Costa Rica: Ministerio de Salud
Certificado de Producto Farmacéutico.	N/A. Autoridad de Referencia.	N/A. Autoridad de Referencia.	Aplicable solo en el caso de Costa Rica, ya que EMA y FDA son la primera Autoridad en registrar el producto y es el Certificado de

			Referencia a usar en Costa Rica.
Listado de países donde el producto se encuentra registrado.	N/A. Autoridad de Referencia.	N/A. Autoridad de Referencia.	Aplicable solo en el caso de Costa Rica, ya que EMA y FDA son las primeras Autoridad en registrar el producto y es el Certificado de Referencia a usar en Costa Rica.
Certificado de registro sanitario vigente del producto emitido por la FDA, la EMA o cualquier otra autoridad sanitaria competente que realice la Certificación del Archivo Principal del Plasma (Plasma Master File o PMF por sus siglas en inglés) posterior a la realización de la correspondiente evaluación científica y técnica.	N/A. Autoridad de Referencia.	N/A. Autoridad de Referencia.	Aplicable solo en el caso de Costa Rica según el RTCR 440: 2010, ya que EMA y FDA son la primera Autoridad en registrar el producto y es el Certificado de Referencia a usar en Costa Rica
Certificado de Buenas prácticas de manufactura del fabricante del Producto terminado.	Requerido en sus reglamentos FDA en la página oficial https://www.fda.gov/default.htm , así como en las guías específicas de	Requerido en sus normas ICH para registro de productos biológicos.	Descrito en los requisitos del Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos

	registro.		Biológicos.
Certificado de Buenas prácticas de manufactura de el/los fabricante(s) del principio(s) activo (s).	Requerido en sus reglamentos FDA en la página oficial https://www.fda.gov/default.htm , así como en las guías específicas de registro.	Requerido en sus normas ICH para registro de productos biológicos.	Descrito en los requisitos del Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos.
Certificado de buenas prácticas de manufactura del empacador del producto terminado	Requerido en sus reglamentos FDA en la página oficial https://www.fda.gov/default.htm , así como en las guías específicas de registro	Requerido en sus normas ICH para registro de productos biológicos.	Descrito en los requisitos del Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos.
Certificación de análisis del producto terminado, basado en todas las características de Calidad	Requerido en sus reglamentos FDA en la página oficial https://www.fda.gov/default.htm así como en las guías específicas de registro.	Requerido en sus normas ICH para registro de productos biológicos.	Descrito en los requisitos del Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos.
Carta de respaldo de que el Estudio fue monitorizado y desarrollado bajo vigilancia clínica, emitida por el o los Comités ético-científicos.	Requerido en sus reglamentos FDA en la página oficial https://www.fda.gov/default.htm , así como en las guías específicas de registro	Requerido en sus normas ICH para registro de productos biológicos.	Descrito en los requisitos del Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos.

			Debidamente legalizada o apostillada.
Plan de manejo de riesgos.	Requerido en sus reglamentos FDA en la página oficial https://www.fda.gov/default.htm , así como en las guías específicas de registro.	Requerido en sus normas ICH para registro de productos biológicos. En este caso se presenta lo desarrollado por la empresa para evaluación.	Descrito en los requisitos del Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos. Se presenta el aprobado por una Autoridad de Referencia, legalizado.

Tabla 6. Comparación de la documentación legal requerida para los procesos regulatorios de un fármaco biosimilar en FDA, EMA y Costa Rica.

Documento/Autoridad	FDA	EMA/ICH	Costa Rica: Ministerio de Salud
Certificado de Producto Farmacéutico.	N/A. Autoridad de Referencia.	N/A. Autoridad de Referencia.	Aplicable solo en el caso de Costa Rica según el RTCR 440: 2010, ya que EMA y FDA son la primera Autoridad en registrar el producto y es el Certificado de Referencia a usar en Costa Rica.
Certificado de registro sanitario vigente del producto emitido por la	N/A. Autoridad de Referencia.	N/A. Autoridad de Referencia.	Aplicable solo en el caso de Costa Rica según el RTCR 440:

<p>FDA, la EMA o cualquier otra autoridad sanitaria competente que realice la Certificación del Archivo Principal del Plasma (Plasma Master File o PMF por sus siglas en inglés) posterior a la realización de la correspondiente evaluación científica y técnica.</p>			<p>2010 , ya que EMA y FDA son la primera Autoridad en registrar el producto y es el Certificado de Referencia a usar en Costa Rica.</p>
<p>Listado de países donde el producto se encuentra registrado.</p>	<p>N/A. Autoridad de Referencia.</p>	<p>N/A. Autoridad de Referencia.</p>	<p>Aplicable solo en el caso de Costa Rica según el RTCR 440: 2010, ya que EMA y FDA son las primeras Autoridades en registrar el producto y es el Certificado de Referencia a usar en Costa Rica.</p>
<p>Certificado de Buenas prácticas de manufactura del fabricante del producto terminado.</p>	<p>Requerido en sus reglamentos FDA en la página oficial https://www.fda.gov/default.htm, así como en las guías específicas de registro</p>	<p>Requerido en sus normas ICH para registro de productos biosimilares</p>	<p>Descrito en los requisitos del Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos, haciendo mención que la evaluación se basa</p>

			igual que en biológicos y en el reglamento de inscripción, ya que no existe una regulación de biosimilares como tal.
Certificado de Buenas prácticas de manufactura de el/los fabricante(s) del principio(s) activo (s).	Requerido en sus reglamentos FDA en la página oficial https://www.fda.gov/default.htm , así como en las guías específicas de registro.	Requerido en sus normas ICH para registro de productos biosimilares.	Descrito en los requisitos del Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos, haciendo mención que la evaluación se basa igual que en biológicos y en el reglamento de inscripción, ya que no existe una regulación de biosimilares como tal.
Certificado de buenas prácticas de manufactura del empacador del producto terminado.	Requerido en sus reglamentos FDA en la página oficial https://www.fda.gov/default.htm , así como en las guías específicas de registro.	Requerido en sus normas ICH para registro de productos biosimilares.	Descrito en los requisitos del Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos, haciendo mención que la evaluación se basa igual que en biológicos y en el reglamento de

			inscripción, ya que no existe una regulación de biosimilares como tal.
Certificación de análisis del producto terminado y de los principios activos, basado en todas las características de Calidad.	Requerido en sus reglamentos FDA en la página oficial https://www.fda.gov/default.htm , así como en las guías específicas de registro	Requerido en sus normas ICH para registro de productos biosimilares.	Descrito en los requisitos del Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos, haciendo mención que la evaluación se basa igual que en biológicos y en el reglamento de inscripción, ya que no existe una regulación de e biosimilares como tal.
Certificación de análisis del producto de referencia y de los principios activos de referencia, basado en todas las características de Calidad.	Requerido en sus reglamentos FDA en la página oficial https://www.fda.gov/default.htm , así como en las guías específicas de registro.	Requerido en sus normas ICH para registro de productos biosimilares.	Descrito en los requisitos del Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos, haciendo mención que la evaluación se basa igual que en biológicos y en el reglamento de inscripción, ya que no existe una regulación

			de de biosimilares como tal.
Carta de respaldo de que el Estudio de Biosimilitud fue monitorizado y desarrollado bajo vigilancia clínica, emitida por el o los Comités ético-científicos.	Requerido en sus reglamentos FDA en la página oficial https://www.fda.gov/default.htm así como en las guías específicas de registro.	Requerido en sus normas ICH para registro de productos biosimilares.	Descrito en los requisitos del Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010, haciendo mención que la evaluación se basa igual que en biológicos y en el reglamento de inscripción, ya que no existe una regulación de biosimilares como tal. Apostillada.
Plan de manejo de riesgos, Certificado.	Requerido en sus reglamentos FDA en la página oficial https://www.fda.gov/default.htm , así como en las guías específicas de registro.	Requerido en sus normas ICH para registro de productos biosimilares. En este caso se presenta lo desarrollado por la empresa para evaluación.	Descrito en los requisitos del Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos. Se presenta el aprobado por una Autoridad de Referencia.

Según lo descrito en las tablas 5 y 6, se puede observar cómo la Autoridad de Costa Rica ha desarrollado un reglamento, basado en la normativa de EMA (quien fue el pionero en esta documentación) y resumido en un documento consolidado, además similar al de la FDA, tomando en cuenta que ambas Autoridades de Referencia trabajan con la misma documentación, cada una con sus propias guías, que contienen los requisitos legales de Registro de medicamentos biológicos/biotecnológicos y biosimilares, tal como es solicitado en estos países de alto estándar, por lo que se refleja cómo el país se ha tratado de alinear a dichas referencias

para control de la documentación legal, que deben cumplir los encargados de la manipulación del producto en su cadena de manufactura y asegurando que los mismos cumplen con los controles adecuados para el desarrollo de dichos fármacos.

Es importante mencionar que el Reglamento ha sido evaluado, además, tomando en consideración respaldos legales de que el producto ya ha sido aprobado/autorizado por un país de referencia, tanto en el caso de biológicos /biotecnológicos como de biosimilares, como se menciona en los puntos 1, 2 y 3. Esto es un requisito únicamente de Costa Rica acá descrito, asegurándose así que el medicamento fue evaluado y aprobado con altos niveles de calidad.

Tabla 7. Comparación de la documentación técnica y clínica (calidad y seguridad) requerida para los procesos regulatorios de un fármaco biológico/biotecnológico en FDA, EMA y Costa Rica

Documento/Autoridad	FDA	EMA/ICH	Costa Rica: Ministerio de Salud
Evaluación de Calidad de fármacos biológicos/biotecnológicos y biosimilares, establecida en la Tabla 3.	Guía desarrollada para la evaluación exhaustiva, de los diferentes fármacos de síntesis biológica/biotecnológica, según los documentos oficiales en la página de la FDA	La regulación sobre la evaluación de la calidad de biológicos y biotecnológicos queda por medio de su guía de desarrollo farmacéutico de los mismos, así como sus guías ICH y el documento de CTD (common technical dossier) que cuenta con todas las secciones CMC (Chemical	Para la evaluación de la calidad no existe una regulación como tal para el desarrollo de fármacos biológicos/biotecnológicos en Costa Rica, se evalúa de forma documental, según el RTCR 440: 2010

		Manufacturing control).	
Evaluación clínica y no clínica de la seguridad de los productos biológicos/ biotecnológicos según la farmacocinética, farmacodinamia y seguridad.	Guía de evaluación clínica/no clínica desarrollo de la FDA en su guía de Datos clínicos y farmacológicos, conocida como CDS (core data sheet).	Guías ICH.	Descrito en los requisitos del Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Para Costa Rica es solicitada únicamente para principios biológicos no registrados anteriormente
Evaluación de la actividad biológica usando experimentos in vitro e in vivo.	Guía de evaluación biológica de la FDA.	Guía ICH Q5.	Descrito en los requisitos del Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010.
Procedimientos de prueba y criterios de aceptación para productos biotecnológicos / biológicos.	Guía de desarrollo de la FDA.	Guía ICH Q5.	Descrito en los requisitos del Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010..
Actividad biológica.	Guía de evaluación biológica de la FDA.	Guías ICH Q6.	Descrito en los requisitos del Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010..
Propiedades inmunoquímicas.	Guía de evaluación biológica de la FDA.	Guías ICH Q6...	Descrito en los requisitos del Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010.
Programas de	PSUR como	Guías ICH Q6.	Descrito en los

farmacovigilancia y gestión de riesgos, desarrollados durante su fabricación y que se deben continuar a través de su comercialización. Fases 1, 2 y 3.	control según FDA.		requisitos del Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010.
Desarrollo de Guías biológicas generales de: Alergias. Sangre. Terapia Celular y Genética. Vacunas. Xenotrasplantes.	Guía de desarrollo de la FDA.	Guías ICH Q6.	Descrito en los requisitos del Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010.

Según la tabla 7, se puede observar cómo se evalúa a nivel regulatorio de Alto estándar, no solo la información técnica importante preparada en el desarrollo de un fármaco biológico, sino también la información clínica, debido a que, tal como se menciona en El Selvier, 2012 (p. 254) los Productos biológicos tienen un histórico de éxito en el tratamiento de muchas enfermedades crónicas y que traen riesgo a la vida; por lo tanto la experiencia clínica y el perfil de seguridad establecido de los productos de referencia deben asegurar el desempeño clínico y de los procesos de fabricación y algunos estudios clínicos necesarios para sostener la seguridad y eficacia en caso de que sea utilizado para el desarrollo de un PBS y para un abordaje de caracterización y evaluación de los atributos que sean adecuados al paciente.

Comparando dicha tabla, se puede observar cómo en FDA y EMA se tienen varias guías específicas según el documento. Sin embargo, Costa Rica cuenta con un solo documento para la evaluación de estos, que si bien es cierto menciona los puntos requeridos en dichos países de referencia, no explica ampliamente los mismos, lo que lleva a notar que aunque se encuentra en proceso de crecimiento la evaluación documental de los fármacos de esta matriz, aún falta regulación para evaluar los productos biológicos o biotecnológicos según sea específicamente su

procedencia, y que esto da pie a que la evaluación no sea estandarizada para todos los productos por igual.

Tabla 8. Comparación de la documentación técnica y clínica (calidad y seguridad) requerida para los procesos regulatorios de un fármaco biosimilar en FDA, EMA y Costa Rica

Documento/Autoridad	FDA	EMA/ICH	Costa Rica: Ministerio de Salud
Evaluación de Calidad de fármacos biológicos/biotecnológicos y biosimilares, establecida en la Tabla 4.	Guía desarrollada para la evaluación exhaustiva, de los diferentes fármacos biosimilares, además de la guía desarrollada a partir de la ICH.	La regulación sobre la evaluación de la calidad de biosimilares queda establecida por medio de su guía de desarrollo farmacéutico de los mismos, así como sus guías ICH y el documento de CTD (common technical dossier) que cuenta con todas las secciones CMC (Chemical Manufacturing control). Así como sus guías de desarrollo y biosimilitud farmacéutica de los mismos según ICH.	Para la evaluación de la calidad de un producto biosimilar no existe una regulación como tal en Costa Rica, se evalúa de forma documental, según el RTCR 440: 2010, donde se establecen los requisitos de biológicos y en el biosimilar se hace referencia a los requisitos del biológico.
Certificación de análisis del producto de referencia	Requerido en sus reglamentos	Requerido en sus normas ICH para	Descrito en los requisitos del

y de los principios activos, basado en todas las características de Calidad.	FDA en la página oficial https://www.fda.gov/default.htm , así como en las guías específicas de registro.	registro de productos biosimilares, En este caso se presenta lo desarrollado por la empresa para evaluación.	Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos. Se presenta el aprobado por una Autoridad de Referencia.
Evaluación clínica y no clínica de la seguridad de los productos biológicos/ biotecnológicos según la farmacocinética, farmacodinamia o seguridad.	Guía de evaluación clínica/no clínica, desarrollo de la FDA en su guía de Datos clínicos y farmacológicos, conocida como CDS (core data sheet).	Guías ICH.	Descrito en los requisitos del Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Para Costa Rica es solicitada únicamente para principios biológicos no registrados anteriormente.
Evaluación del ciclo de vida.	Evaluación de la estabilidad biológica según FDA.	ICH Q12. Consideraciones técnicas y reglamentarias para la gestión del ciclo de vida de los productos farmacéuticos biológicos.	Descrito en los requisitos del Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Para Costa Rica es solicitada únicamente para principios biológicos no registrados anteriormente.
Exposición y evaluación de respuesta para apoyar una demostración de	Guía de desarrollo de la FDA en su guía de	Guía ICH Q5 E, B y C.	Mencionado en los requisitos del Reglamento

<p>biosimilaridad, al determinar qué biomarcadores se deben usar para medir la respuesta y la validez analítica del ensayo de biomarcador PD.</p>	<p>Datos clínicos y farmacológicos de evaluación de biosimilitud de los fármacos.</p>		<p>Técnico: RTCR 440: 2010. Mencionando en el mismo únicamente la referencia a ICH, OMS y/o FDA.</p>
<p>Exposición y evaluación de respuesta para apoyar una demostración de biosimilitud/ biosimilaridad: según los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos obtenidos.</p>	<p>Guía de desarrollo de la FDA en su guía de Datos clínicos y farmacológicos de evaluación de biosimilitud de los fármacos.</p>	<p>Guía ICH Q5 E, B y C.</p>	<p>Mencionado en los requisitos del Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Mencionando en el mismo únicamente la referencia a ICH, OMS y/o FDA.</p>
<p>Medidas farmacodinámicas. Los productos requieren medidas, a pesar de la necesidad de una evaluación adecuada de la inmunogenicidad.</p>	<p>Requerido en sus reglamentos FDA en la página oficial https://www.fda.gov/default.htm, así como en las guías específicas de registro.</p>	<p>Guía ICH Q5 E,B y C.</p>	<p>Descrito en los requisitos del Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010.</p>
<p>Actividad biológica y similitud con la referencia.</p>	<p>Requerido en sus reglamentos FDA en la página oficial https://www.fda.gov/default.htm, así como en las guías específicas de registro.</p>	<p>Guía ICH Q5 E, B y C.</p>	<p>Mencionado en los requisitos del Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Mencionando en el mismo únicamente.</p>

Programas de farmacovigilancia y gestión de riesgos, desarrollados durante su fabricación y que se deben continuar a través de su comercialización. Fases 1, 2 y 3.	Requerido en sus reglamentos FDA en la página oficial https://www.fda.gov/default.htm , así como en las guías específicas de registro.	Guía ICH Q5 E, B y C.	Descrito en los requisitos del Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010.
Desarrollo a partir del fármaco de referencia de Guías biológicas generales de: Alergias. Sangre. Terapia Celular y Genética Vacunas. Xenotrasplantes.	Guía de desarrollo de la FDA en su guía de Datos clínicos y farmacológicos de evaluación de biosimilitud de los fármacos.	Guía ICH Q5 E, B y C.	Descrito en los requisitos del Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Para la parte de Biosimilitud se hace referencia a ICH, OMS y/o FDA.

Es importante mencionar que, a pesar de que la evaluación tanto para biológicos como para biotecnológicos es la misma que las autoridades de Alto Estándar, en RTCR 440: 2010: Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos (p. 8), menciona con respecto a los productos biosimilares que el ejercicio de biosimilitud deberá hacerse tanto para el producto terminado como para el principio activo, y que para ello se seguirán las guías internacionales de la OMS y en ausencia de estas, se podrán utilizar las emitidas por la FDA o EMA/ ICH.

Según lo mencionado y lo reflejado en la tabla 7, esto nos hace ver que, a pesar de que en Costa Rica se cuenta ya con registros de medicamentos biosimilares, no hay como tal una regulación completamente desarrollada para los mismos ya que hace referencia a las guías existentes en los países de referencia, por lo tanto la evaluación va a depender del funcionario del Ministerio de Salud y de la interpretación que este haga de la regulación internacional, lo cual no garantiza que el cumplimiento de calidad del fármaco está siendo evaluado de forma

armonizada y validada y, por tanto, puede ser que alguno de estos fármacos sea aprobado o no lo sea, sin un fundamento oficial y un criterio unificado y desarrollado para Costa Rica específicamente.

Por lo tanto, es importante prestar especial atención a los atributos de calidad que puedan tener un impacto sobre la inmunogenicidad o la potencia, o que no se hayan identificado en el medicamento de referencia (EMA, 2014. p. 230), que no esté claro en la regulación.

Análisis comparativo de los requisitos de ingreso y control de comercialización de un fármaco biológico/biotecnológico y biosimilar que existen en Costa Rica con el control de la misma en los países de alto estándar

Tabla 9. Evaluación del Control de ingreso y comercialización al país de un producto biológico/biotecnológico y de productos biosimilares en comparación a los controles para los países de alto estándar

Controles según FDA	Controles según EMA/ICH	Controles según Costa Rica: Ministerio de Salud
<p>Antes de la aprobación. El Centro responsable es el CBER o el CDER-, en ambos casos se trabaja con el solicitante para desarrollar un protocolo de lanzamiento para la evaluación de cada lote de producto después de la licencia; además un plan de prueba para pruebas confirmatorias independientes por parte de la Agencia.</p>	<p>Para las actividades del Sector de Inspecciones de la Agencia que pueden ocurrir tanto durante el proceso como en la fase posterior a la autorización, incluyen: buenas prácticas de todas las presentadas para el registro.</p> <p>Verificación del cumplimiento con las obligaciones de farmacovigilancia.</p> <p>Inspecciones de los centros de transfusión.</p>	<p>Liberación de lotes de Productos Biológicos:</p> <p>La Dirección de Atención al Cliente autorizará la liberación de cada lote de los productos biológicos, una vez que constate la correspondencia entre la documentación del expediente de registro.</p>

<p>Después de la aprobación.</p> <p>Por cada producto biológico, para cada lote de producto, el laboratorio responsable dueño del producto debe enviar materiales relacionados con ese lote a la Agencia antes de que se pueda liberar el lote. Una vez que la Agencia haya revisado el protocolo de liberación de lotes, completado los resultados aceptables, la Agencia notificará al solicitante que ese lote ha sido liberado. Las muestras siempre están retenidas en Centro de Evaluación e Investigación de Biológicos.</p>	<p>Lo mencionado anterior puede darse en el proceso o después del mismo.</p> <p>Además, cuando se prevé la necesidad de inspecciones de la EMA en el contexto de las actividades posteriores a la autorización, EMA puede aclarar los requisitos y el marco temporal que se aplica a tales inspecciones.</p>	<p>Control de los Medicamentos Biológicos:</p> <p>Lo consignado en las declaraciones de registro y el cumplimiento de los requisitos exigidos, lo realizará la Dirección de Regulación de la Salud, mediante inspección y toma de muestras en el mercado, en el laboratorio farmacéutico o en aduana, de acuerdo con lo establecido en la Ley General de Salud y la Ley de Promoción de la Competencia y Defensa Efectiva del Consumidor.</p> <p>El primer control de calidad que se realice a los medicamentos biológicos se efectuará al primer lote de comercialización, sin desmerecer los controles postcomercialización de verificación e inspección.</p> <p>Para efectos de control, el fabricante del medicamento biológico o el titular del mismo deberán presentar ante el Ministerio de Salud las actualizaciones de los reportes generados a razón de los Planes de Manejo de Riesgo y de Farmacovigilancia, los cuales formarán parte del expediente del producto ante el Ministerio de Salud.</p>
---	--	---

		<p>En el caso de demostrarse el incumplimiento o la falsedad de lo declarado, la autoridad sanitaria detendrá, decomisará o retirará de circulación el producto respectivo o se cancelará su registro según corresponda, previa notificación al representante legal.</p>
--	--	--

Tal como se puede observar en el cuadro anterior, la FDA y EMA evalúan sus productos por medio de estrictas normativas que llevan el control riguroso de fabricación en cada planta, así como el análisis a fondo de los lotes a liberar en sus países con la evaluación estricta de Calidad, Seguridad y Eficacia, además de que estas Autoridades cuentan con los laboratorios, equipos y regulaciones para la evaluación exhaustiva que este tipo de fármacos demanda.

Sin embargo, como se refleja en lo estipulado en la Regulación de Costa Rica, las evaluaciones que se hacen de estos productos son documentales y basadas en las evaluaciones realizadas en autoridades de referencia, por medio de controles realizados al laboratorio fabricante del medicamento biológico o el titular del mismo, solicitándose, por parte del Ministerio de Salud, las actualizaciones de los reportes generados a razón de los Planes de Manejo de Riesgo y de Farmacovigilancia

Según conversaciones sostenidas con la Dra. Carolina Quiros, funcionara del Ministerio de Salud de Costa Rica, el miércoles 31 de Enero, 2018; no se cuenta con un laboratorio a nivel nacional que tenga la capacidad bioanalítica para evaluar este tipo de fármacos, por lo que las evaluaciones se hacen a las características físicas y organolépticas del producto para su liberación.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Este capítulo consta de dos apartados. El primero consiste en todas las conclusiones obtenidas tras la investigación para cada objetivo específico que dan respuesta a la pregunta y problema planteados, para verificar cómo se encuentra nuestro país a nivel de Regulaciones para productos Biológicos/Biotecnológicos y Biosimilares, y el segundo apartado consiste en las recomendaciones dadas a las diferentes instituciones y/ o personas que estén involucradas en cada proceso, para lograr que Costa Rica alcance altos estándares de evaluación y control con el fin de ofrecer todo tipo de productos farmacéuticos que garanticen la correcta seguridad y eficacia.

Conclusiones

Con respecto a la verificación de la calidad de un fármaco biológico/biotecnológico de referencia y biosimilar.

Se pudo observar a través de la investigación cómo, tanto los productos de referencia como su biosimilar a nivel de verificación de la calidad deben cumplir con altos estándares, ya que debido a su matriz los biosimilares terminan siendo iguales a un producto biológico, con un estudio adicional de biosimilitud o biocomparabilidad.

Al comparar la regulación de calidad de ambos tipos de fármacos (biológicos/biotecnológicos de referencia y biosimilares) a nivel de las autoridades de referencia en cuestión, se pudo observar cómo Costa Rica no ha desarrollado una normativa de verificación de la calidad que permita la fabricación y debido control de los mismos que permita comprobar que estos cumplen con todas las características bioanalíticas que requiere.

Con respecto a la evaluación de requisitos de Registro Sanitario

En términos de Regulación, se comprueba cómo se les exige los mismos documentos tanto a nivel legal como a nivel técnico y clínico tanto a los biosimilares como a la referencia, solicitando además los estudios de biosimilitud, en los países de alto estándar.

Tomando en consideración lo mencionado anteriormente, en comparación con la evaluación Regulatoria en Costa Rica, se pudo observar cómo los reglamentos oficiales en nuestro país no cuentan aún con todos los requisitos para analizar un dossier para este tipo de productos aunque se esté llevando a cabo el desarrollo de un reglamento, ya que si bien es cierto, a nivel legal se exige la misma documentación que la establecida a nivel global, los estándares de evaluación de documentación técnica y clínica están deficientes a los establecidos en países bajo la Autoridad de EMA y FDA; esto se refleja en el hecho de que en Costa Rica no se haya hecho una evaluación profunda de las exigencias regulatorias en los países desarrollados y la necesidad de que cada etapa de desarrollo de un producto tanto biológico/biotecnológico como su biosimilar cuente con una regulación específica para su correcta evaluación, dando como resultado que cada producto sea evaluado a criterio del funcionario que revise el expediente al dejar abierta la evaluación en el documento oficial, por lo que esto hace que no esté homologado el resultado de la evaluación de cada producto y la exigencia documental del mismo.

A nivel de evaluación de la importación, control y comercialización de estos medicamentos encontramos

Según lo analizado con respecto a nuestra regulación, podemos encontrar que al no contar Costa Rica ni con requisitos de calidad oficiales ni con Regulación completamente desarrollada, tampoco cuenta con los criterios de importación y control de este tipo de fármacos o con el equipo necesario para asegurar que el medicamento que se está importando realmente cumple con los requerimientos de calidad, seguridad y eficacia tal como debe ser exigido.

Se pudo observar que Costa Rica no cuenta aún con el desarrollo completo de los controles y los recursos necesarios para ofrecer estos fármacos, aunque es importante mencionar que se está abriendo al mercado, poco a poco, para lograr desarrollar un régimen de correcta evaluación y controles para asegurar la calidad de estos productos.

Tal como el reglamento lo define, en algunas de sus líneas, Costa Rica, aunque no tenga la documentación que establezca a detalle los requisitos para un correcto control, solicita y respalda el registro e importaciones, tomando en consideración previas revisiones y controles de los países de alto estándar como Europa y Estados Unidos, tomando en cuenta que es EMA el pionero de la evaluación y desarrollo de estos fármacos, por lo que su referencia le da respaldo a las aprobaciones.

Recomendaciones

A continuación, se hace mención al segundo apartado, en el cual se presentan la lista de recomendaciones que emergen de la investigación. Estas se encuentran dirigidas tanto a las Autoridades Sanitarias de nuestro país como lo es el Gobierno y el Ministerio de Salud, así como a los profesionales de la Salud responsables o involucrados en los procesos.

Desarrollar, por parte del Ministerio de Salud, un plan de estudio, evaluación y capacitación de las regulaciones de productos biológicos/biotecnológicos y biosimilares basado en los países de alto estándar, tomándolos de base para el desarrollo de regulación a nivel nacional para contar con guías para cada paso o documento crítico a evaluar para el aseguramiento de la calidad de estos productos, así como el correcto cumplimiento de las normas de Calidad establecidas.

Se recomienda, al Ministerio de Salud y al Gobierno de Costa Rica, llevar a cabo un estudio para invertir en un centro de control y análisis de este tipo de medicamentos, ya que al día de hoy no es posible analizar los mismos por falta de instrumentación adecuada para llevar a cabo las pruebas que se requieren, y así respaldar la comercialización de los mismos.

Para las asociaciones de farmacéuticos, a nivel nacional, es importante hacer énfasis en todos los vacíos que hoy en día aún se tienen en materia de cualquier evaluación y verificación de productos biológicos y/o biosimilares, uniéndose para que se lleve a cabo un desarrollo completo de las regulaciones pendientes, ya que el mercado de estos productos está creciendo significativamente y por el alcance que tienen los mismos nuestro país debe estar preparado para tener cada vez más medicamentos así en el mercado, con la correcta evaluación, garantizando seguridad, calidad y eficacia.

Es importante tomar en consideración que al no contar con las condiciones adecuadas para poder verificar la Calidad de los productos de este tipo que se están importando, sería adecuado que Costa Rica defina la responsabilidad de fraude sobre las empresas a cargo del Registro del medicamento como tal y establezca diferentes tipos de sanciones al incumplimiento o fraude en la integridad del fármaco, que tenga impacto en la seguridad, calidad y eficacia del tratamiento biológico/biotecnológico/biosimilar y que estos recursos sean invertidos en la mejora del Servicio

REFERENCIAS

- Araujo, D.V. (2012). Consideraciones Regulatorias sobre Productos Biológicos. Rio de Janeiro, Brazil, Journal El SELVIER. Value in health regional issue s1. Recuperado de: www.elsevier.com/locate/vhri.Brasil pp. 254 – 256.
- Betés, M. (2008). Farmacología para fisioterapeutas. España. Médica Panamericana. p. 5.
- Calvo, B., Zuñiga, L. (2010) Requisitos Exigidos para el Desarrollo y Aprobación de Biosimilares. Información Tecnológica Vol. 21(6), pp. 125-132. doi:10.1612/inf.tecnol.4399it.09
- Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana (COMIECO). (2013). Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.59:11. Productos farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Requisitos de registro sanitario. Anexo 1 de la resolución No. 333-2013 (COMIECO-LXVI). Centroamérica.
- Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana (COMIECO). (2013). Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.64:11. productos farmacéuticos. Productos naturales medicinales para uso humano. Requisitos de registro sanitario. Anexo a de la resolución No. 303-2013 (COMIECO-EX). Centroamérica.
- Dranitsaris, George; Amir Eitan and Dorward Kristine. (2011). Biosimilars of Biological Drug Therapies Regulatory, Clinical and Commercial Considerations. Current opinion. Drugs 2011; 71 (12): 1527-1536
- EMA. (2014). Guidelines of Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Quality issues. CHMP/BWP/247713/2012. Europe.

EMA. (2005). Step 5 note for guidance on biotechnological / biological products subject to changes in their manufacturing process. CPMP/ICH/5721/03. Europe.

EMA/74562/2006. (2007). Questions and Answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). Recuperado de: <http://www.emea.europa.eu>

EMA. (2014). CHMP/437/04 Rev 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products. Recuperado de: <http://www.emea.europa.eu>

EMA. (2017). European Medicines Agency post-authorization procedural advice for users of the centralized procedure EMEA-H-19984/03. Human Medicines Evaluation Division, p 295.

EMA (2018). human regulatory information. ICH: quality. Recuperado de: (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000431.jsp&mid=WC0b01ac0580029593). Página principal

FDA oficial page. (2017). Recuperado de:

<https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/default.htm>

<https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

<https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceinformation/post-marketactivities/lotreleases/default.htm#aftlic>.

Hernández Sampieri, R. (2014). Metodología de la Investigación. México. Editorial McGraw Hill. 6ta edición,}, pp. 7-10, 493, 457.

EMA/ICH. (2006). Topic Q5D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products, pp 4-6.

EMA(2014). CHMP/BWP/247713/2012 “Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance”. Europa.

Iglesias-Osma¹, Carmen, González Correa; José Antonio, Moreno Úrsula; Tejerina Teresa. (2013). Desarrollo y Regulación de Medicamentos Biotecnológicos. Actualidad en Farmacología y Terapéutica. España. Vol. 11. N°4, pp. 223-228.

International Alliance of Patients Organization, (2013). “Medicamentos biológicos y biosimilares: lo que puede hacer las organizaciones de pacientes”. Perú, p. 3.

Kingham Richard, Klasa Gabriela y Krista Hessler (2014). Key Regulatory Guidelines for the Development of Biologics in the United States and Europe. Biological Drug Products: Development and Strategies, First Edition, pp 75-107.

Ministerio de Salud de Costa Rica. (2000). Reglamento de Control Estatal de Medicamentos. N° 29444-S. página Oficial del Ministerio de Salud. Recuperado de: <https://registrelo.go.cr/cfm/ms/normativas/index.cfm?categoria=1>

Ministerio de Salud de Costa Rica. (2010). Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos. Página Oficial del Ministerio de Salud. Recuperado de: <https://registrelo.go.cr/cfm/ms/normativas/index.cfm?categoria=1>

Ministerio de Salud. (2000). Anexo de la resolución No. 256-2010 (COMIECO-LIX) Reglamento Técnico Centroamericano. RTCA 11.01.04:10. Productos farmacéuticos. Estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano. Recuperado de: <https://registrelo.go.cr/cfm/ms/normativas/index.cfm?categoria=1>.

Pfizer Inc. (2017). Let’s take a closer look at the characteristics of biosimilars. Recuperado de: <http://www.pfizerbiosimilars.com/characteristics-of->

[biosimilars.source=bing&HBX_PK=s_fda+approval+biosimilars&o=203086095|402887302|0&skwid=43700023261669591](https://www.fda.gov/oc/oa/biosimilars/source=bing&HBX_PK=s_fda+approval+biosimilars&o=203086095|402887302|0&skwid=43700023261669591) Párrafo 4.

Saavedra, I. (2010). Estudios de biodisponibilidad para establecer bioequivalencia de medicamentos. *Universidad de Chile*, 50(1). pp. 11-23.

Sistema Costarricense de investigación. (2017). Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológico. Costa Rica. Recuperado de http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx

Schellekens, H. y E. Moors, (2010). Clinical comparability and European biosimilar regulations. *Nature Biotechnol.*: 28, 28-31 DOI: [10.1038/nbt0110-28](https://doi.org/10.1038/nbt0110-28).

Torres, Beatriz. (2017). Normas establecidas, estudios requeridos y grupos terapéuticos que están incluidos en la clasificación de medicamentos innovadores e intercambiables de Costa Rica. Tesis para optar al grado de Licenciatura en Farmacia. Costa Rica. Universidad Internacional de las Américas, pp. 2-3.

Tresca, Amber J. (2016). How Is A Biosimilar Different From A Biologic. *Biosimilars Have a Place, but They're Not Equivalent to Biologics*. Recuperado de <https://www.verywell.com/how-is-a-biosimilar-different-from-a-biologic-3999262?print>. Pp. 1-2.

Uribe, Martin. (2013). “Medicamentos biológicos y biosimilares: Reglamentación por el derecho a la salud”. Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de: Magíster en Biociencias y Derecho. Bogotá. p. V.

Ureña, A. (2013). Importancia de la biotecnología en el desarrollo de medicamento. Hospital San Juan de Dios. Costa Rica.

USP. (2017). USP 40 NF 35. (2017). Estados Unidos. Recuperado de:
<http://app.uspnf.com/uspnf/display.cmd=jsp&page=chooser>.

ANEXOS

Anexo 1. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos en Costa Rica

Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos

N° 37006-S

LA PRESIDENTA DE LA REPÚBLICA

Y LA MINISTRA DE SALUD

Con fundamento en los artículos 11, 140 incisos 3), 8), 18) y 20); 146 de la Constitución Política; 11, 25, 27, 28, párrafo 2, inciso b) de la Ley N° 6227 del 2 de mayo de 1978 “Ley General de la Administración Pública”; la Ley N° 5395 de 30 de octubre de 1973 “Ley General de Salud”; la Ley N° 8279 del 2 de mayo del 2002 “Ley del Sistema Nacional para la Calidad”; y la Ley N° 7475 del 20 de diciembre de 1994 “Ley de Aprobación del Acta Final en que se incorporan los resultados de la Ronda de Uruguay de Negociaciones Comerciales Multilaterales”, y

Considerando:

1°—Que de conformidad con el artículo 1 de la Ley General de Salud, la salud de la población es un bien de interés público tutelado por el Estado.

2°—Que el artículo 2 de la Ley General de Salud le otorga al Ministerio de Salud, actuando a nombre del Estado, la función esencial de velar por la salud de la población.

3°—Que la misión del Ministerio de Salud es garantizar la protección y el mejoramiento del estado de salud de la población, mediante el ejercicio efectivo de la rectoría y el liderazgo

institucional, con enfoque de promoción de la salud y participación social inteligente, bajo los principios de transparencia, equidad, solidaridad y universalidad.

4°—Que es obligación del Ministerio de Salud proteger la salud de la población y en este caso específico en materia de medicamentos biológicos, es su obligación velar por que los productos comercializados en el país, sean de calidad, seguros y eficaces, por lo que se hace necesario establecer requisitos específicos para el registro de este tipo particular de medicamentos.

5°—Que mediante Decreto Ejecutivo N° 28466-S del 08 de febrero del 2000, publicado en *La Gaceta* N° 42 del 29 de febrero del 2000, el Poder Ejecutivo promulgó el “Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos”. Este reglamento no contempla los requisitos correspondientes para el registro de medicamentos de origen biológico ni la exigencia de los planes de manejo de riesgo y vigilancia post comercialización requeridos en virtud de su complejidad por lo que se hace necesario emitir la respectiva regulación. **Por tanto,**

DECRETAN:

Artículo 1°—Aprobar el siguiente Reglamento Técnico:

**RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción
y Control de Medicamentos Biológicos**

1. OBJETIVO Y ÁMBITO DE APLICACIÓN

El presente reglamento tiene como objetivo establecer los requisitos y trámites necesarios para la inscripción y control de medicamentos biológicos de uso humano y aplica a todos los productos de este tipo, sean producidos en el territorio nacional o importados.

2. REFERENCIAS

Este reglamento se complementa con:

2.1. Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos. Decreto Ejecutivo N° 28466-S de 8 de febrero de 2000, publicado en *La Gaceta* N° 42 del 29 de febrero del 2002, y sus modificaciones.

2.2. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.02:04 Productos Farmacéuticos. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano. Anexo de la Resolución N° 142-2005 (COMIECO-XXXII). Decreto Ejecutivo N° 33416-COMEX-SALUD-MEIC del 10 de agosto de 2006, publicado en *La Gaceta* N° 218 del 14 de noviembre de 2006.

2.3. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.39:06 Productos Farmacéuticos. Reglamento de Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos. Resolución N° 142-2005 (COMIECO-XL). Decreto Ejecutivo N° 33725-COMEX-SALUD-MEIC del 8 de enero del 2007, publicado en *La Gaceta* N° 80 del 26 de abril de 2007.

2.4. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano. Anexo de la Resolución N° 256-2010 (COMIECO-LIX). Decreto Ejecutivo N° 36638-COMEX-S-MEIC del 30 de marzo del 2011, publicado en *La Gaceta* N° 129 del 05 de julio del 2011.

2.5. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.47:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Verificación de la Calidad. Resolución N° 214-2007 (COMIECO-XLVII). Decreto Ejecutivo N° 34480-COMEX-SALUD-MEIC del 9 de enero de 2008, publicado en *La Gaceta* N° 85 del 05 de mayo de 2008.

3. ABREVIATURAS

3.1. **ADN**: Ácido desoxirribonucleico.

3.2. **ELISA**: Ensayo por inmuno absorción ligado a enzimas (ELISA por las siglas en inglés de “Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay”).

3.3. **EMA**: Agencia Europea de Medicamentos (EMA sus siglas en inglés).

3.4. **FDA**: Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América (FDA sus siglas en inglés).

3.5. **ICH**: Conferencia Internacional sobre la Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH sus siglas en inglés).

3.6. **OMS:** Organización Mundial de la Salud (WHO por sus siglas en inglés).

3.7. **RIA:** Radioinmunoensayo (RIA por las siglas en inglés de “Radioimmunoassay”).

3.8. **UI:** Unidad Internacional.

3.9. **VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

4. DEFINICIONES

Para efectos de interpretación y aplicación del presente Reglamento se establecen las siguientes definiciones:

4.1. **acilación:** es la reacción por medio de la cual un grupo acilo se adiciona a una molécula.

4.2. **actividad biológica:** Habilidad o capacidad específica de un producto para desarrollar un efecto biológico definido. La potencia es una medida cuantitativa de la actividad biológica.

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 potencia la respuesta inmunitaria frente a un antígeno o la actividad biológica del principio activo del medicamento.

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. **agente conservante:** Agente químico incluido en los medicamentos 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 (conservantes antimicrobianos).

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

4.8. **anticuerpo:** Proteína plasmática de la familia de las inmunoglobulinas que reconoce específicamente antígenos. Están presentes en las membranas de las células B y son secretadas por células plasmáticas.

4.9. **antígeno:** Sustancia que el organismo reconoce como extraña (“no propia”) y contra la cual desencadena una respuesta inmunitaria.

4.10. **antígeno HBs:** Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

4.11. **antitoxina:** Preparación de inmunoglobulinas o fragmentos de inmunoglobulinas fraccionada del plasma de personas o animales inmunizados con toxinas.

4.12. **antiveneno:** Preparación de inmunoglobulinas o fragmentos de inmunoglobulinas fraccionada del plasma de animales inmunizados con venenos de serpientes y otros animales ponzoñosos.

4.13. **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.

4.14. **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.

4.15. **biodisponibilidad:** Velocidad y extensión en que la fracción activa de un medicamento se absorbe y está disponible en los sitios de acción.

4.16. **caracterización:** Determinación de las propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, las propiedades inmunoquímicas, la pureza e impurezas de los productos biológicos, utilizando técnicas analíticas.

4.17. **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.

4.18. **cepa vacunal:** Cepa utilizada para la fabricación de una vacuna particular.

4.19. **citomegalovirus (CMV):** Pertenece a un grupo de herpes virus que produce inclusiones intranucleares de determinadas células y agrandamiento (hipertrofia) de las células de varios órganos.

4.20. **cosecha o cultivo celular:** Proceso mediante el cual las células, ya sean procariontas o eucariotas, pueden crecer in vitro en condiciones controladas.

4.21. **deseccación:** Método aplicado para la eliminación de agua a fin de obtener una sustancia o mezcla anhidra.

4.22. **ejercicio de biosimilitud:** 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 biológico tiene un perfil similar en términos de calidad, eficacia, seguridad e inmunogenicidad que el medicamento biológico de referencia.

4.23. **eliminación viral:** Remoción física de las partículas virales o inactivación de la infectividad de un virus específico en un producto o principio activo.

4.24. **estabilizador:** Sustancia empleada para la conservación del estado genuino de un material biológico evitando las alteraciones enzimáticas.

4.25. **estudio clínico:** investigación realizada en seres humanos destinada a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos de un producto en investigación y/o identificar reacciones adversas relacionadas con un producto en

investigación, con el fin de generar información que permita valorar su seguridad y eficacia. Los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos.

4.26. **estudio de biodisponibilidad:** Estudios farmacocinéticos en los que a través de un diseño experimental preestablecido, permiten determinar la biodisponibilidad de un principio activo.

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

4.28. **estudio de inmunogenicidad:** Estudio de calidad, no - clínico o clínico para determinar la reacción inmune que puede generar un producto.

4.29. **estudio de seguridad:** Estudio que evalúa el riesgo médico asociado al uso del medicamento.

4.30. **estudio farmacocinético:** Estudio de la manera en que se absorben, distribuyen y eliminan del cuerpo los medicamentos.

4.31. **estudio farmacodinámico:** Estudio de la forma en que se produce el efecto terapéutico de un medicamento.

4.32. **estudio preclínico:** Estudio para evaluar la actividad y los efectos del medicamento en animales enteros, órganos aislados o modelos in Vitro.

4.33. **factores de coagulación:** Proteínas que están involucradas con el mecanismo de la cascada de la coagulación de la sangre.

4.34. **farmacovigilancia:** Actividad destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados del uso de medicamentos de uso humano una vez comercializados.

4.35. **fermentación:** Proceso de crecimiento de microorganismos para generar diferentes productos químicos o compuestos farmacéuticos.

4.36. **formación de puentes disulfuro:** Es la reacción por medio de la cual dos grupos sulfhidrilo (-SH) son oxidados para formar un enlace covalente azufre-azufre (-S-S-).

4.37. **fosforilación:** es la adición de un grupo fosfato a una proteína o molécula orgánica.

4.38. **glicosilación:** Es la reacción en la cual un carbohidrato es enlazado a un grupo funcional de otra molécula, ya sea proteína, lípido o cualquier molécula orgánica.

4.39. **guía internacional:** Documento o directriz elaborada por instituciones internacionales.

4.40. **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.

4.41. **impureza:** cualquier componente presente en el principio activo o en el producto terminado que no corresponde con el producto deseado, con sustancias relacionadas al producto o con los excipientes, incluyendo aquellos componentes de la solución amortiguadora. Tal impureza puede estar relacionada con el proceso o con el producto.

4.42. **inactivación viral:** Inhibición de la actividad biológica de los virus, a fin de obtener productos biológicos de alta seguridad, 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).

4.43. **inmunogenicidad:** Capacidad de un antígeno para desencadenar una respuesta inmunitaria, que puede neutralizar la actividad biológica de un medicamento, afectar la respuesta clínica, impactar negativamente el tratamiento subsiguiente o causar reacciones adversas potencialmente fatales.

4.44. **inmunoglobulinas:** Proteínas plasmáticas que actúan como anticuerpos para la defensa específica del organismo.

4.45. **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).

4.46. **líneas celulares:** Tipo de población celular que se origina por el subcultivo en serie de una población de células primarias, que pueden ser almacenadas.

4.47. **medicamento de ADN recombinante o biotecnológico:** Proteína o ácido nucleico que se obtiene a partir de un organismo modificado con tecnología de ADN recombinante (ADNr) o tecnología de hibridoma o líneas celulares transformadas.

4.48. **medicamento biológico:** Producto farmacéutico que ha sido elaborado con materiales de partida (de los cuales se fabrica o de los que se extrae el principio activo) de origen biológico, tales como microorganismos, órganos y tejidos de origen animal o vegetal, células o fluidos (incluyendo sangre y plasma) de origen humano o animal y los diseños celulares (sustratos celulares, sean o no recombinantes, incluidas las células primarias); así como los productos de origen biotecnológicos, los relacionados con la terapia génica o celular y los de naturaleza compleja o alta complejidad molecular de origen biológico que en el futuro se considerarán a la luz de los conocimientos científicos y la experiencia reguladora obtenida hasta ese momento.

4.49. **medicamento biológico de referencia:** Es el producto biológico con el cual el medicamento de prueba pretende demostrar ser biosimilar.

4.50. **medicamento o producto innovador:** Es aquel medicamento biológico que se autorizó primero para su comercialización, en el primer país de origen, sobre la base de su documentación de eficacia, seguridad y calidad.

4.51. **medicamento o producto innovador de origen alterno:** Es aquel medicamento biológico innovador que no es fabricado en el primer país de origen.

4.52. **medicamento biosimilar:** Medicamento biológico que ha demostrado mediante el ejercicio de biosimilitud que es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia al medicamento biológico de referencia.

4.53. **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.

4.54. **medio de cultivo:** Sustancia sólida o líquida utilizada para el cultivo, el aislamiento, identificación o el almacenamiento de microorganismos, células o tejidos.

4.55. **modificaciones postraduccionales:** son las modificaciones que la célula le introduce a una proteína luego de que esta ha sido sintetizada en el ribosoma; estas modificaciones pueden ser glicosilaciones, fosforilaciones, acilaciones o formación de puentes disulfuro. Estas son llevadas a cabo en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi y son muy dependientes del tipo de célula.

4.56. **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.

4.57. **pegilación:** es el proceso de pegar de forma covalente una cadena de polietilenglicol a otra molécula, generalmente a un medicamento o proteína de uso terapéutico.

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

4.59. **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.

4.60. **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).

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

4.62. **prión**: Agente infeccioso, constituido exclusivamente por proteínas, que produce alteraciones neurodegenerativas contagiosas en diversas especies animales.

4.63. **prueba ELISA**: Inmunoensayo sobre fase sólida para un análisis cuantitativo en el cual uno de los reactivos está enlazado con una enzima y ésta cataliza una reacción cuyo producto puede ser medido espectrofotométricamente.

4.64. **prueba RIA**: Método radioinmunológico para la determinación cuantitativa de cantidades de sustancias a escala de nanogramos.

4.65. **reactogenicidad**: Reacciones adversas locales o sistémicas que se considera que se han producido en relación causal a la aplicación de una vacuna u otro producto biológico.

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

4.67. **sustancia auxiliar (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.

4.68. **sustrato celular**: Células utilizadas para la manufactura de un producto.

4.69. **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.

4.70. **trazabilidad**: Capacidad de rastrear cada unidad individual de sangre o componentes sanguíneos derivados o de cualquier otro tipo de producto biológico, desde el donante o el cultivo microbiano o celular que le dio origen hasta su destino final, ya sea un receptor, un fabricante de medicamentos o su disposición final y viceversa.

5. REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS:

5.1. Cuando científicamente no proceda la presentación de alguno de los estudios o documentos mencionados en el presente Reglamento, el solicitante deberá presentar la justificación para su valoración por parte del Ministerio de Salud.

5.2. Para el registro sanitario de los medicamentos biológicos se debe presentar un expediente siguiendo el formato y el contenido establecido en el artículo 27 del Decreto N° 28466-S de 8 de febrero de 2000 “Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos”, publicado en *La Gaceta* N° 42 del 29 de febrero del 2000 y sus reformas o la normativa de registro sanitario vigente; excepto lo mencionado en el numeral 27.2.15. Información relativa a seguridad y eficacia de dicho Reglamento, que en el caso de los productos biológicos deberá atender lo dispuesto en los siguientes numerales.

5.3. Información sobre el estatus regulatorio del producto a nivel internacional: Listado de Autoridades Sanitarias que tienen registrado el producto a la fecha del trámite ante el Ministerio de Salud y de las que han realizado inspecciones en los últimos dos años a los laboratorios fabricantes de los productos terminados.

5.4. Información relativa a seguridad y eficacia para los medicamentos biológicos. La documentación científica presentada, referida a los informes concluyentes de los estudios clínicos, debe haber sido elaborada en un período no mayor a diez años. En caso de que los estudios mencionados anteriormente, se hayan realizado hace más de 10 años, el solicitante deberá presentar la justificación para su valoración por parte del Ministerio de Salud. Todos los informes concluyentes de los estudios clínicos deben referirse al mismo producto y forma farmacéutica que se presenta para su registro sanitario.

5.4.a. Para productos biológicos que contienen principios activos no comprendidos en la formulación de un producto registrado previamente en Costa Rica:

i) En caso de productos que contengan entidades químicas no comprendidas en la formulación de un producto previamente registrado:

- Informes concluyentes de los resultados de los estudios preclínicos (incluyendo la información de parámetros farmacodinámicos in vivo e in Vitro).

- Informes concluyentes de los resultados de los estudios clínicos fases I, II y III (incluyendo estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos y estudios clínicos y estudios de inmunogenicidad).

Nota: La entidad química presente en los productos biológicos será considerada como no previamente registrada, cuando no haya estado presente en un producto previamente registrado, o cuando tenga una estructura molecular distinta a la del producto ya registrado y por tanto, cuando se presente para registro, deberá aportar la Información relativa a seguridad y eficacia mencionada en este numeral.

Los datos de prueba presentados bajo el presente numeral, para el registro sanitario de un producto farmacéutico nuevo, se protegerán contra el uso comercial desleal, de conformidad con, y por el plazo establecido en la Ley N° 7975 del 04 de enero de 2000 “Ley de Información no Divulgada”, y su Reglamento.

ii) En caso de productos farmacéuticos que contienen entidades químicas incluidas en productos previamente registrados cuyo principio activo corresponde a nuevos derivados, tales como los pegilados u otros, deberán presentar:

- Informes concluyentes de los resultados de los estudios clínicos fases I, II y III.

5.4.b. Para medicamentos biológicos que contienen principios activos comprendidos en la formulación de un producto previamente registrado en Costa Rica pero que presentan:

i) Nuevas combinaciones fijas de principios activos:

- Informes concluyentes de los resultados de los estudios clínicos fases I, II y III. Tales informes deben comparar la proporción o dosis existente y la nueva, incluyendo estudios de biodisponibilidad.

ii) Nueva forma farmacéutica con una vía de administración ya registrada:

- Informes concluyentes de los resultados de estudios de biodisponibilidad.

iii) Nueva forma farmacéutica con una nueva vía de administración:

- Informes concluyentes de los resultados de estudios preclínicos y estudios clínicos fases I, II y III.

iv) Nueva forma farmacéutica con una nueva forma de liberación:

- Informes concluyentes de los resultados de estudios clínicos fases I, II y III.

v) Nuevas potencias o concentraciones de principios activos previamente registrados:

- Informes concluyentes de los resultados de estudios de biodisponibilidad y estudios clínicos fases II y III.

vi) Nuevas vías de administración con una forma farmacéutica ya registrada:

- Informes concluyentes de los resultados de estudios de biodisponibilidad y clínicos fases II y III.

5.5. Además de los requisitos mencionados en el numeral anterior, para el registro de los medicamentos biológicos, se deberán adjuntar al expediente los documentos establecidos en los apartados siguientes en el orden en que se mencionan.

5.6. Para los medicamentos ADN recombinantes o biotecnológicos se debe presentar:

5.6.a. Información de calidad relacionada a las propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas del principio activo:

i) Descripción, estructura química, secuencia de aminoácidos, modificaciones postraduccionales, propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas.

ii) Descripción del proceso de fabricación, de los controles durante el proceso, del control del sustrato celular, del control de las etapas críticas y de los productos intermedios y de la validación de los procesos.

iii) Descripción de la metodología para la caracterización, incluyendo la descripción 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 y validación de los métodos analíticos.

v) Descripción de los patrones o materiales de referencia.

vi) Descripción del sistema cierre-envase.

vii) Descripción y resultados del estudio de estabilidad.

5.6.b. Información de calidad relacionada a las propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas del producto terminado:

i) Descripción del producto y de su composición.

ii) Descripción del proceso de fabricación, de los controles durante el proceso, del control de las etapas críticas y de los productos intermedios y de la validación de los procesos.

iii) Descripción del control de calidad, 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 que garanticen la uniformidad lote a lote.

Cuando está involucrado más de un fabricante indicar en que paso interviene cada uno.

iv) Descripción de los patrones o materiales de referencia.

v) Descripción de la evaluación de la seguridad frente a infecciones por agentes adventicios. Detalles sobre la inactivación y eliminación viral.

vi) Plan de manejo de riesgos y de farmacovigilancia post-comercialización.

NOTA 1: Estos requisitos aplican para el medicamento innovador y en el caso de biosimilares deberán presentar además, el ejercicio de biosimilitud relacionado a la calidad en comparación al medicamento biológico de referencia, para determinar que las diferencias no tienen implicaciones en su seguridad y eficacia. En la documentación aportada debe quedar especificado el nombre del medicamento al que se pretende ser biosimilar y el nombre del laboratorio que lo fabrica.

NOTA 2: El ejercicio de biosimilitud deberá hacerse tanto para el producto terminado como para el principio activo, tal como se detalla en el numeral 5.12. y para ello se seguirán las guías internacionales de la OMS y en ausencia de éstas, se podrán utilizar las emitidas por la FDA, EMA o ICH. No obstante lo anterior, se podrán adoptar como oficiales las guías de otros países,

una vez que el Ministerio de Salud compruebe que son de aceptación internacional y sean oficializadas mediante Resolución Administrativa que se deberá publicar en el Diario Oficial *La Gaceta* junto con los instructivos, formularios y cualquier otro documento que corresponda y colocadas en la página Web del Ministerio de Salud.

5.7. Para los productos hemoderivados y las vacunas se debe presentar el método de fabricación que debe contener la siguiente información:

5.7.a. Fórmula maestra, incluyendo el tamaño de lote.

5.7.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.

5.7.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, si la fabricación del producto los aplica, 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 del producto obtenido en cada etapa y las técnicas analíticas utilizadas para su comprobación.

vi) Descripción de los procesos de doble inactivación viral, agente empleado y método para verificar la efectividad del proceso, según aplique.

vii) Documento en el que el fabricante indique que su proceso de manufactura logra para todos los lotes fabricados, una reducción máxima de la infectividad por priones, de acuerdo con el estado actual del conocimiento.

5.7.d. Certificados analíticos, deben contener las especificaciones de calidad de Principio(s) activo(s), Sustancia(s) auxiliar(es), Producto en proceso, Producto terminado y Material(es) de referencia. Los resultados analíticos de los componentes del medicamento se deben expresar en unidades de peso, o de actividad biológica según proceda. Estos certificados deben incluir:

- i) Nombre de la sustancia o producto.
- ii) Etapa de elaboración en caso de productos en proceso.
- iii) Fecha y lugar de fabricación.
- iv) Número del lote.
- v) Tamaño del lote.
- vi) Parámetros de calidad físicos, químicos, biológicos y microbiológicos con sus límites y resultados.
- vii) Fecha de vencimiento cuando proceda.
- viii) Fecha y lugar de análisis, nombre del responsable del análisis y decisión de conformidad de acuerdo con las especificaciones.
- ix) Referencia del método oficial utilizado o indicación de que se utilizó el método validado del fabricante.

5.7.e. Plan de manejo de riesgos y de farmacovigilancia post-comercialización.

5.8. Para los productos hemoderivados se debe presentar además de la información de los numerales 5.3., 5.4 y 5.7. los siguientes requisitos:

5.8.a. Certificado de registro sanitario vigente del producto emitido por la FDA, la EMA o cualquier otra autoridad sanitaria competente que realice la Certificación del

Archivo Principal del Plasma (Plasma Master File o PMF por sus siglas en inglés) posterior a la realización de la correspondiente evaluación científica y técnica.

5.8.b. Información sobre la selección y control de los donantes.

5.8.c. Descripción de los procedimientos utilizados para garantizar la trazabilidad del producto terminado hasta los donantes y viceversa. Esta descripción debe acompañarse de un Diagrama detallado.

5.8.d. Resultado de las pruebas realizadas para detectar anticuerpos de VIH 1 y VIH 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.

5.8.e. Información sobre los centros en los que se obtiene el plasma, localización de los centros de obtención del plasma, información sobre las inspecciones realizadas en dichos Centros y sobre la Política de cuarentena. Detallar el tipo de plasma obtenido (donación o plasmaféresis), el tipo de donación (altruista o retribuida), datos del porcentaje de seroconversión de los donantes habituales y datos de marcadores en primera donación. Incluir además información sobre las condiciones de almacenamiento y de transporte del plasma establecidas por el fabricante.

5.9. Para las vacunas se debe presentar además de la información de los numerales 5.3., 5.4 y 5.7.:

5.9.a. Estudios clínicos de reactogenicidad e inmunogenicidad y de eficacia. La falta de estudios de eficacia deberá justificarse.

5.9.b. Información sobre los Sistemas de Bancos de Células:

i) Preparación, descripción y controles realizados al Banco de Células Maestro (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 conservantes.

iv) Secuencia del ácido nucleico de la cepa y su estudio comparado con otras cepas, incluidas las cepas vacunales.

5.10. Para las vacunas combinadas se debe presentar adicionalmente de la información de los numerales 5.3., 5.4. y 5.7. los siguientes requisitos:

5.10.a. Estudios clínicos de reactogenicidad e inmunogenicidad.

5.10.b. Información sobre los Sistemas de Bancos de Células:

i) Preparación, descripción y controles realizados al Banco de Células Maestro (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.

5.10.c. 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.

5.10.d. Información sobre las pruebas realizadas después de la combinación con vistas a estudiar la posible interacción entre los antígenos.

5.10.e. Información acerca de los efectos de los adyuvantes y los agentes conservadores sobre la estabilidad y la actividad del producto terminado.

5.10.f. Estudios de reactogenicidad e inmunogenicidad que demuestren la seguridad en comparación con la de las vacunas por separado, pero administradas simultáneamente.

5.11. Para los antivenenos y antitoxinas de origen animal se debe presentar el método de fabricación que debe contener la siguiente información:

5.11.a. Fórmula maestra, incluyendo el tamaño de lote.

5.11.b. Descripción de los materiales de partida de origen biológico tales como: venenos y plasma o componentes de sangre. Incluyendo: especificaciones de control de calidad, métodos de análisis validados y métodos para la exclusión de agentes adventicios.

5.11.c. Información sobre el control de los lotes de veneno utilizados para la inmunización del animal donador.

i) Certificación firmada por el regente biológico de la o las especies de serpientes utilizadas en las extracciones de veneno para las mezclas de inmunización, que incluyan los nombres científicos y comunes de las serpientes empleadas: Esta certificación debe incluir un mínimo de 10 ejemplares utilizados por especie para cada lote de veneno y la fecha de extracción.

ii) Diagrama de flujo que describa la manipulación y almacenamiento de las mezclas de veneno para inmunización, incluyendo las condiciones de almacenamiento.

iii) Resultados de pruebas biológicas y bioquímicas que certifiquen la consistencia de los venenos (perfil cromatográfico HPLC y actividad toxicológica DL50 específicamente).

5.11.d. Información de los lotes de plasma obtenidos de los animales inmunizados:

i) Información de pruebas de endotoxinas, potencia neutralizante de la mezcla de plasma para un lote y contenido de proteínas.

ii) Información de los venenos empleados en la inmunización, fechas de sangría, fechas de inmunización e identificación de los caballos para un lote específico.

iii) Perfil de identificación de los caballos participantes de un lote específico de plasma, con su respectiva raza, sexo, edad y peso.

5.11.e. 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 purificación, 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 del producto obtenido en cada etapa y las técnicas analíticas utilizadas para su comprobación.

vi) Descripción de o los procesos de doble inactivación viral, agente empleado y método para verificar la efectividad del proceso, según aplique.

vii) Documento en el que el fabricante indique que su proceso de manufactura logra para todos los lotes fabricados, una reducción máxima de la infectividad por priones, de acuerdo con el estado actual del conocimiento. Esto aplica para aquellos antivenenos o antitoxinas derivados de animales en los que se ha demostrado la infectividad por priones.

5.11.f. Certificados analíticos, deben contener las especificaciones de calidad de Principio(s) activo(s), Sustancia(s) auxiliar(es), Producto en proceso, Producto terminado y Material(es) de referencia. Los resultados analíticos de los componentes del medicamento se deben expresar en unidades de peso, o de actividad biológica según proceda. Estos certificados deben incluir:

i) Nombre de la sustancia o producto.

ii) Etapa de elaboración en caso de productos en proceso.

iii) Fecha y lugar de fabricación.

iv) Número del lote.

v) Tamaño del lote.

vi) Parámetros de calidad físicos, químicos, biológicos y microbiológicos con sus límites y resultados.

vii) Fecha de vencimiento cuando proceda.

viii) Fecha y lugar de análisis, nombre del responsable del análisis y decisión de conformidad de acuerdo con las especificaciones.

ix) Referencia del método oficial utilizado o indicación de que se utilizó el método validado del fabricante.

5.11.g. Plan de manejo de riesgos y de farmacovigilancia post-comercialización.

5.12. En cuanto a la Información relativa a seguridad y eficacia y para medicamentos biosimilares no registrados previamente en Costa Rica y para los biosimilares ya registrados, se debe presentar el ejercicio de biosimilitud que incluya:

5.12.a. Estudios preclínicos (in vitro e in vivo) que deben ser de naturaleza comparativa y diseñados para detectar diferencias significativas entre el biosimilar y el biológico innovador de referencia.

5.12.b. Estudios clínicos comparativos con el medicamento biológico de referencia para cada una de las indicaciones que solicita. Deberá presentar:

- i) Estudios farmacocinéticos.
- ii) Estudios farmacodinámicos.
- iii) Estudios de eficacia clínica.
- iv) Estudios de seguridad.
- v) Estudios de inmunogenicidad.

El tipo y la cantidad de estudios dependerán del conocimiento que se tenga del medicamento biológico de referencia y las indicaciones terapéuticas que se estén solicitando, para esto se seguirán las guías internacionales y en ausencia de estas, se podrán utilizar las emitidas por la FDA, EMA e ICH caso por caso.

5.12.c. Carta de aprobación de los estudios clínicos indicados en este reglamento emitida por el o los Comités ético-científicos debidamente legalizada o apostillada. Dichos

comités deberán estar reconocidos por la autoridad sanitaria del país donde se realizaron estos estudios.

5.12.d. Plan de manejo de riesgos y de farmacovigilancia post-comercialización. Todo monitoreo específico de seguridad impuesto al producto de referencia deberá considerarse en el plan de manejo de riesgo del producto biosimilar.

5.12.e. Detalle sobre el criterio empleado para seleccionar el producto biológico de referencia con el cual se hizo el ejercicio de biosimilitud. Para ello debe utilizarse la secuencia de criterios del numeral 6 del presente Reglamento.

6. SELECCIÓN DEL MEDICAMENTO BIOLÓGICO DE REFERENCIA

Los criterios para seleccionar el medicamento biológico de referencia en orden de prioridad son los siguientes:

6.1. La primera elección deberá ser siempre el producto innovador fabricado en el primer país de origen, el cual cuenta con un expediente completo sobre su calidad, eficacia y seguridad, siempre que éste sea el mismo registrado y comercializado en Costa Rica.

6.2. La segunda elección deberá ser siempre el producto innovador fabricado, registrado y comercializado en Costa Rica.

6.3. La tercera elección deberá ser el producto innovador fabricado en origen alterno, registrado y comercializado en Costa Rica.

6.4. La cuarta elección y en caso de que no se cumplan las condiciones anteriores, se podrá elegir como producto de referencia el producto innovador fabricado en el primer país de origen u origen alterno, o bien el producto de referencia sugerido en las listas de la OMS, aunque no haya sido comercializado en Costa Rica. Para definir el producto de referencia mediante la aplicación del presente numeral, se deberá consultar por escrito con la Dirección de Regulación de la Salud del Ministerio de Salud.

6.5. La quinta elección y en caso de que no se cumplan las condiciones anteriores, corresponde al producto líder del mercado que haya demostrado su calidad, eficacia y seguridad. Para definir el producto de referencia mediante la aplicación del presente numeral,

se deberá consultar por escrito con la Dirección de Regulación de la Salud del Ministerio de Salud.

7. CAMBIOS POSTREGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS:

Para todo cambio asociado al medicamento biológico que esté contemplado en la Guía de cambios post registro publicada en la página web del Ministerio de Salud, se deberá presentar los requisitos específicos establecidos en dicha Guía según el tipo de cambio a realizar.

8. RENOVACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO

8.1. Para la renovación del registro sanitario de los medicamentos biológicos descritos en el presente reglamento, se debe presentar un expediente con los requisitos establecidos en el artículo 34 del Decreto N° 28466-S Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos, publicado en *La Gaceta* N° 42 del 29 de febrero del 2000 y sus reformas o la normativa de registro sanitario vigente, adjuntando además y en caso de que no se hayan presentado en trámites de registros previos, los requisitos establecidos en este reglamento.

8.2. Para medicamentos biosimilares que en trámites anteriores no lo hayan presentado, deberán presentar el Ejercicio de biosimilitud que contemple lo establecido en el presente reglamento.

9. LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS.

La Dirección de Atención al Cliente autorizará la liberación de cada lote de los productos biológicos (a excepción de los productos biotecnológicos que por su naturaleza no se les aplica la liberación lote a lote) una vez que constate la correspondencia entre la documentación del expediente de registro con los siguientes requisitos:

9.1. Certificado de Liberación de Lote emitido por la autoridad reguladora del país productor. Para los laboratorios nacionales, el Ministerio de Salud revisará sus archivos para verificar el cumplimiento de este requisito.

9.2. Protocolo resumido de fabricación y certificado de los resultados de la prueba de liberación del fabricante y en caso de derivados sanguíneos de origen humano o de

medicamentos que los contengan, se debe incluir en el certificado que el producto está libre de virus VIH, citomegalovirus, parvovirus B19 y virus de la hepatitis B y C.

9.3. Carta de compromiso, proveniente del fabricante, el titular del producto o su representante legal, en la que se garantice el cumplimiento en todo momento de las condiciones de almacenamiento establecidas en el etiquetado del lote importado, desde el laboratorio fabricante hasta la droguería en Costa Rica.

NOTA: El trámite de liberación de los lotes para medicamentos biológicos por parte de la Dirección de Atención al Cliente del Ministerio de Salud, se realizará en la droguería importadora o en el laboratorio fabricante nacional en un periodo de 5 días hábiles contados a partir de la notificación al Ministerio de Salud.

10. CONTROL DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.

10.1. Lo consignado en las declaraciones de registro y el cumplimiento de los requisitos exigidos, lo realizará la Dirección de Regulación de la Salud, mediante inspección y toma de muestras en el mercado, en el laboratorio farmacéutico o en aduana de acuerdo con lo establecido en la Ley General de Salud y la Ley de Promoción de la Competencia y Defensa Efectiva del Consumidor.

El primer control de calidad que se realice a los medicamentos biológicos se efectuará al primer lote de comercialización, sin desmerecer los controles postcomercialización de verificación e inspección que eventualmente ordene la Dirección de Regulación de la Salud.

10.2. Para efectos de control el fabricante del medicamento biológico o el titular del mismo deberá presentar ante el Ministerio de Salud las actualizaciones de los reportes generados a razón de los Planes de Manejo de Riesgo y de Farmacovigilancia, los cuales formarán parte del expediente del producto ante el Ministerio de Salud.

10.3. En el caso de demostrarse el incumplimiento o la falsedad de lo declarado en el registro ante el Ministerio de Salud, la autoridad sanitaria detendrá, decomisará o retirará de circulación el producto respectivo o se cancelará su registro según corresponda previa notificación al representante legal, quien deberá asumir los costos de la medida sanitaria

aplicada. Lo anterior sin perjuicio de otras sanciones que establezca la Ley de Promoción de la Competencia y Defensa Efectiva del Consumidor.

El Ministerio de Salud procederá a la aplicación de estas medidas especiales con fundamento en lo establecido en el artículo 386 de la Ley General de Salud, sin menoscabo de la responsabilidad civil o penal que hayan incurrido las personas físicas o jurídicas responsables del tal incumplimiento y sin perjuicio de cualquier otra sanción que proceda de conformidad con la legislación vigente.

11. BIBLIOGRAFÍA

11.1. España. Real Decreto 1345/2007 por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Boletín Oficial del Estado N° 267, noviembre 2007. p. 45652-45698.

11.2. CPMP/BWP/CPMP/5136/03. EMEA CPMP Biotechnology Working Party. Guideline on the investigation of manufacturing processes for plasma-derived medicinal products with regard to VCJD risk. London 21 October 2004.

11.3. World Health Organization, Expert Committee on Biological Standardization, Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). [en línea] Versión inglés disponible en:

<http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf>. Versión español/portugués disponible en:

<http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=5342&Itemid=513&lang=en>. Fecha de consulta: 4 de julio 2011.

11.4. CPMP/437/04 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Similar Biological Medicinal Products. London. October 2005.

11.5. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing

Biotechnology-Derived Proteins as active substance: Non clinical and clinical issues. London. February 2006.

11.6. EMEA/CHMP/BWP/49348/2005. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as active substance: Quality issues. London. February 2006.

11.7. Farrugia, A. Guía para la Evaluación de Concentrados de Factores de Coagulación para el Tratamiento de la Hemofilia. Federación Mundial de Hemofilia. [en línea]. Disponible en:

<http://www.wfh.org/3/docs/Publications/Safety_and_Supply/Regulatory-Guide-2008_SP.pdf>. Fecha de consulta: 4 de julio 2011.

11.8. World Health Organization. Technical Report Series 822. 1992 Annex 2: Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products. [en línea]. Disponible en:

<http://www.who.int/bloodproducts/publications/WHO_TRS_822_A2.pdf>. Fecha de consulta: 4 de julio 2011.

11.9. Roitt, I. and Delves, P. Roitt's essential immunology. 10th edition. Blackwell science 2001. p.111-115.

11.10. World Health Organization. 2010. WHO Guidelines for the Production, Control and Regulation of Snake Antivenom Immunoglobulins. [en línea]. Disponible en: <http://www.who.int/bloodproducts/snake_antivenoms/snakeantivenomguide/en/>. Fecha de consulta: 4 de julio 2011.

11.11. Organización Panamericana de la Salud. Grupo de Trabajo de Vacunas. Requisitos armonizados para el registro de vacunas en la Región de las Américas. [en línea]. Disponible en:

<http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=4763&Itemid=>. Fecha de consulta: 4 de julio 2011.

11.12. World Health Organization. Technical Report Series 924. 2004. Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products. [en línea]. Disponible en:

<http://www.who.int/bloodproducts/publications/WHO_TRS_924_A4.pdf>. Fecha de consulta: 4 de julio 2011.

12. CORRESPONDENCIA

Este reglamento no tiene concordancia con ninguna otra norma o reglamentación nacional o internacional.

[Ficha del artículo](#)

Artículo 2º—Será el Ministerio de Salud a quien le corresponderá la autorización de la publicidad o promoción al público de los medicamentos biológicos y estará sujeta a la fiscalización previa de conformidad con la normativa específica vigente.

[Ficha del artículo](#)

Artículo 3º—Vigencia. Rige seis meses después de su publicación en el Diario Oficial *La Gaceta*.

Dado en la Presidencia de la República.—San José, a los quince días del mes de noviembre del dos mil once.

Anexo 2. Listado de medicamento biológicos/biotecnológicos y biosimilares registrados en Costa Rica

Registro Sanitario	Nombre producto	País origen	Fecha emisión	Fecha vigencia
1005-DA-6916	HUMALOG 100 U/mL KWIKPEN INSULINA LISPRO (ORIGEN ADN RECOMBINANTE) SOLUCIÓN INYECTABLE	Francia	9/3/2015	3-Sep-20
MB-CR-16-00001	POLIVAL-ICP Antiveneno Ofídico Polivalente Liofilizado	Costa Rica	11/2/2016	2-Nov-21
4106-AMS-5942B	FEIBA 500 U POLVO LIOFILIZADO Y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE.	Austria	6/6/2013	6-Jun-18
1005-AQZ-7244	HYPER RHO S/D DOSIS COMPLETA INMUNOGLOBULINA RHO (D) (HUMANA) TRATADO CON SOLVENTE/DETERGENTE	Estados Unidos de América	10/5/2016	5-Oct-21
4107-BM-5086	Genotropin 16UI (5,3mg) Polvo liofilizado para solución inyectable	Alemania	18-01-2018	18-Jan-23
MB-US-17-00004	GARDASIL 9 VACUNA NONVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO SUSPENSIÓN PARA INYECCIÓN INTRAMUSCULAR	Estados Unidos de América	20-03-2017	20-Mar-22
4134-IE-4882B	XOLAIR 150 MG POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE	Suiza	13-06-2017	13-Jun-22
4101-AJR-6996	BRAVELLE 75 UI POLVO y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE	Alemania	18-02-2016	18-Feb-21
4107-GZ-18219	Varilrix	Bélgica	8/1/2018	1-Aug-23
4106-AMS-8295B	KIOVIG INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL SOLUCIÓN INYECTABLE 10% 100 mg/mL.	Bélgica	31-03-2017	31-Mar-22
4132-ALO-7143	TYSABRI 300 mg CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN	Alemania	18-11-2015	18-Nov-20
4134-CM-5607	ACTEMRA 20 mg/ml (TOCILIZUMAB) 80 mg/ 4 ml - 200 mg/10 ml - 400 mg/20 ml CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION	Japón	5/8/2014	8-May-19

4132-BM-9570	Benefix 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable	España	3/6/2014	6-Mar-19
4132-ARS-9687	Plegridy 63 mcg Solución Inyectable	Alemania	2/5/2016	5-Feb-21
4132-BM-9569	Benefix 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable	España	3/6/2014	6-Mar-19
4134-CM-9653	MABTHERA 1400 mg SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN SUBCUTÁNEA	Suiza	23-06-2015	23-Jun-20
4116-AYT-8284	IMOVAX d.T ADULTO (Vacuna Antidiftérica y Antitetánica Adsorbida / Adulto) SUSPENSIÓN INYECTABLE	Francia	12/5/2014	5-Dec-19
4101-AJR-3687	CHORAGON 5000 POLVO PARA INYECCIÓN y SOLVENTE	Alemania	1/8/2017	8-Jan-22
4113-AÑH-3996	BADYKET 2,500 UI Solución Inyectable	España	3/4/2013	4-Mar-18
4116-AYT-0607	PENTAXIM (VACUNA ANTIDIFTÉRICA, ANTITETÁNICA CONTRA LA TOSFERINA (ACELULAR MULTICOMPUESTA), ANTIPOLIOMELÍTICA (INACTIVADA), CONJUGADA CONTRA EL HAEMOPHILUS INFLUENZA DE TIPO B ADSORBIDA)	Francia	8/5/2014	5-Aug-19
4134-HH-9684	LIQUEMIN SOLUCIÓN INYECTABLE	Suiza	5/2/2016	2-May-21
4107-GZ-16589	Havrix 1440	Bélgica	18-01-2016	21-Oct-19
4101-AJR-8446	ZOMACTON 4 mg POLVO y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE	Alemania	9/2/2017	2-Sep-22
2101-DA-17576	HUMULIN R INSULINA HUMANA (ORIGEN ADN RECOMBINANTE) SOLUCION INYECTABLE 100 UI/ML	Estados Unidos de América	23-06-2016	23-Jun-21
1005-AYT-8658	FLUQUADRI SUSPENSIÓN INYECTABLE	Estados Unidos de América	13-08-2017	13-Aug-22
4101-AP-5244B	CREON 10.000	Alemania	6/6/2013	6-Jun-18
4116-AYT-9591	HEXAXIM VACUNA CONTRA LA DIFTERIA, TÉTANO, TOSFERINA (ACELULAR COMPUESTA), HEPATITIS B (ADN RECOMBINANTE), POLIOMIELITIS (INACTIVADA) Y HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B (CONJUGADA) ADSORBIDA	Francia	4/7/2014	7-Apr-19

4134-CM-7360	MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION	Suiza	5/2/2016	2-May-21
4122-AQS-9647	Benlysta 120 mg Polvo para Concentrado para Solución para Infusión	Italia	27-05-2015	27-May-20
4116-AYT-1335	TYPHIM VI SOLUCION INYECTABLE	Francia	23-06-2015	23-Jun-20
1005-AQZ-15885	Seralbumin 25% (Albúmina humana) solución inyectable	Estados Unidos de América	3/1/2016	1-Mar-21
4107-GZ-6816	Priorix	Italia	9/12/2014	12-Sep-19
4134-CM-14255	RECORMON (EPOETINA BETA) 4000 UI/0.3 mL SOLUCION INYECTABLE JERINGAS PRECARGADAS	Alemania	22-09-2017	22-Sep-22
1005-CG-6044	KOGENATE FS (FORMULADO CON SACAROSA) 250 UI FACTOR ANTIHEMOFILICO (RECOMBINANTE) POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE	Estados Unidos de América	12/1/2015	1-Dec-20
1003-AYT-1761	ADACEL TOXOIDES TETÁNICO Y DIFTÉRICO REDUCIDO Y VACUNA ANTIPERTUSSIS ACELULAR ADSORBIDOS SUSPENSIÓN INYECTABLE	Canadá	20-02-2014	20-Feb-19
MB-FR-16-00013	DENGVAIXIA. VACUNA TETRAVALENTE CONTRA EL DENGUE (DE VIRUS VIVOS ATENUADOS), polvo y disolvente para suspensión inyectable	Francia	28-09-2016	28-Sep-21
4112-IB-8582	NOVOSEVEN RT 5 MG	Dinamarca	19-05-2017	19-May-22
2108-AKM-9621	SIMPONI I.V. 12,5 mg/mL CONCENTRADO PARA LA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN	Suiza	9/12/2014	12-Sep-19
4128-AWP-6879	MYOZYME POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN INTRAVENOSA	Irlanda	14-08-2013	14-Aug-18
4106-HE-7608	Binocrit® 2000 IU / 1 mL Solución para Inyección en Jeringa Prellenada	Alemania	19-09-2013	19-Sep-18
1005-DA-5528	HUMATROPE 5 mg (15 U.I.) POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE	Estados Unidos de América	12/1/2015	1-Dec-20
1005-BV-9694	KEYTRUDA SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA	Irlanda	3/5/2016	5-Mar-21

4106-HE-9463	Omnitrope 5 mg/1.5 ml solución para inyección	Austria	21-03-2014	18-Mar-19
4132-ALP-10826	SYNAGIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE	Alemania	23-06-2015	26-Jun-20
4101-CG-9537	EYLIA SOLUCIÓN INYECTABLE	Alemania	29-04-2014	29-Apr-19
MB-BE-17-00020	ENGERIX B JUNIOR DOSE	Bélgica	11/12/2017	12-Nov-22
4112-IB-6416	NORDITROPIN NORDILET 10 MG/1.5 ML	Dinamarca	23-06-2015	23-Jun-20
4101-CG-6748B	BETAFERON POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE	Alemania	14-08-2013	14-Aug-18
1005-BV-4321B	GARDASIL VACUNA RECOMBINANTE TETRAVELENTE CONTRA EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO (TIPOS 6,11,16,18) 0.5 mL SUSPENSIÓN INYECTABLE	Estados Unidos de América	30-03-2017	30-Mar-22
4107-GZ-6814	Synflorix	Francia	6/11/2014	11-Jun-19
MB-DE-17-00014	DARZALEX 100 mg/5mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN	Alemania	25-08-2017	25-Aug-22
4106-AMS-8099	IMMUNATE 250 UI POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE.	Austria	2/11/2017	11-Feb-22
4113-AÑH-4032	BADYKET 3,500 UI Solución Inyectable	España	3/4/2013	4-Mar-18
3301-ACN-1208	HMG MASSONE GONADOTROPINA MENOPÁUSICA HUMANA - MENOTROPINA 75 UI	Argentina	2/9/2015	9-Feb-20
4122-AQS-5790	Enterogermina Cápsulas	Italia	15-04-2015	15-Apr-20
4107-GZ-4857	Havrix 720 Junior	Bélgica	24-11-2014	11-Jun-19
MB-US-16-00005	NOVOLIN R	Estados Unidos de América	27-06-2016	27-Jun-21
4122-EP-11974	SAIZEN 8 mg CLICK EASY POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE	Italia	3/2/2017	2-Mar-22
4106-AHS-5952	ALBUNORM (ALBUMINA HUMANA) 20 %	Austria	9/12/2014	12-Sep-19
4101-AQS-2719	APIDRA 100 U / mL SOLUCION INYECTABLE.	Alemania	5/11/2015	11-May-20
2103-EP-8626	SAIZEN 12 mg (8 mg/ml) SOMATROPINA, SOLUCIÓN INYECTABLE	Italia	10/10/2013	10-Oct-18
4116-AYT-7112	AVAXIM 160 U (VACUNA INACTIVADA CONTRA LA	Francia	8/7/2016	7-Aug-21

	HEPATITIS A, ADSORBIDA)			
4134-IE-4382B	SIMULECT 20 MG POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN	Suiza	1/12/2015	12-Jan-20
4106-HE-7611	Binocrit® 4000 IU / 0,4 mL Solución para Inyección en Jeringa Prellenada	Alemania	19-09-2013	19-Sep-18
4134-CM-8402	AVASTIN (BEVACIZUMAB) 100 mg /4 mL Y 400 mg/16 mL CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION	Alemania	29-11-2016	29-Nov-21
4116-DA-0004	HUMULIN 70/30 (70% INSULINA HUMANA ISOFANA, 30% INSULINA HUMANA) SUSPENSIÓN INYECTABLE	Francia	27-01-2017	27-Jan-22
MB-DE-17-00010	HUMIRA AC ADALIMUMAB 40MG / 0.4 ML SOLUCION INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA	Alemania	8/6/2017	6-Aug-22
MB-CH-16-00014	SCAPHO 150mg POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE	Suiza	20-12-2016	20-Dec-21
1005-DA-15324	HUMULIN 70/30 70% INSULINA HUMANA ISOFANA Y 30% INSULINA HUMANA (ORIGEN ADN RECOMBINANTE)	Estados Unidos de América	4/7/2014	7-Apr-19
4116-DA-0038	HUMULIN N (INSULINA HUMANA ISOFANA) SUSPENSIÓN INYECTABLE	Francia	1/12/2016	12-Jan-21
MB-DE-17-00011	HUMIRA AC ADALIMUMAB 40MG / 0.4 ML SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA	Alemania	13-06-2017	13-Jun-22
1005-ANT-4387	Hemofil M Factor Antihemofílico (Humano)	Estados Unidos de América	5/2/2016	2-May-21
4106-AMS-1345B	Albumina Humana 200 g/L Baxter Solución Inyectable	Austria	5/11/2015	11-May-20
MB-DE-17-00003	MERAPUR 600 UI POLVO y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE	Alemania	15-03-2017	15-Mar-22
4116-AYT-0727	TETRAXIM VACUNA CONTRA LA DIFTERIA, EL TETANOS, LA TOSFERINA (ACELULAR Y MULTICOMPUESTA) Y LA POLIOMELITIS	Francia	11/2/2014	2-Nov-19
				11/2/2019
5402-AIE-8384	RECOMVAX B (GENÉRICO VACUNA CONTRA HEPATITIS B, RECOMBINANTE) SUSPENSIÓN INYECTABLE	Corea del Sur	10/5/2015	5-Oct-20
4107-GZ-	ROTARIX	Bélgica	3/9/2014	9-Mar-19

6659				
MB-US-17-00008	Cyramza® Ramucirumab (Origen ADN recombinante) 500 mg/50 mL (10 mg/mL) Solución Inyectable para perfusión intravenosa	Estados Unidos de América	8/5/2017	5-Aug-22
4113-AÑH-3713	BADYKET 7,500 UI Solución Inyectable	España	11/8/2017	8-Nov-22
4134-CM-9640	HERCEPTIN 150 mg POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION	Alemania	15-04-2015	15-Apr-20
4132-CM-9611	HERCEPTIN SOLUCION INYECTABLE 600 mg/5 mL	Suiza	3/9/2014	9-Mar-19
4134-PY-9692	BRONCHO-VAXOM NIÑOS CÁPSULAS	Suiza	18-06-2013	18-Jun-18
4134-PY-1552	BRONCHO-VAXOM NIÑOS SOBRES POLVO PARA SOLUCION ORAL.	Suiza	12/1/2015	1-Dec-20
MB-US-16-00006	NOVOLIN N	Estados Unidos de América	5/7/2016	7-May-21
4107-BM-1231	Genotropin 36UI (12mg) Polvo liofilizado para solución inyectable	Alemania	15-03-2013	15-Mar-18
1005-DA-1190	HUMALOG 100 U/mL SOLUCION INYECTABLE (INSULINA LISPRO ORIGEN ADN RECOMBINANTE)	Estados Unidos de América	5/2/2015	2-May-20
4132-ATV-9624	BOWEFLOR	Reino Unido	5/2/2015	2-May-20
MB-DE-17-00006	INTRATECT	Alemania	8/5/2017	5-Aug-22
4101-EP-7006	Erbix 5 mg/mL Solución Inyectable para Infusión	Alemania	3/5/2016	5-Mar-21
1005-BV-2413	PNEUMOVAX 23 SOLUCIÓN INYECTABLE	Estados Unidos de América	13-05-2013	13-May-18
4134-CM-5254	Pulmozyme Solución Para Inhalación 2500 U (2.5 mg) 2.5 ml	Estados Unidos de América	3/4/2013	4-Mar-18
4118-ID-8081	BOTOX 200 U ONABOTULINUMTOXINA A	Irlanda	5/10/2017	10-May-22
2108-AKM-8249B	STELARA 45 MG / 0,5 ML SOLUCIÓN INYECTABLE	Suiza	16-01-2013	16-Jan-18
2101-P-6432	PANKRENZYM (Pancreatina)10.000 U.F EUR.CÁPSULAS GASTRORRESISTENTES	Italia	29-07-2013	29-Jul-18
4112-IB-8581	NOVOSEVEN RT 1 MG	Dinamarca	12/5/2017	5-Dec-22
4106-HE-	Binocrit® 10000 IU / 1 mL	Alemania	19-09-2013	19-Sep-18

7612	Solución para Inyección en Jeringa Prellenada			
4132-BM-6230	Enbrel 25 mg solución inyectable en jeringa prellenada	Irlanda	6/11/2014	11-Jun-19
4122-AQS-9646	ENTEROGERMINA PLUS 4000 MILLONES (4 MILLARDOS)/5 mL SUSPENSION	Italia	27-05-2015	27-May-20
3507-AJ-5545B	Hirudoid Forte Pomada	Perú	26-06-2015	26-Jun-20
1005-AQZ-15790	Seralbumin 20% (Albumina Humana)	Estados Unidos de América	1/3/2016	3-Jan-21
4132-ALP-1099	HUMIRA (ADALIMUMAB) 40 MG/0.8 ML SOLUCION INYECTABLE	Alemania	6/11/2014	11-Jun-19
4101-AJR-3659	MERAPUR (MENOTROFINA 75 UI; POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE Y DILUYENTE)	Alemania	18-08-2017	18-Aug-22
4132-BM-12764	Enbrel polvo y solvente para solución inyectable	Bélgica	15-11-2017	15-Nov-22
2108-AKM-8787B	Simponi 50mg/0.5ml solución inyectable	Estados Unidos de América	7/1/2013	1-Jul-18
MB-KR-18-00001	TRUXIMA (RITUXIMAB) CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN	Corea del Sur	25-01-2018	25-Jan-23
4116-AYT-10635	STAMARIL ≥ 1000 U.I / 0.5 mL	Francia	31-05-2017	31-May-22
4132-ARS-9685	Plegridy 94mcg Solución Inyectable	Alemania	5/2/2016	2-May-21
4122-AQS-9046	Enterogermina 2000 millones (2 millardos)/ 5 mL Suspensión Oral	Italia	15-03-2013	15-Mar-18
4134-CM-2126	MIRCERA JERINGAS PRECARGADAS 75 μ g / 0.3 ML SOLUCION INYECTABLE	Alemania	15-11-2017	15-Nov-22
4107-GZ-5892	Cervarix	Bélgica	11/10/2013	10-Nov-18
4112-GI-3943	HEPARIN LEO 5000 U.I./ mL (5 mL 25000 UI) Solución Inyectable	Dinamarca	23-06-2015	26-Jun-20
1005-DA-6915	HUMALOG MIX 25 100 U/ML KWIKPEN SUSPENSION INYECTABLE 25 % INSULINA LISPRO - 75 % INSULINA LISPRO PROTAMINA (ORIGEN ADN RECOMBINANTE) SUSPENSION INYECTABLE	Francia	11/5/2015	5-Nov-20
1005-AQZ-7942	GAMUNEX C- INYECCION DE INMUNOGLOBULINA (HUMANA) 10% CAPRILATO/ PURIFICADO MEDIANTE	Estados Unidos de América	2/2/2017	2-Feb-22

	CROMATOGRAFÍA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN			
5402-ACT-9698	Remsima	Turquía	29-06-2016	29-Jun-21
4107-GZ-10824	ENGERIX B JUNIOR	Bélgica	5/9/2014	9-Mar-19
4128-DA-3864	HUMALOG MIX 25 100 U/mL SUSPENSION PARA INYECCION	Francia	7/6/2016	6-Jul-21
MB-KR-16-00008	Juvenlife® Toxina Botulínica Tipo A 50 Unidades/Vial	Corea del Sur	8/8/2016	8-Aug-21
4132-ALP-9683	SYNAGIS 100 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE	Alemania	12/7/2015	7-Dec-20
4101-AQS-13150	LANTUS 100 U/ mL SOLUCIÓN INYECTABLE.	Alemania	17-03-2017	17-Mar-22
4106-HE-7631	Binocrit® 30000 IU / 0.75 mL Solución para Inyección en Jeringa Prellenada	Alemania	23-09-2013	19-Sep-18
4112-IB-9556	TRESIBA FLEX TOUCH SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL	Dinamarca	12/5/2014	5-Dec-19
1005-AWP-9578	ALDURAZYME (LARONIDASA) CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSION	Estados Unidos de América	6/3/2014	3-Jun-19
4107-GZ-2749	ENGERIX B	Bélgica	3/9/2014	9-Mar-19
4106-AHS-6424	OCTANATE 50 UI / ML	Austria	29-07-2013	29-Jul-18
MB-NL-16-00002	SYNAGIS 100 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE	Países Bajos	14-06-2016	14-Jun-21
4107-GZ-11089	Boostrix	Francia	18-01-2016	8-May-18
4107-GZ-7204	Vammrix	Bélgica	5/2/2016	2-May-21
4106-HE-7878	Zarzio 48 MU / 0.5 mL Solución para Inyección o Infusión en Jeringa Prellenada	Alemania	10/2/2013	19-Sep-18
4107-GZ-15078	Infanrix Hexa	Francia	18-02-2013	18-Feb-18
4112-IB-12609	NOVOLIN R	Dinamarca	2/6/2017	6-Feb-22
4106-HE-7875	Zarzio 30 MU / 0.5mL Solución para Inyección o Infusión en Jeringa Prellenada	Alemania	19-09-2013	19-Sep-18
4134-IE-0115B	ESPASMO-CANULASE Bitabs	Turquía	17-07-2013	17-Jul-18
4118-ID-6617	BOTOX TOXINA BOTULÍNICA TIPO A (ONABOTULINUMTOXINA A) polvo para solución inyectable	Irlanda	21-01-2014	21-Jan-19
4116-DA-0003	HUMULIN R (INSULINA HUMANA) SOLUCIÓN	Francia	22-11-2016	22-Nov-21

	INYECTABLE			
4132-AEX-9635	DYSPOORT 300 U POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE	Reino Unido	5/2/2015	2-May-20
4107-BO-9599	CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE	Alemania	3/9/2014	9-Mar-19
MB-US-17-00007	Cyramza® Ramucirumab (Origen ADN recombinante) 100 mg/10 mL (10 mg/mL) Solución Inyectable para perfusión intravenosa	Estados Unidos de América	8/5/2017	5-Aug-22
4106-AMS-8100	IMMUNATE 500 UI POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE.	Austria	8/1/2018	1-Aug-23
MB-CH-17-00016	DARZALEX 100 mg/5 mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN	Suiza	28-08-2017	28-Aug-22
MB-CH-17-00021	Stelara I.V.	Suiza	13-12-2017	13-Dec-22
4134-PY-9691	BRONCHO-VAXOM ADULTOS CAPSULAS (LIOFILIZADO ESTANDARIZADO DE LISADOS BACTERIANOS 40mg)	Suiza	9/12/2014	12-Sep-19
5402-AFR-5477B	NEURONOX	Corea del Sur	1/12/2015	12-Jan-20
4101-AQS-6788	PODEVTA 100 U / mL SOLUCIÓN INYECTABLE	Alemania	5/10/2015	10-May-20
5211-ASX-9693	Heparina Sódica 5000 UI/mL Solución inyectable	España	3/10/2016	10-Mar-21
4132-BK-6329	Xgeva Solución Inyectable	Estados Unidos de América	29-07-2013	29-Jul-18
MB-DE-16-00003	TOUJEO 300 U/ml SOLUCIÓN INYECTABLE	Alemania	14-06-2016	14-Jun-21
4134-ABO-6887	SANDOGLOBULINA 6g IV (INMUNOGLOBULINA HUMANA POLIVALENTE 6g) Polvo Liofilizado para Solución	Suiza	9/12/2014	12-Sep-19
4122-DA-8415	HUMALOG MIX 25 100 U/mL SUSPENSION INYECTABLE	Italia	13-10-2016	13-Oct-21
MB-BE-16-00012	Twinrix	Bélgica	26-09-2016	26-Sep-21
4134-ABO-8071	PRIVIGEN SOLUCION PARA INFUSION (10%)	Suiza	12/9/2017	9-Dec-22
MB-KR-16-00009	Juvenlife® Toxina Botulínica Tipo A 200 Unidades/vial	Corea del Sur	8/8/2016	8-Aug-21
4132-ATV-9627	BOWEFLOR	Reino Unido	5/2/2015	2-May-20
1005-BM-9508	Uplyso polvo liofilizado para infusión intravenosa	Estados Unidos de América	7/4/2014	4-Jul-19
4122-AQS-	Enterogermina Cápsulas	Italia	27-05-2015	27-May-20

9645				
1005-DA-2531	HUMULIN N INSULINA HUMANA ISOFORMA (ORIGEN ADN RECOMBINANTE) SUSPENSION INYECTABLE 100 UI/mL	Estados Unidos de América	14-05-2015	14-May-20
4132-AHM-3882B	DYSPOORT 500 UNIDADES POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE	Reino Unido	3/4/2013	4-Mar-18
MB-DE-17-00002	NAGLAZYME (GALSULFASA) 1 mg / mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA	Alemania	3/2/2017	2-Mar-22
4132-ALO-461	AVONEX 30 ug/0.5 mL INTERFERON BETA 1A SOLUCIÓN INYECTABLE	Alemania	4/7/2013	7-Apr-18
4116-AYT-1440	IMOVAX POLIO SUSPENSION INYECTABLE	Francia	23-06-2015	23-Jun-20
4106-AHS-9010	OCTANINE F 100UI/ml	Austria	2/4/2013	15-Mar-18
4101-GZ-9666	FLUARIX TETRA	Alemania	5/10/2015	10-May-20
4101-ABO-9657	BERIATE 250	Alemania	23-06-2015	23-Jun-20
4101-ABO-9660	BERIATE 500	Alemania	23-06-2015	23-Jun-20
MB-DE-16-00011	VIMIZIM 1 mg/ml CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA	Alemania	26-09-2016	26-Sep-21
4134-CM-2123	MIRCERA JERINGAS PRECARGADAS 50 µg / 0.3 ML SOLUCION INYECTABLE	Alemania	20-11-2017	20-Nov-22
4134-CJ-14101	EPREX 2000 UI/0.5 mL SOLUCIÓN INYECTABLE	Suiza	18-02-2013	18-Feb-18
MB-US-17-00009	MabThera® 10 mg/mL Concentrado para Solución para Infusión.	Estados Unidos de América	8/5/2017	5-Aug-22
4134-CM-9339	KADCYLA POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN / TRASTUZUMAB EMTANSINA 160 mg	Estados Unidos de América	28-01-2014	28-Jan-19
2108-AKM-6820	REMICADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE	Suiza	15-04-2015	15-Apr-20
1005-ALP-13077	SURVANTA BERACTANTE SUSPENSION INTRATRAQUEAL	Estados Unidos de América	31-05-2017	31-May-22

4134-CM-9331	KADCYLA POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN / TRASTUZUMAB EMTANSINA 100 mg	Estados Unidos de América	28-01-2014	28-Jan-19
4107-GZ-2258	Twinrix	Bélgica	3/9/2014	9-Mar-19
4134-PY-13498	URO-VAXOM CÁPSULAS	Suiza	5/2/2015	2-May-20
4106-AHS-5343	ALBUNORM (ALBUMINA HUMANA 50G/L) 5%	Austria	23-09-2014	9-Mar-19
1005-DA-7616	HUMALOG MIX 50 100 U/ML KWIKPEN 50% INSULINA LISPRO - 50% INSULINA LISPRO PROTAMINA (ORIGEN ADN RECOMBINANTE) SUSPENSIÓN INYECTABLE	Francia	5/4/2016	4-May-21
4101-AQS-6922	PODEVTA 100 U/mL (3.64 mg / mL) SOLUCIÓN INYECTABLE.	Alemania	10/5/2015	5-Oct-20
4122-DA-8413	HUMALOG 100 U/mL SOLUCIÓN INYECTABLE	Italia	13-10-2016	13-Oct-21
MB-AT-17-00001	IMMUNINE 600 U.I. POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE.	Austria	19-01-2017	19-Jan-22
2101-DA-18089	HUMULIN N INSULINA HUMANA ISOFANA (ORIGEN ADN RECOMBINANTE) SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 UI/ML	Estados Unidos de América	27-04-2016	27-Apr-21
2103-EP-8639	SAIZEN 6 MG (5.83 mg/mL) SOLUCIÓN INYECTABLE	Italia	10/10/2013	10-Oct-18
4112-IB-6210	NOVOLIN N 100 UI/ML	Dinamarca	23-06-2015	23-Jun-20
4112-IB-9509	RYZODEG FLEX TOUCH	Dinamarca	7/4/2014	4-Jul-19
2101-DA-9174	Humulin 70/30 70 % Insulina Humana Isofana 30 % Insulina Humana (Origen ADN Recombinante) 100 UI/mL Suspensión Inyectable	Estados Unidos de América	5/8/2013	8-May-18
4101-AQS-8321	INSUMAN N 100 U.I. / mL SUSPENSIÓN INYECTABLE.	Alemania	3/11/2016	11-Mar-21
4101-AQS-8318	INSUMAN R 100 U.I. / mL SOLUCIÓN INYECTABLE.	Alemania	1/11/2016	11-Jan-21
4134-CM-4878	RECORMON 50.000 U.I. MULTIDOSIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE	Alemania	9/12/2014	12-Sep-19
4116-AQS-16357	Clexane Solución Inyectable	Francia	5/11/2015	11-May-20
2108-AKM-9474	Stelara 90mg/1ml solución inyectable en jeringa precargada	Suiza	25-03-2014	25-Mar-19

1005-DA-2533	HUMULIN R INSULINA HUMANA ORIGEN ADN RECOMBINANTE) SOLUCION INYECTABLE	Estados Unidos de América	5/2/2015	2-May-20
3507-AJ-5546B	Hirudoid Forte Gel	Perú	23-06-2015	26-Jun-20
4134-CM-6021	AVASTIN (BEVACIZUMAB) 100 mg /4 mL Y 400 mg/16 mL CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION	Suiza	18-11-2013	18-Nov-18
4134-EP-7377	PERGOVERIS 150 UI/75 UI POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE	Suiza	30-06-2017	30-Jun-22
5402-AFQ-9674	NABOTA TOXINA BOTULINICA TIPO A POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE	Corea del Sur	18-11-2015	18-Nov-20
4122-AQS-241B	Enterogermina Suspensión Oral / 2000 millones / 2 millardos / 5 mL	Francia	7/4/2014	4-Jul-19
4116-AXN-9096	PANZYTRAT OK	Alemania	18-11-2013	18-Nov-18
4132-BK-9650	Benlysta 400 mg Polvo para Concentrado para Solución para Infusión	Italia	27-05-2015	27-May-20
4116-AYT-2454	AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO (Vacuna Inactiva Adsorbida Contra la Hepatitis A - Pediátrica) SUSPENSIÓN	Francia	26-06-2015	26-Jun-20
4107-GZ-7974	Infanrix IPV-HIB	Francia	23-06-2015	23-Jun-20
MB-FR-17-00019	Humalog 200 U/ml Kwikpen Insulina Lispro (Origen ADN recombinante) Solución Inyectable	Francia	20-11-2017	20-Nov-22
MB-DE-17-00018	GONAGAM HMG HP 75 UI	Alemania	5/10/2017	10-May-22
4134-CJ-14100	EPREX 4000 U.I./0.4 mL SOLUCIÓN INYECTABLE	Suiza	18-02-2013	18-Feb-18
4134-CJ-14102	EPREX 10.000 U.I/ mL SOLUCIÓN INYECTABLE	Suiza	18-02-2013	18-Feb-18
4134-CM-9652	GAZYVA 1000 mg/40 mL CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION	Alemania	23-06-2015	23-Jun-20
4132-ARS-9686	Plegridy 125 mcg Solución Inyectable	Alemania	2/5/2016	5-Feb-21
MB-US-17-00012	TRULICITY, DULAGLUTIDA (ORIGEN ADN RECOMBINANTE) 1.5 mg/0.5 mL SOLUCIÓN INYECTABLE	Estados Unidos de América	8/8/2017	8-Aug-22
4134-CM-2119	MIRCERA JERINGAS PRECARGADAS 100 µg / 0.3 ML SOLUCION INYECTABLE	Alemania	21-11-2017	21-Nov-22
4134-CM-2121	MIRCERA JERINGAS PRECARGADAS 200 µg / 0.3	Alemania	22-11-2017	22-Nov-22

	ML SOLUCION INYECTABLE			
4113-AÑH-3724	BADYKET 10,000 UI Solución Inyectable	España	11/8/2017	8-Nov-22
4101-ABO-9659	BERIATE 1000	Alemania	23-06-2015	23-Jun-20
4134-CM-8955	PERJETA 420 mg CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN	Alemania	18-01-2018	18-Jan-23
1005-BV-4628	ROTATEQ VACUNA ORAL PENTAVALENTE DE VIRUS VIVOS CONTRA ROTAVIRUS SUSPENSIÓN	Estados Unidos de América	4/10/2017	10-Apr-22
4122-AQE-5918	CUROSURF (80 mg/ml) SUSPENSION PARA INSTILACION ENDOTRAQUEOPULMONAR	Italia	6/6/2013	6-Jun-18
MB-DE-16-00007	ALVEOFACT 45 mg/ml	Alemania	15-07-2016	15-Jul-21
4132-EP-1386	GONAL-F SOLUCION INYECTABLE EN UNA PLUMA PRECARGADA	Italia	22-09-2016	22-Sep-21
MB-DE-17-00005	Xeomin 100 unidades DL50 Toxina de Clostridium botulinum tipo A (150 kD), libre de complejo proteico.	Alemania	7/4/2017	4-Jul-22
4118-ID-8075	BOTOX BTX-A 50 U ONABOTULINUMTOXINA A	Irlanda	13-09-2017	13-Sep-22
2103-EP-8902B	PERENTEROL 200 mg SOBRE POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL	Francia	15-03-2013	15-Mar-18
4133-AHS-9113	GAMMANORM 165 MG / ML	Suecia	18-11-2013	18-Nov-18
4132-BM-9584	Prevenar 13 Vacuna Neumocócica Conjugada 13 - Valente (proteína diftérica CRM 197) Suspensión Inyectable	Irlanda	3/6/2014	6-Mar-19
4112-IB-9559	TRESIBA FLEX TOUCH	Dinamarca	12/5/2014	5-Dec-19
MB-FR-16-00004	DENGVAXIA . VACUNA TETRAVALENTE CONTRA EL DENGUE (DE VIRUS VIVOS ATENUADOS), polvo y disolvente para suspensión inyectable	Francia	19-06-2016	19-Jun-21
4116-AYT-16270	VERORAB (VACUNA ANTIRÁBICA INACTIVADA) POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE	Francia	27-03-2017	27-Mar-22
2103-EP-8670B	PERENTEROL 200	Francia	22-11-2017	22-Nov-22
	mg CÁPSULAS			22-Nov-22
4101-AQS-4856	LANTUS 100 U / mL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN.	Alemania	15-03-2017	15-Mar-22

4116-AYT-5424	TETAVAX ≥40 VACUNA ANTITÉTANICA ADSORBIDA SUSPENSION INYECTABLE	Francia	21-10-2014	21-Oct-19
4134-CM-0138	RECORMON 2.000 U.I./ 0.3 mL SOLUCION INYECTABLE	Alemania	5/2/2015	2-May-20
4116-AXN-9124	PANZYTRAT 25.000 U. Ph. Eur	Alemania	2/12/2013	12-Feb-18
MB-DE-17-00013	GONAGAM HCG HP 5000 UI	Alemania	17-08-2017	17-Aug-22
4112-IB-8580	NOVOSEVEN RT 2 MG	Dinamarca	14-03-2017	14-Mar-22
MB-DE-16-00010	MERAPUR 1200 UI POLVO y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE	Alemania	2/9/2016	9-Feb-21
1005-AYT-7059	MENACTRA (VACUNA ANTIMENINGOCÓCCICA POLISACARIDA [serogrupos A,C, Y y W-135] CONJUGADA CON TOXOIDE DIFTÉRICO SOLUCION INYECTABLE)	Estados Unidos de América	23-06-2015	23-Jun-20
4128-ABP-9566B	VECTIBIX Concentrado para Solución para Perfusión	Estados Unidos de América	5/12/2014	12-May-19
1005-ALG-17037	Atgam 50 mg/ml Solución estéril inyectable	Estados Unidos de América	9/1/2017	1-Sep-22
MB-DE-17-00017	DARZALEX 400 mg/20 mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN	Alemania	25-09-2017	25-Sep-22
4113-LY-17759	MENAVEN 1,000 GEL	España	24-04-2017	24-Apr-22
MB-US-17-00015	TRULICITY, DULAGLUTIDA (ORIGEN ADN RECOMBINANTE) 0.75 mg/0.5 mL SOLUCIÓN INYECTABLE	Estados Unidos de América	25-08-2017	25-Aug-22
4132-BM-6229	Enbrel 50 mg solución inyectable en jeringa prellenada	Irlanda	21-10-2014	21-Oct-19
4112-IB-4965	LEVEMIR 100 U/mL	Dinamarca	3/4/2013	4-Mar-18
4134-CM-7301	MABTHERA 100 mg/10 mL & 500 mg/50 mL CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION	Alemania	5/2/2016	2-May-21
4132-BM-9607	Enbrel 50 mg Solución Inyectable en Pluma Precargada Myclis	Irlanda	9/3/2014	3-Sep-19
4134-CM-9298	HERCEPTIN 440 mg (TRASTUZUMAB) POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE	Estados Unidos de América	26-06-2015	26-Jun-20

4134-CM-9663	ACTEMRA 162 mg SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN SUBCUTÁNEA	Alemania	2/9/2015	9-Feb-20
4116-AYT-14075	VAXIGRIP (Vacuna Antiinfluenza, SUSPENSIÓN INYECTABLE)	Francia	18-03-2014	18-Mar-19