



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

PROGRAMA DE CAPACITACIONES EN REGULACIÓN SANITARIA DEL EQUIPO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

**DECRETO SUPREMO N° 013-2013-SA
REGLAMENTO QUE REGULA LA PRESENTACIÓN Y CONTENIDO DE LOS
DOCUMENTOS REQUERIDOS EN LA INSCRIPCIÓN Y REINSCRIPCIÓN DE
PRODUCTOS BIOLÓGICOS QUE OPTEN POR LA VIA DE LA SIMILARIDAD**

Q.F. Ana María Águeda Chura Tito

Q.F. Rolando Vega Zúñiga

Q.F. Jimena Lorena Roncal Ríos.

DIRECCIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021 - 2024

13 de Diciembre, 2024



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

AGENDA

01

INTRODUCCION A PRODUCTOS BIOSIMILARES y GUIAS INTERNACIONALES

02

MARCO NORMATIVO

03

CALIDAD - PUNTOS RESALTANTES

04

ESTUDIOS PRECLÍNICOS
ESTUDIOS CLÍNICOS

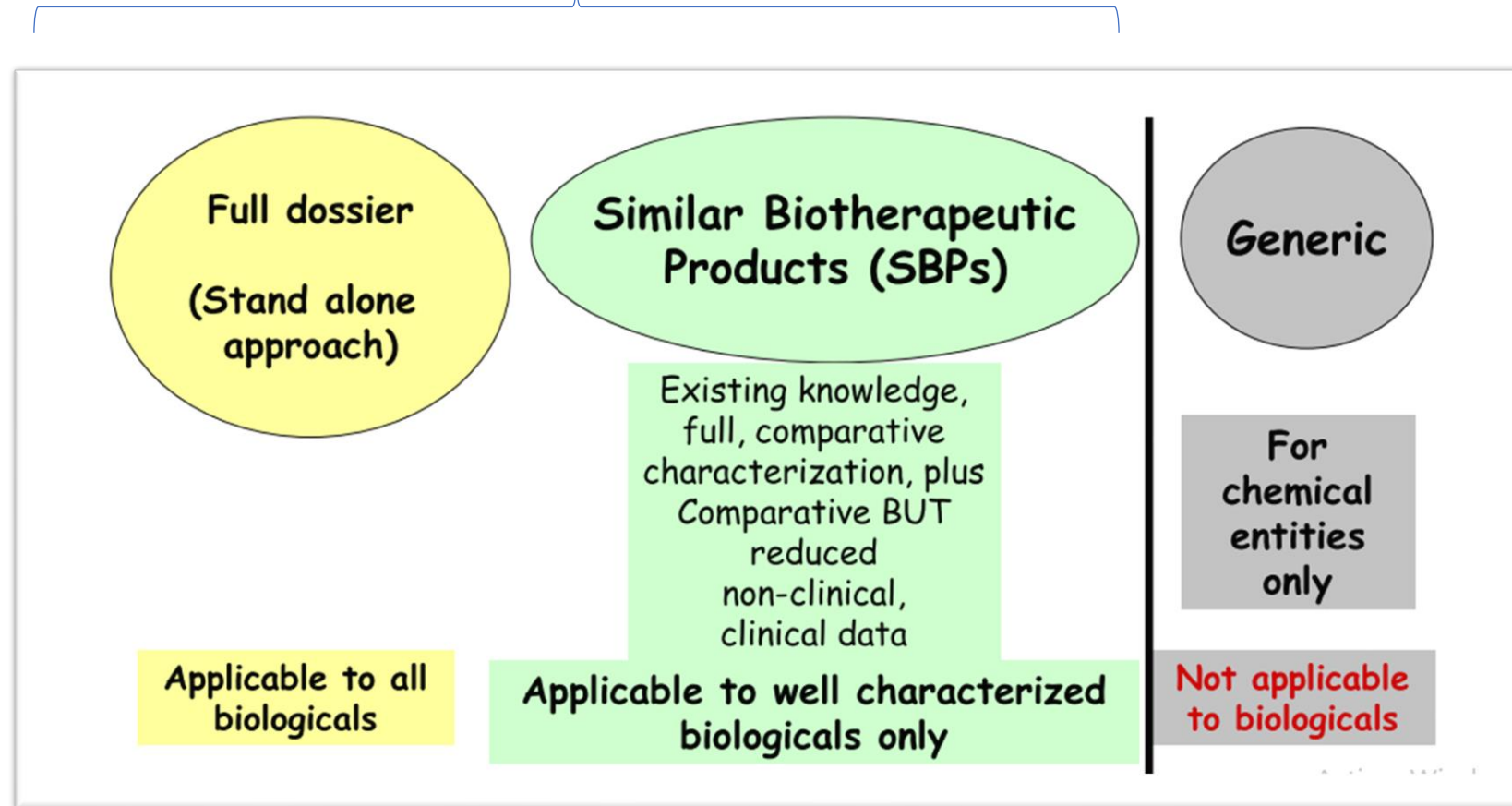
05

PLAN DE GESTION DE RIESGO



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021 - 2024

PRODUCTO BIOLÓGICO



DIFERENCIA ENTRE UN PRODUCTO BIOLÓGICO Y UN MEDICAMENTO DE SÍNTESIS QUÍMICA:

Fuente: [Biologics, Volume 39, Issue 5](#), September 2011, Pages 256-261. Evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs): Scientific principles and their implementation

DIFERENCIA ENTRE UN PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR Y UN MEDICAMENTO DE SÍNTESIS QUÍMICA

BIOSIMILARS ARE NOT GENERICS

Table 1.



Unlike generic medicines, biosimilars will not be identical to their reference biologics.

Size	Large
Structure	Complex
Production	Biologic synthesis; derived from living systems, using recombinant DNA technology.
Administration	Usually injected



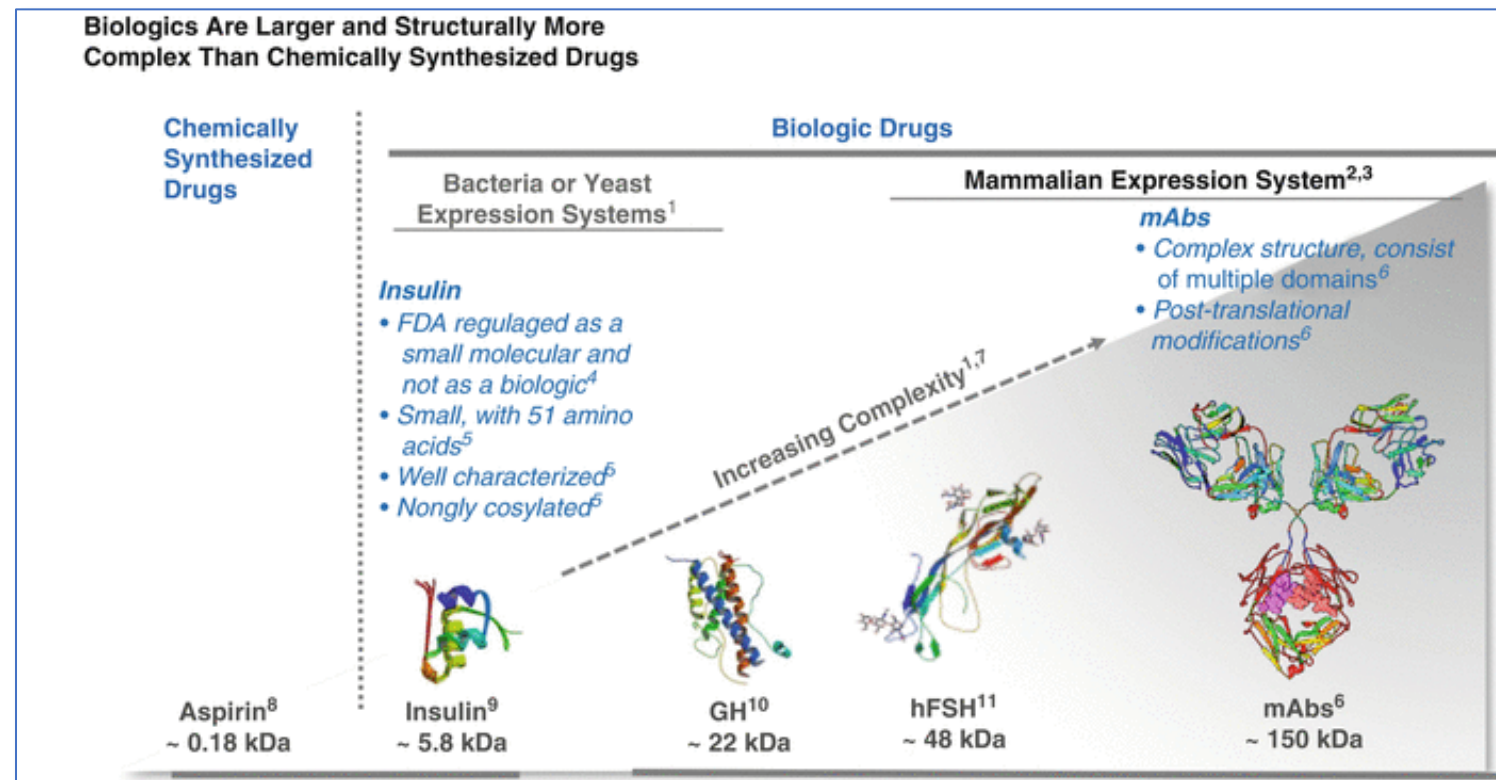
A generic drug is, by definition, an identical copy of its reference small-molecule medicine.

Size	Small
Structure	Simple and well defined
Production	Produced through standard chemical synthesis.
Administration	Most can be swallowed

PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Los productos biológicos están definidos como **productos farmacéuticos** que contienen una sustancia biológica, obtenidos a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos, cuyos métodos de fabricación pueden incluir uno o más de los siguientes elementos:

- Crecimiento de cepas de microorganismos en distintos tipos de sustratos
- Empleo de células eucariotas
- Extracción de sustancias de tejidos biológicos, incluidos los humanos, animales y vegetales
- Productos obtenidos por ADN recombinante o hibridomas y
- La propagación de microorganismos en embriones o animales, entre otros.



PRODUCTOS BIOLÓGICOS

- ❑ Contienen una sustancia biológica, **producida o extraída de una fuente biológica.**
- ❑ Para caracterizar y determinar su calidad, requiere una **combinación de ensayos físico-químicos y biológicos** junto con el **proceso de producción y control.**

PRODUCTO
BIOLOGICO
SIMILAR ???

Incluyen:

Inmunológicos

- *Sueros*
- *Alérgenos*
- *Vacunas*

Derivados de sangre y plasma humano

Productos Biotecnológicos

- *ADN recombinante*
- *Anticuerpos monoclonales*
- *Otros métodos de acuerdo al avance de la ciencia*

Otros productos biológicos

DEFINICIONES : PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR

PERU

- Es un **producto biológico**, que en términos de calidad, seguridad y eficacia es **similar** a un **producto biológico de referencia** (PBR).

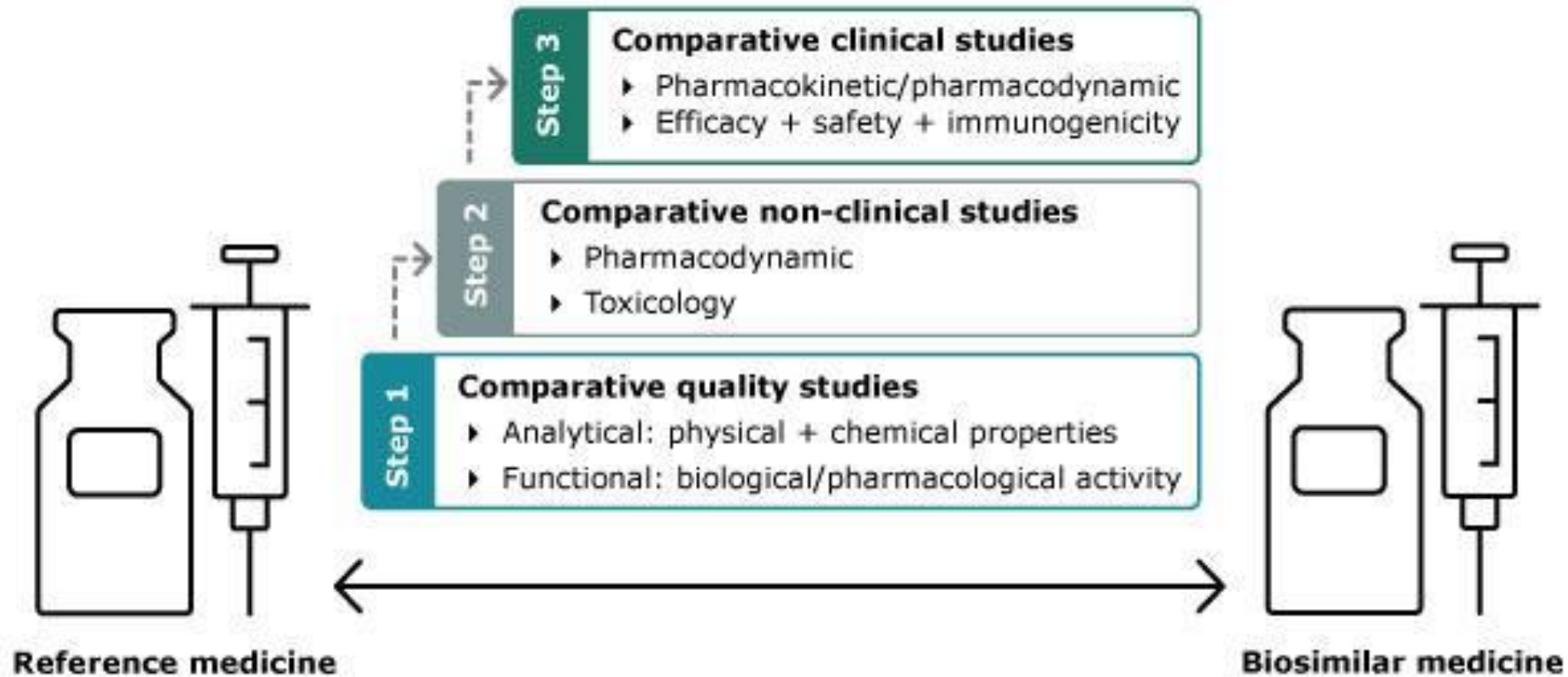
• Ref: D.S. 013-2016-SA, 2016

OMS

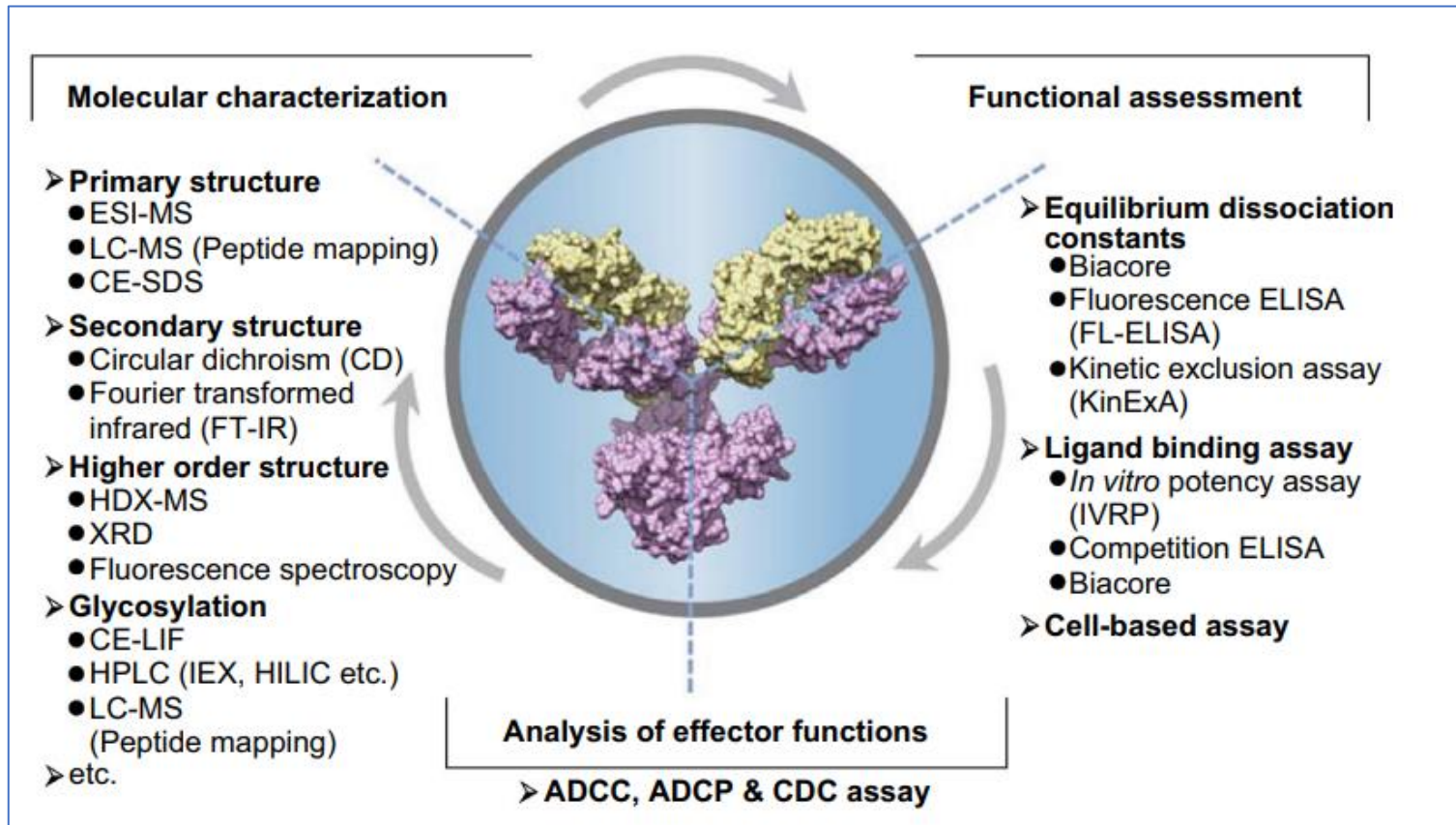
- Biosimilar: producto biológico que ha demostrado **ser muy similar** en términos de calidad, seguridad y eficacia a un **producto de referencia** ya autorizado.

• Ref: Guidelines on evaluation of biosimilars. Replacement of Annex 2 of WHO Technical Report Series, No. 977. 2022

EJERCICIO DE COMPARABILIDAD



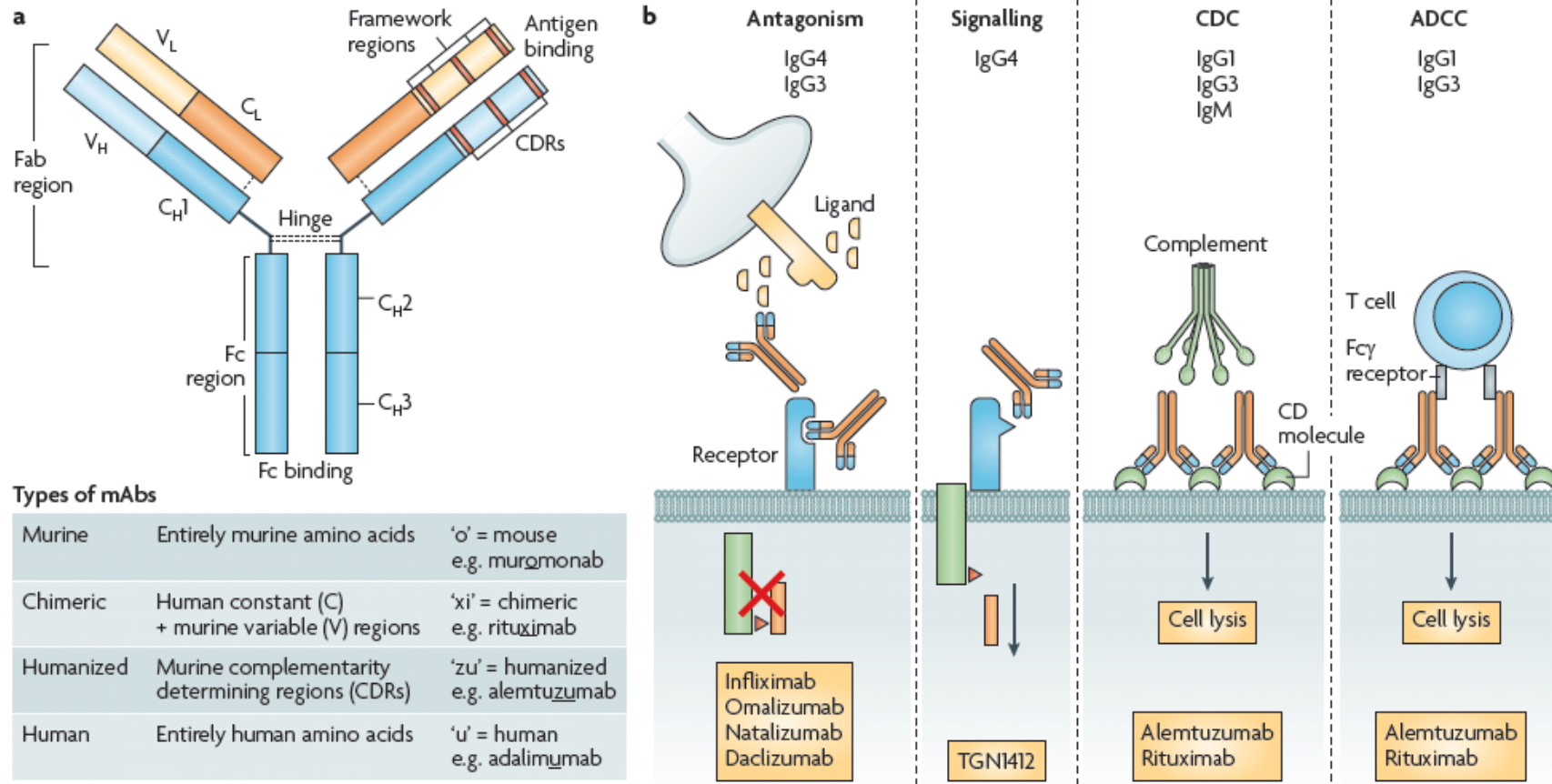
Caracterización de un anticuerpo monoclonal:



Annex 2

Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs)

1. Introduction	97
2. Purpose and scope	98
3. Terminology	99
4. Special considerations for characterization and quality assessment	101
4.1 Strategy for assessment of mAb biological activity	101
4.2 Considerations for selection of the expression system	103
4.3 International standards for biological assays used in the characterization	104
5. Special considerations for nonclinical evaluation	104

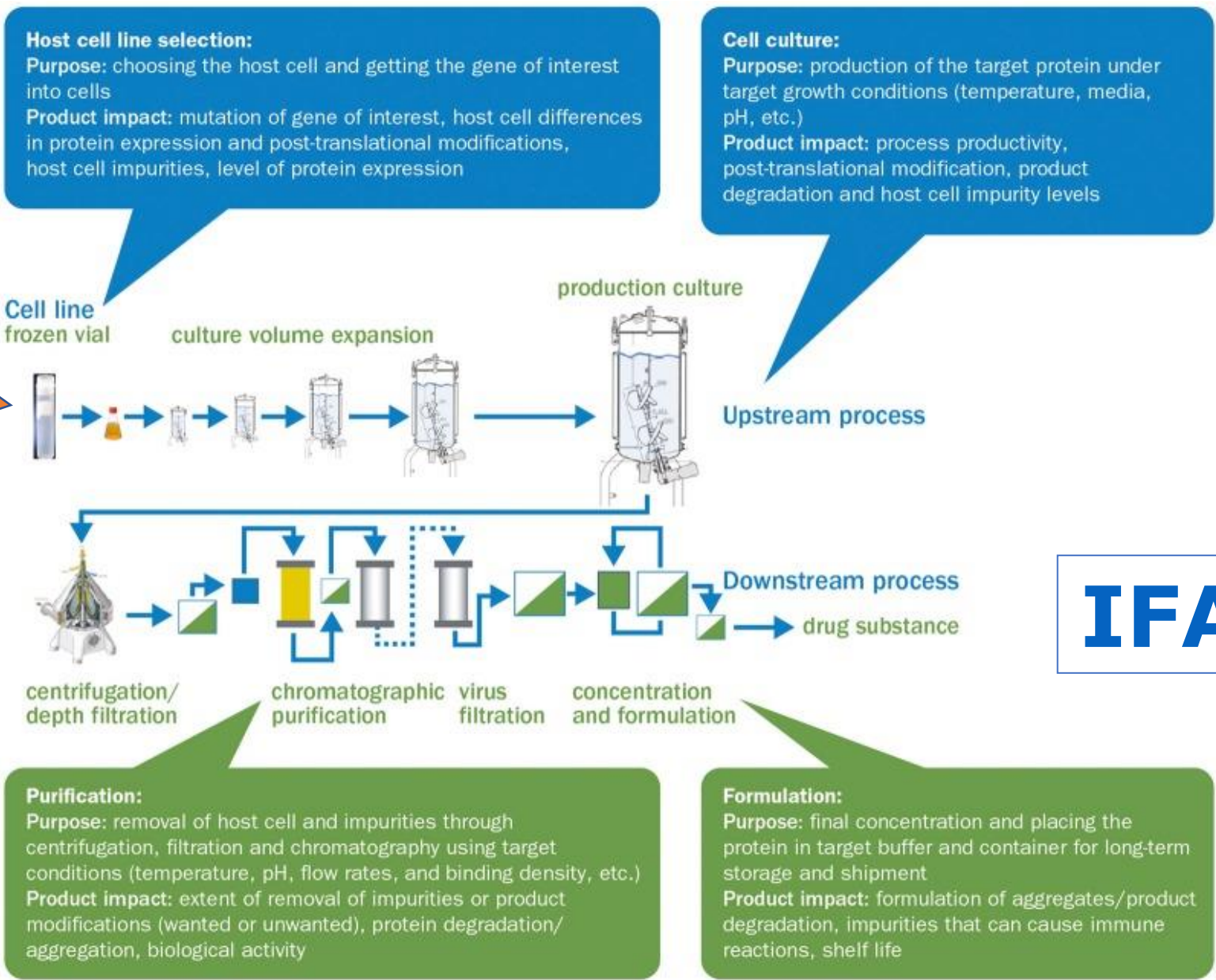


Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJ. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov.* 2010 Apr;9(4):325-38. doi: 10.1038/nrd3003. Epub 2010 Mar 22. PMID: 20305665.

TABLE 1 Typical critical quality attributes for a mAb, where Fc function is important (e.g. infliximab)

	Attribute	Pharmacokinetics	Efficacy	Safety/immunogenicity
Structure	Sequence [11]	Variable effect (product dependent)		
	High-order structure [11]	Variable effect (product dependent)	Misfolding or truncation can lead to lower efficacy	Misfolding can lead to ADA formation
	Disulfide bonds [12]		Can impact potency	
	Aggregates [13,14]	Lower absorption and bioavailability in some cases; can impact FcRn binding	Variable impact on Fc γ binding	Higher aggregates can lead to ADA formation
Content	Charge heterogeneity (acidic/basic forms) [15]	Variable effect (product dependent)	Can impact potency (depending on source)	
	Deamidation [11,13]		Can negatively impact potency	
	Oxidation [11,13]		Can negatively impact potency	
	Protein concentration [16]		Can impact dose/potency	
Glycosylation profile	Extractable volume [16]		Can impact dose/potency	
	High mannose [13,14,17]	Higher half-life with higher mannose	Higher FC γ RIII and ADCC with higher mannose	Can elicit immunogenic response
	Sialylation (NANA or NGNA) [18]	Lower half-life with higher sialylation	Can impact ADCC	NGNA forms can cause immunogenic response
	Fucosylation [13,17,18]		Higher Fc γ RIII and ADCC with lower fucose	Can elicit immunogenic response
Biological activity	Bisecting GlcNAc [18]	Variable impact on half-life		Can elicit immunogenic response
	Non-glycosylated forms [14,19]	Variable impact on half-life	Negative impact on efficacy	Can elicit immunogenic response
	Galactosylation [17-19]		Can impact C1q binding and CDC	
	Binding to Fc γ receptors [14]		Variable impact on ADCC	
Process impurities	FcRn affinity [20]	Higher FcRn affinity associated with longer half-life	Variable impact on CDC	
	C1q [21]		Higher C1q affinity associated with higher CDC	
	ADCC [22]		Can impact mechanism of action (effector function)	
	CDC [22]		Can impact mechanism of action (effector function)	
Process impurities	Polysorbate [16]			Can be toxic
	Antifoam [16]			Can be toxic
	Protein A leachate [16]			Can elicit immunogenic response
	Host cell DNA [16]			Can elicit immunogenic response
	Host cell protein [16]			Can elicit immunogenic response

MATERIAL DE PARTIDA



IFA

CÉLULAS HOSPEDERAS

POR QUE SON USADOS?

MODIFICACIONES POST-TRADUCCIONALES

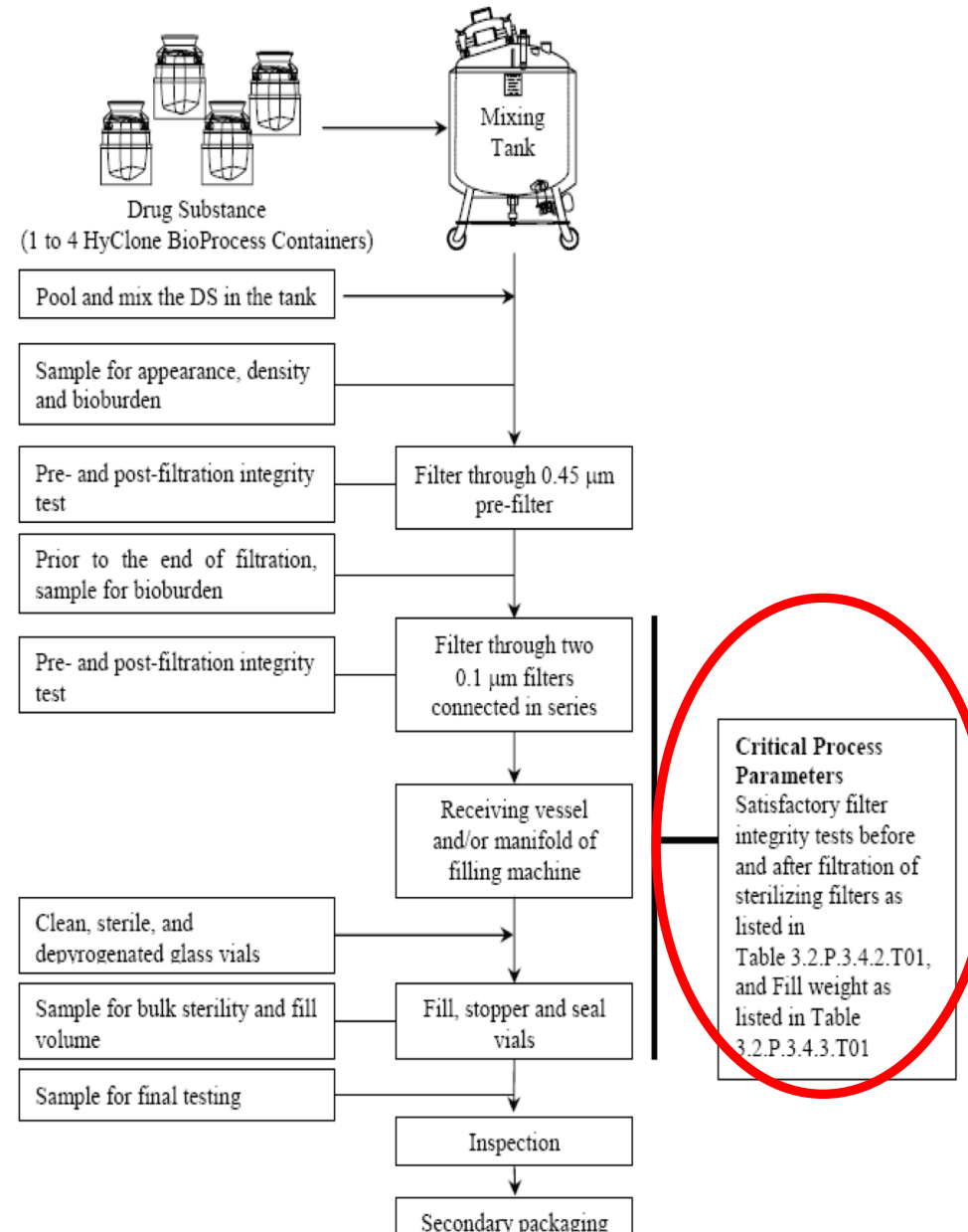
- Formación de puentes disulfuro
- Glicosilación

	Prokaryotes <i>E. coli</i>	Yeast <i>Pichia pastoris Saccharomyces cerevisiae</i>	Mammalian cells (e.g., CHO or HEK293 cells)
+	Easy manipulation Rapid growth Large-scale fermentation Simple media High yield	Grows relatively rapidly Large-scale fermentation Performs some posttranslational modifications	May grow in suspension, perform all required posttranslational modifications
-	Proteins may not fold correctly or may even aggregate (inclusion bodies) Almost no posttranslational modifications	Posttranslational modifications may differ from humans (especially glycosylation)	Slow growth Expensive media Difficult to scale up Dependence of serum (BSE)

Table 1.1 ■ Pros and cons of different expression hosts

Figure 3.2.P.3.3.1.F01: Manufacturing Process Flow Diagram

Producto Terminado

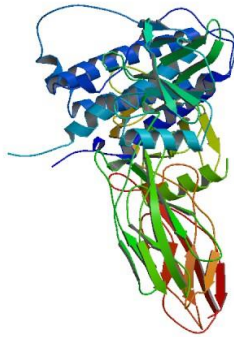


Técnicas analíticas utilizadas para evaluación del ejercicio de comparabilidad

ISOFORMAS DE CARGAS

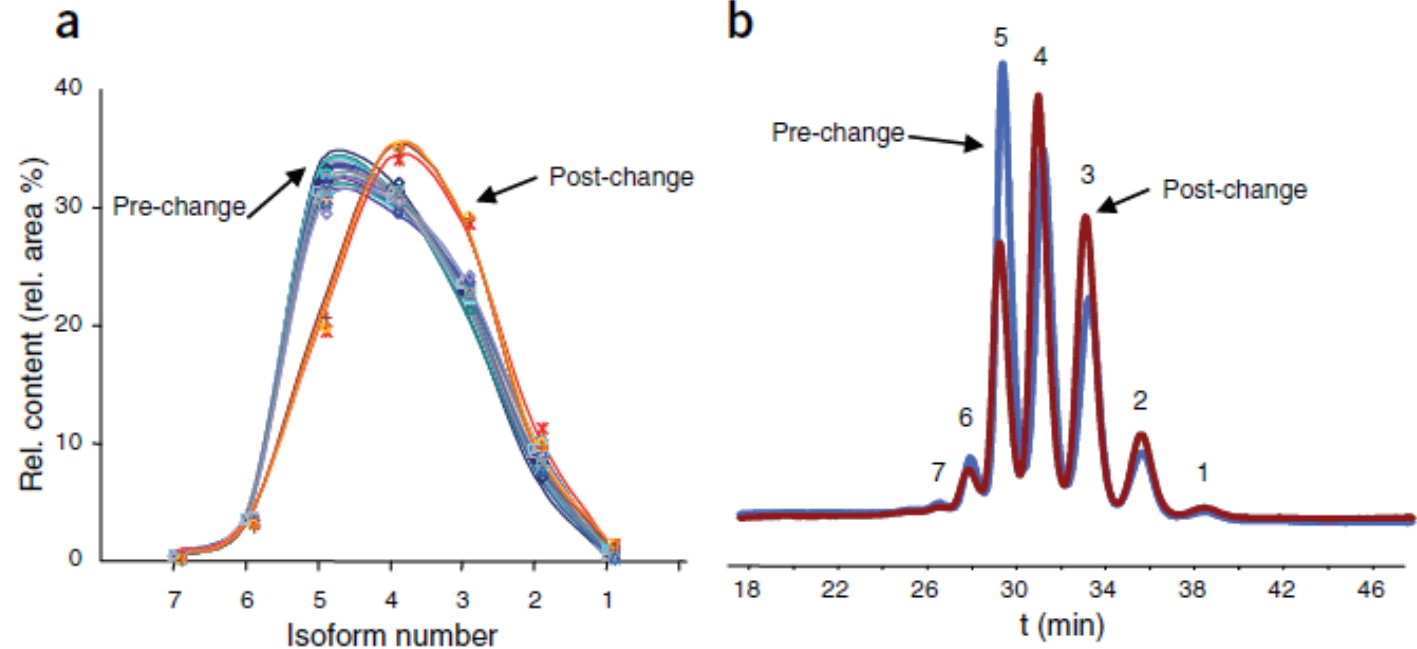
ARANESP (DARBEPOETINA ALFA)

Darbepoetin alfa stimulates erythropoiesis by the same mechanism as endogenous erythropoietin



Produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology.

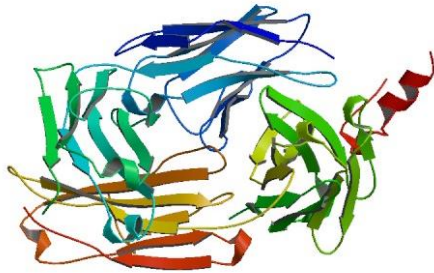
Protein Average
Weight
18396.1 Da



Electropherograms obtained by capillary zone electrophoresis

Figure 1 Comparison of the pre- and post-change Aranesp batches measured by capillary zone electrophoresis. (a) Relative content of the individual isoforms of the pre-change ($n = 18$) and the post-change ($n = 4$) batches. (b) Representative electropherograms; peaks are labeled with the isoform number.

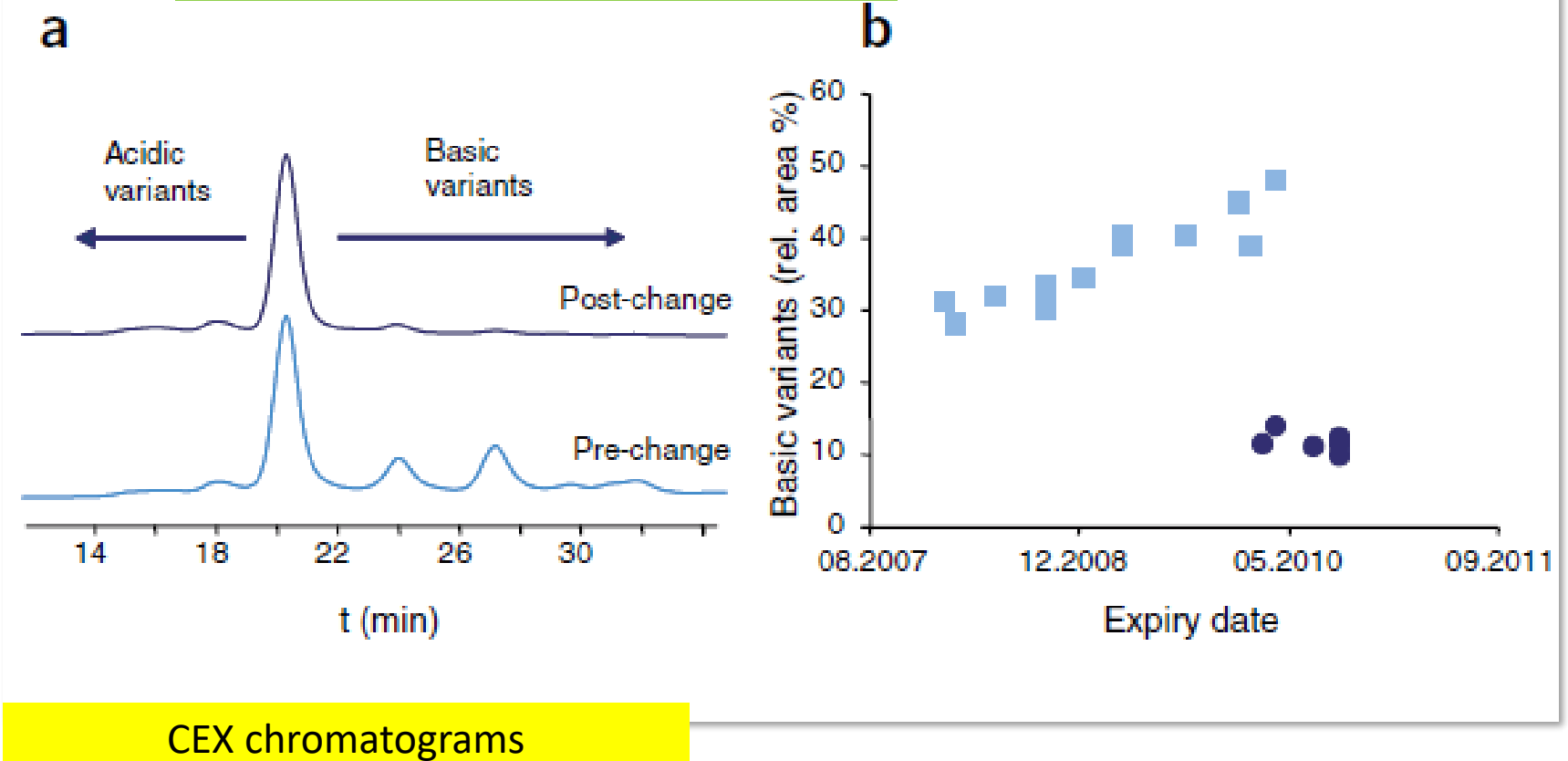
MABTHERA/RITUXAN (RITUXIMAB)



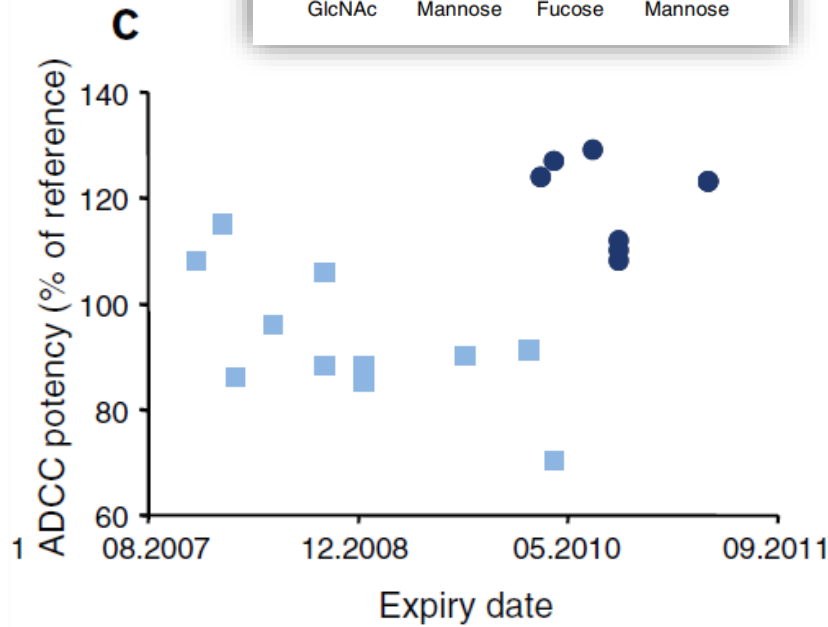
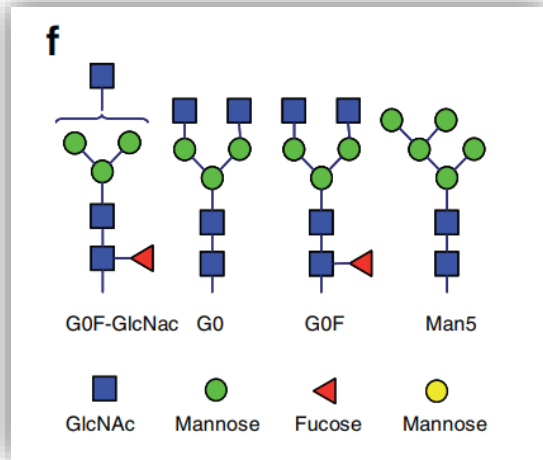
Rituximab is a genetically engineered chimeric murine/human monoclonal antibody directed against the CD20 antigen found on the surface of normal and malignant B lymphocytes.

Protein Average Weight
143859.7 Da

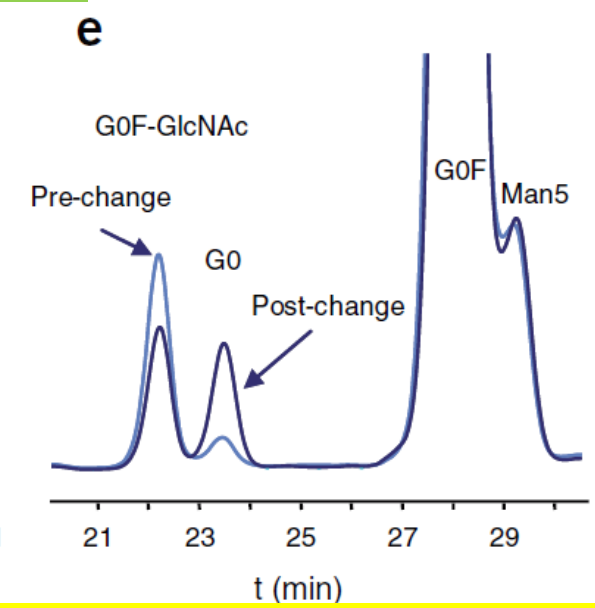
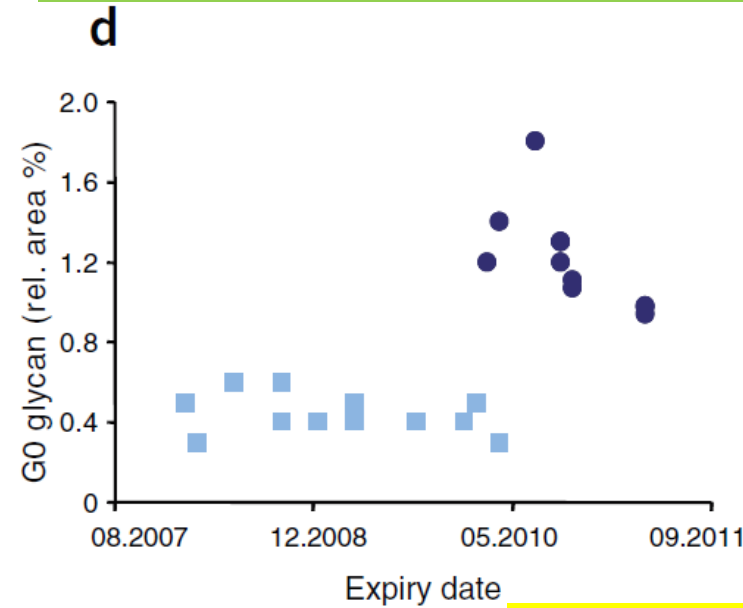
VARIANTES



GLICANOS AFUCOSILADOS

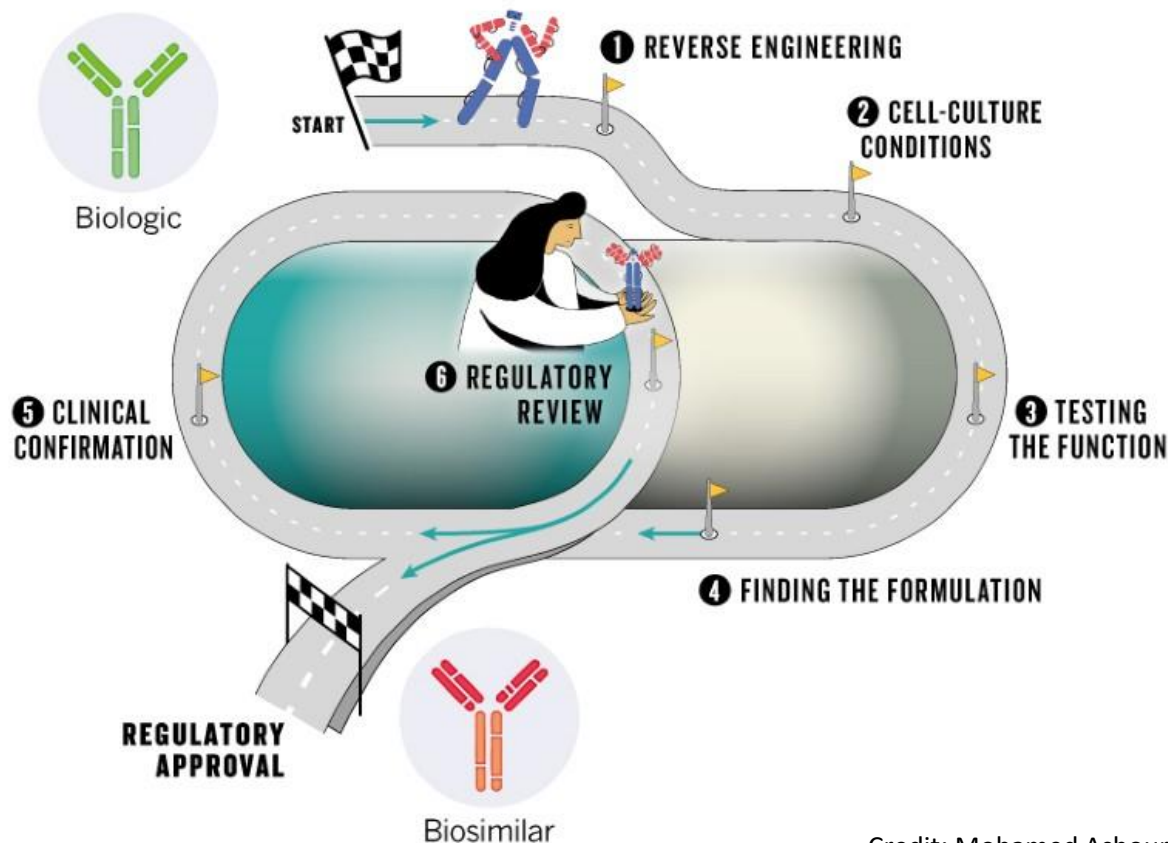


Evaluación de la función efectora ADCC por análisis basado en células



Glycan mapping chromatogram of an IgG1 type mAb using hydrophobic interaction liquid chromatography

Camino al otorgamiento del Registro Sanitario del Producto Biológico Similar:



Credit: Mohamed Ashour/Andrew Khosravani



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021 - 2024


RECOMENDACIONES INTERNACIONALES

*Señalar la
recomendación a la
que se ciñen*



Health
Canada

RECOMENDACIONES INTERNACIONALES: Ejemplos



World Health Organization

FINAL POST-ECBS version
ENGLISH ONLY

Guidelines on evaluation of biosimilars

Replacement of Annex 2 of WHO Technical Report Series, No. 977

Adopted by the Seventy-fifth meeting of the World Health Organization Expert Committee on Biological Standardization, 4-8 April 2022. This is the final edited version which will be published in the WHO Technical Report Series.

© World Health Organization 2022

OMS

2. Purpose and scope

These WHO Guidelines are intended to provide globally acceptable principles for the licensing of biological products that are claimed to be similar to biological products of assured quality, safety and efficacy that have been licensed based on a full licensing dossier. On the basis of proven similarity, the licensing of a biosimilar would in part rely on nonclinical and clinical data generated for an already licensed originator product. These Guidelines can be adopted by NRAs worldwide or used as a basis for establishing national regulatory frameworks for the licensure of such biosimilars.

The Guidelines apply to biological products that can be well characterized, such as recombinant DNA-derived therapeutic peptides and proteins (8). Some of the principles provided in these Guidelines may also apply to low molecular weight heparins and recombinant analogues of plasma-derived products. Vaccines and plasma-derived products are excluded from the scope of these Guidelines.

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/annex-3---who-guidelines-on-evaluation-of-biosimilars---sj-ik-5-may-2022.pdf?sfvrsn=9b2fa6d2_1&download=true

Table 3. European guidelines for the development and evaluation of biosimilar medicines [52].

Type of Guideline	Guideline Title
General	Guideline on similar biological medicinal products.
	Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: quality issues.
	Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: clinical and non-clinical issues.
Specific	Guideline on biosimilar medicines containing recombinant granulocyte colony-stimulating factor.
	Guideline on clinical and non-clinical development of similar medicines containing low-molecular-weight heparins.
	Guideline on clinical and non-clinical development of similar medicines containing recombinant human insulin and insulin analogue.
	Guideline on clinical and non-clinical development of similar medicines containing beta interferon.
	Guideline on clinical and non-clinical development of similar medicines containing monoclonal antibodies: ethical and non-clinical issues.
	Guideline on clinical and non-clinical development of similar medicines containing recombinant erythropoietin.
	Guideline on clinical and non-clinical development of similar medicines containing the recombinant follicle-stimulating hormone.
Others	Guideline on clinical and non-clinical development of similar medicines containing somatropin.
	Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in manufacturing process: clinical and non-clinical issues.
	ICH Q5E biological/biotechnology products subject to changes in their manufacturing processes: comparability of biological/biotechnology products.

EMA

Cordeiro MA, Vitorino C, Sinogas C, Sousa JJ. A Regulatory Perspective on Biosimilar Medicines. *Pharmaceutics*. 2024 Feb 25;16(3):321. doi: 10.3390/pharmaceutics16030321. PMID: 38543215; PMCID: PMC10974016.



PERÚ

Ministerio de Salud

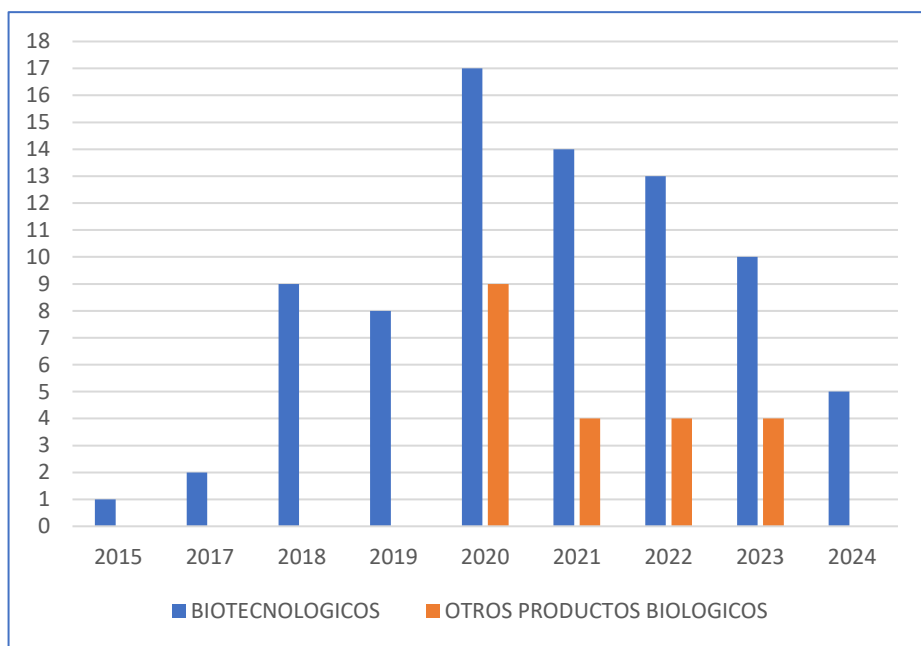
Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas



BICENTENARIO DEL PERÚ 2021 - 2024

SOLICITUDES ATENDIDAS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS SIMILARES: INSCRIPCIÓN Y REINSCRIPCIÓN



2015	2017	2018	2019	2020
INSULINA GLARGINA	TRASTUZUMAB FOLITROPINA ALFA	ADALIMUMAB BEVACIZUMAB SOMATROPINA FILGRASTIM INSULINA GLARGINA	BEVACIZUMAB TRASTUZUMAB ADALIMUMAB INFLIXIMAB	RITUXIMAB ADALIMUMAB INSULINA GLARGINA ETANERCEPT ADALIMUMAB TRASTUZUMAB PEGFILGRASTIM FOLITROPINA ALFA
2021	2022	2023	2024	
FILGRASTIM ETANERCEPT PEGFILGRASTIM ADALIMUMAB BEVACIZUMAB INSULINA GLARGINA RITUXIMAB	INSULINA HUMANA INSULINA ISOFANA HUMANA INFLIXIMAB EPOETINA ALFA INSULINA GLARGINA INTERFERON BETA -1A ADALIMUMAB	FOLITROPINA ALFA BEVACIZUMAB SOMATROPINA RANIBIZUMAB	RITUXIMAB BEVACIZUMAB OMALIZUMAB	

ENOXAPARINA DE SODIO

Año	2015	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
BIOTECNOLOGICOS	1	2	9	8	17	14	13	10	5
OTROS PRODUCTOS BIOLÓGICOS					9	4	4	4	

124
solicitudes
atendidas

(*) SI DIGEMID al 11 de DICIEMBRE 2024

LECTURA RECOMENDADA:

Biologicals 42 (2014) 128–132

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

 **Biologicals**

journal homepage: www.elsevier.com/locate/biologicals



Short paper

The role of the quality assessment in the determination of overall biosimilarity: A simulated case study exercise 

Martin Schiestl ^{a,*}, Jing Li ^b, Arpah Abas ^c, Antonio Vallin ^d, Jennifer Millband ^e, Kai Gao ^f, Jeewon Jung ^g, Stefanie Pluschkell ^h, Thomas Go ⁱ, Hye-Na Kang ^j

^a Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, 6250 Kundl, Austria
^b Shanghai CP-Guojian Pharmaceutical Co., Ltd, China
^c National Pharmaceutical Control Bureau, Ministry of Health Malaysia, Jalan University, Malaysia
^d Centre of Molecular Immunology, Cuba
^e Hospira, Australia
^f National Institute for Food and Drug Control (NIFDC), China
^g Korea Food and Drug Administration, Republic of Korea
^h Pfizer Inc., USA
ⁱ Health Products Regulation Group (HPRG), Singapore
^j World Health Organization, Switzerland



PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas



BICENTENARIO DEL PERÚ 2021 - 2024

MARCO NORMATIVO

REQUISITOS MINIMOS

NUEVOS REQUISITOS

Contenido y presentación de los Requisitos

Requisitos

D.S. N° 001-2016-SA (TUPA)

2009

2011

2016

2024

Ley N° 29459

D.S. N° 016-2011-SA

- RM N° 234-2019 (Validación de técnicas)
- RM N° 796-2019 (PGR)

• DS 013-2016-SA

REGISTRO SANITARIO



PERÚ

Ministerio de Salud

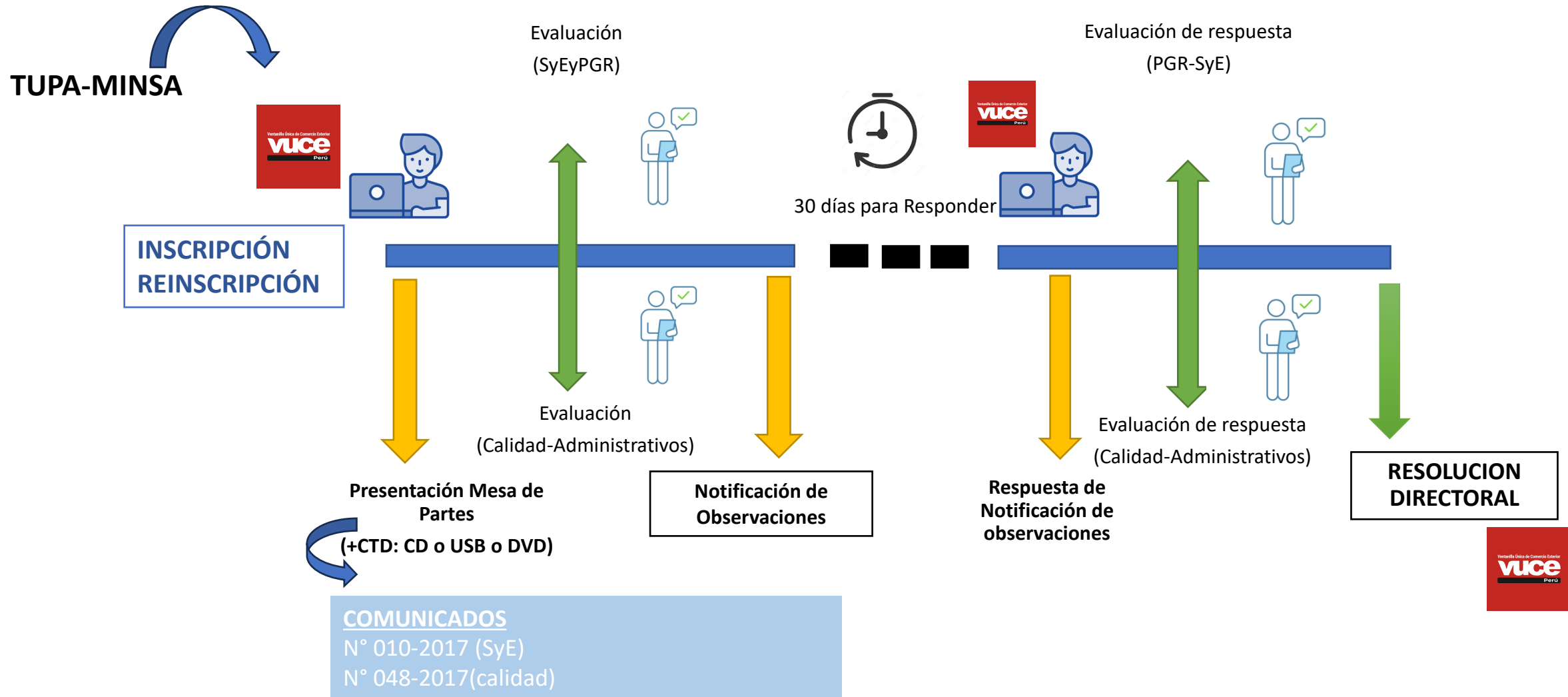
Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas



BICENTENARIO DEL PERÚ 2021 - 2024

INSCRIPCIÓN Y REINSCRIPCIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS



DECRETO SUPREMO N° 016-2011-SA

...EN SU CAPITULO V "DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS"...



Artículo 107º.- Producto biológico similar; señala entre otras cosas:

- Los productos biológicos pueden solicitar registro por la vía de la **similaridad**.
- Presentar los requisitos para los productos biológicos señalados en el artículo 104º
- A excepción de los numerales 13 y 14 del citado artículo
- Serán reemplazados por estudios pre-clínicos y clínicos que demuestren la **comparabilidad** del producto biológico similar (PBS) con el producto biológico de referencia (PBR) **en eficacia, seguridad**.
- Se presentará documentación que sustente la **comparabilidad** de la **calidad** del PBS con el PBR.
- Se debe justificar cualquier diferencia en los atributos de calidad del PBS vs el PBR y sus implicancias en la seguridad y eficacia del producto.
- El grado de **similaridad** en los aspectos de calidad entre el PBR y PBS determina la extensión de los estudios pre clínicos y clínicos.
- Los aspectos específicos de los requisitos de calidad, estudios preclínicos y clínicos de los productos biológicos que opten por la vía de la similaridad serán señalados en **Directivas específicas**, teniendo en cuenta el avance la ciencia **y las recomendaciones de la OMS**.





PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas



BICENTENARIO DEL PERÚ 2021 - 2024

DECRETO SUPREMO N° 013-2016-SA

Publicado 01-marzo 2016 en vigencia desde 28 agosto 2016.



Regula la presentación y contenido de los documentos requeridos en la inscripción y reinscripción de productos biológicos que opten por la vía de la similaridad

REGLAMENTO QUE REGULA LA PRESENTACIÓN Y CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS REQUERIDOS EN LA INSCRIPCIÓN Y REINSCRIPCIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS QUE OPTEN POR LA VÍA DE LA SIMILARIDAD

TÍTULO I

DISPOSICIONES GENERALES

Artículo 1.- Objeto

El presente Reglamento tiene por objeto:

- 1.1 Establecer las normas que regulen la presentación de los documentos requeridos en la inscripción y reinscripción de los productos biológicos que opten por la vía de la similaridad
- 1.2 Establecer la información que deben contener los documentos requeridos en la inscripción y reinscripción de los productos biológicos que opten por la vía de la similaridad.

Artículo 2.- Definiciones

Para efectos del presente Reglamento, se adoptan las siguientes definiciones:

1.Documento Técnico Común (CTD): Describe la organización de la información de eficacia, seguridad y calidad en un expediente (dossier) de productos biológicos similares, el cual está estructurado en módulo 1 (información administrativa), módulo 2 (resúmenes), módulo 3 (calidad), módulo 4 (reporte de estudios no clínicos) y módulo 5 (reporte de estudios clínicos) de acuerdo a lo establecido por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH).

2.Ejercicio de comparabilidad: Comparación en igualdad de condiciones entre un producto biológico similar y un producto biológico de referencia registrado y comercializado en el Perú o en países de alta vigilancia sanitaria o en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), con datos completos de calidad, seguridad y eficacia, con el objeto de establecer su similaridad en cuanto a calidad, eficacia y seguridad.

3.Inmunogenicidad: La capacidad de una sustancia para desencadenar una respuesta o reacción inmunitaria.

4.Intermedios: Es un material producido durante el proceso de manufactura que no es el Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) o el producto terminado pero para quien manufactura es crítico para una producción exitosa del IFA o producto terminado. Generalmente, un intermedio será cuantificable y sus especificaciones serán establecidas para determinar el completo éxito de la etapa de manufactura antes de continuar el proceso de fabricación. Este incluye material que puede someterse a otra modificación molecular o ser realizada durante un período prolongado antes del procesamiento adicional.

5.Impurezas: Cualquier componente presente en el IFA o producto terminado que no sea el producto deseado, una sustancia relacionada con el producto o el excipiente, incluyendo componentes amortiguadores. Puede estar relacionado con el proceso de manufactura o con el producto.

6.Producto biológico de referencia (PBR): Es un producto biológico registrado y comercializado en el Perú o en países de alta vigilancia sanitaria o en la EMA, con datos completos de calidad, seguridad y eficacia, que es utilizado como comparador en los estudios de comparabilidad en igualdad de condiciones con el producto biológico similar, a fin de demostrar la similaridad. El PBR no se refiere a patrones de medición tales como los patrones internacionales, nacionales o farmacopeicos o estándares de referencia.

7.Producto biológico similar (PBS): Es un producto biológico, que en términos de calidad, seguridad y eficacia es similar a un producto biológico de referencia (PBR).

8.Reproceso: Es someter a la totalidad o parte de un lote de un producto biológico similar en proceso, proceso intermedio o producto a granel de un único lote a una etapa previa en el proceso de manufactura validado debido al incumplimiento de especificaciones predeterminadas. Se han previsto procedimientos de reprocesamiento ya que ocasionalmente son necesarias para los productos biológicos y, en tales casos, son validados y aprobados previamente como parte de la autorización de comercialización.

Artículo 3.- Ámbito de aplicación

Las disposiciones contenidas en el presente Reglamento son de cumplimiento obligatorio por los administrados y titulares de registro sanitario que en los procedimientos administrativos seguidos ante la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) como Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) soliciten la inscripción o reinscripción en el registro sanitario de productos biológicos que opten por la vía de la similaridad.





PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021 - 2024

DECRETO SUPREMO N° 013-2016-SA

Puntos resaltables:



... Artículo 2.- Definiciones: ...

... **2.Ejercicio de comparabilidad:** Comparación en igualdad de condiciones entre un PBSy un PBS registrado y comercializado en el Perú o en PAVS o en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), con datos completos de calidad, seguridad y eficacia, con el objeto de establecer su similaridad en cuanto a calidad, eficacia y seguridad...



...**6.Producto biológico de referencia (PBR):** Es un producto biológico registrado y comercializado en el Perú o en países de alta vigilancia sanitaria o en la EMA, con datos completos de calidad, seguridad y eficacia, que es utilizado como comparador en los estudios de comparabilidad en igualdad de condiciones con el producto biológico similar, a fin de demostrar la similaridad. El PBR no se refiere a patrones de medición tales como los patrones internacionales, nacionales o farmacopeicos o estándares de referencia.

7.Producto biológico similar (PBS): Es un producto biológico, que en términos de calidad, seguridad y eficacia es similar a un producto biológico de referencia (PBR).



PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas



BICENTENARIO DEL PERÚ 2021 - 2024

DECRETO SUPREMO N° 013-2016-SA

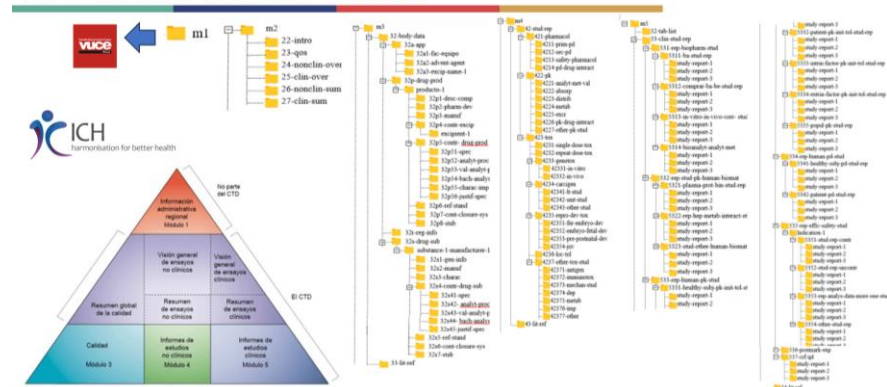
Puntos resaltables:



... Artículo 4.- Contenido de la documentación; señala entre otras cosas:

- El contenido de la documentación se presenta según lo indicado en el presente Reglamento.
- Se ciñe a las recomendaciones de la OMS, Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF), de la ICH, de la EMA, de la Dirección General de Productos de Salud y Alimentos de Canadá (Health Canadá) y/o de la FDA, u otras Autoridades Sanitarias que se establezcan mediante Decreto Supremo refrendado por el Ministro de Salud y el Ministro de Economía y Finanzas, a propuesta de la Autoridad Nacional de Salud (ANS).
- La documentación debe presentarse conforme al CTD.
- Los administrados y titulares del registro sanitario que solicitan la inscripción o reinscripción de registro sanitario deben señalar la(s) recomendación(es) a la(s) cual(es) se ciñen.

DOCUMENTO TÉCNICO COMÚN





PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021 - 2024

DECRETO SUPREMO N° 013-2016-SA

Puntos resaltables:



...Artículo 7.- Consideraciones a tener en cuenta para la inscripción y reinscripción en el registro sanitario de productos biológicos que opten por la vía de la similaridad ...

... 7.1. Los productos biológicos que pueden optar por la vía de la similaridad son aquellos cuyos IFAs están bien caracterizados.

7.2. La caracterización completa y la comparación con el PBR a nivel de calidad constituyen la base para la posible reducción de datos en el desarrollo pre-clínico y clínico. Las diferencias observadas deben ser explicadas y justificadas y pueden requerir datos adicionales.

7.3. Las diferencias del PBS con el PBR respecto a la concentración, forma farmacéutica, formulación, excipientes o presentación requieren de justificación y pueden demandar datos adicionales. Cualquier diferencia no debe comprometer la seguridad.

7.4. La cantidad de datos pre-clínicos y clínicos considerados necesarios dependerá del producto o la clase de productos, del grado de caracterización mediante el empleo de métodos analíticos apropiados, de las diferencias observadas o potenciales entre el PBS y el PBR, y de la experiencia clínica con esa clase de productos. Es importante emplear un enfoque de caso por caso para cada clase de producto.



DECRETO SUPREMO N° 013-2016-SA

Puntos resaltables:



7.5. El módulo de calidad del expediente de acuerdo al CTD debe contener datos completos, adicionalmente se debe presentar el **ejercicio de comparabilidad** entre el PBS y el PBR en cuanto a la calidad. La reducción de los requerimientos de datos sólo es posible para los aspectos pre-clínicos y/o clínicos.

7.6. Los estudios son de tipo comparativo y emplean métodos sensibles para detectar las potenciales diferencias entre el PBS y el PBR.

7.7. Para la justificación de la selección del PBR e información que permita establecer la comparabilidad desde el punto de vista de calidad, seguridad y eficacia, debe tenerse en cuenta los siguientes criterios para la elección de un PBR:

- a) El PBR debe estar registrado y comercializado en el Perú o en países de alta vigilancia sanitaria o en la EMA, con datos completos de calidad, seguridad y eficacia. Se puede aceptar el PBR siempre que la información disponible permita evaluar la comparabilidad desde el punto de vista de calidad, seguridad y eficacia.
- b) Un PBR no puede ser un producto biológico que haya sido registrado por la vía de la similaridad.
- c) Se debe emplear el mismo PBR en todo el proceso de desarrollo del PBS, es decir, en la comparación de calidad y en los estudios pre-clínicos y clínicos.



DECRETO SUPREMO N° 013-2016-SA

Puntos resaltables:



d) El IFA del PBR y del PBS deben demostrar la similaridad.

e) La posología y vía de administración del PBS debe ser la misma que la del PBR.

7.8. Una vez registrado ante la ANM un PBS, éste debe ser considerado como producto independiente. Ante un cambio en el PBS, las comparaciones con el PBR no son necesarias.

7.9. Los aspectos específicos a considerar para la comparabilidad de la calidad del producto biológico similar son los siguientes:

a) El desarrollo de un PBS debe incluir la caracterización cuidadosa de varios lotes representativos del PBR y el posterior diseño de un proceso de fabricación que reproduzca un producto similar al PBR en todos los atributos de calidad que puedan repercutir en el desempeño clínico.

b) Un PBS es obtenido a partir de un banco de células maestro distinto e independiente utilizando procesos de fabricación y control independientes. Estos deben ser seleccionados y diseñados de manera que satisfagan los criterios necesarios de comparabilidad.

c) Tanto para el IFA como para el producto terminado, siempre se requiere un módulo completo de calidad que cumpla con las normas requeridas por la ANM.



DECRETO SUPREMO N° 013-2016-SA

Puntos resaltables:



d) Con objeto de establecer la similaridad, el fabricante debe llevar a cabo una caracterización completa fisicoquímica y biológica del PBS mediante comparaciones en igualdad de condiciones con el PBR. Se deben evaluar todos los aspectos de la calidad y la heterogeneidad del producto.

e) En caso de encontrarse algunas diferencias, estas deben ser evaluadas en cuanto a su posible potencial impacto en la seguridad y la eficacia clínica del PBS y aportar la justificación correspondiente con el objeto de que tales diferencias puedan ser consideradas.

f) Algunas diferencias entre el PBS y PBR podrían ser consideradas aceptables, no requiriéndose evaluaciones adicionales pre-clínicas o clínicas.

g) Las diferencias en los atributos de calidad que puedan repercutir en la actividad clínica influirán en la valoración de la conveniencia de que el producto se denomine PBS.

h) Si para caracterizar el IFA del PBR es necesario purificarlo a partir de un producto formulado de referencia, deben realizarse estudios que demuestren que la heterogeneidad del producto y los atributos relevantes del IFA no se ven afectados por el proceso de aislamiento.

i) Los procedimientos empleados para aislar y comparar el PBS con el PBR debe estar justificado y demostrar con datos que es apropiado para la finalidad propuesta.





PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021 - 2024

DECRETO SUPREMO N° 013-2016-SA

Puntos resaltables:



La ANM evalúa la información de calidad del PBR basado en la información que posea sobre los datos completos de calidad del PBR y/o en la literatura científica disponible.

La documentación específica de estudios preclínicos y clínicos que se debe presentar depende de aspectos relacionados al tipo de producto, así como a las indicaciones propuestas.

El PBR usado para los estudios pre-clínicos y clínicos debe ser el mismo que el usado para los estudios de calidad. Los cambios de calidad introducidos durante la fase de desarrollo clínico o al final del programa de desarrollo clínico pueden requerir datos adicionales farmacocinéticos y/o farmacodinámicos y/o datos clínicos.

7.10. Los datos de calidad que se indican en los numerales 8.2 al 8.5, 8.8 y 8.9 del artículo 8 del presente Reglamento, deben ir acompañados de un resumen que incluya información de todos los aspectos de calidad, enfatizando los parámetros críticos, con un análisis de temas que integren la información de los datos de calidad y la documentación presentada de datos pre-clínicos y clínicos requeridos.

7.11. Si en el ejercicio clínico de comparabilidad se detectan diferencias importantes entre el PBS y el PBR, éstas deben ser explicadas y justificadas por el fabricante y pueden requerir datos adicionales.



DECRETO SUPREMO N° 013-2016-SA

Puntos resaltables:



7.12. La inmunogenicidad de un PBS debe investigarse en seres humanos.

7.13. En caso que el PBS y el PBR resulten similares en cuanto a eficacia y seguridad para una indicación clínica particular y se cumpla con lo dispuesto en el artículo 4 del presente Reglamento, será suficiente la extrapolación de estos datos a otras indicaciones del PBR (no estudiadas en estudios clínicos independientes del PBS)

... Artículo 8.- Contenido de los documentos para solicitar la inscripción y reinscripción en el registro sanitario de productos biológicos que opten por la vía de la similaridad ...

... 1. Información general: ...

... j) Listado de países en los que se encuentra registrado el producto como producto biológico similar

... 2. Información técnica: ...

... e) Análisis de lote: Incluir los protocolos resumidos de producción y control de tres (3) lotes industriales consecutivos del IFA como mínimo y un análisis de los resultados que demuestre la consistencia de producción....





PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021 - 2024

DECRETO SUPREMO N° 013-2016-SA

Puntos resaltables:



... Artículo 8.- Contenido de los documentos para solicitar la inscripción y reinscripción en el registro sanitario de productos biológicos que opten por la vía de la similaridad ...

... 1. Información general: ...

... j) Listado de países en los que se encuentra registrado el producto como producto biológico similar

... 8.2.2. Para producto terminado:

a) Especificaciones técnicas del producto terminado: Las especificaciones de un PBS se determinan de acuerdo a lo descrito en las recomendaciones y las monografías establecidas en farmacopeas de referencia oficial cuando corresponda a la farmacopea. Las monografías farmacopéicas proporcionan un conjunto mínimo de requisitos para un producto particular y **puede requerirse ensayos adicionales.**

Se debe proporcionar y justificar la referencia de las técnicas analíticas empleadas y los criterios de aceptación para cada ensayo del PBS.





PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021 - 2024

DECRETO SUPREMO N° 013-2016-SA

Puntos resaltables:



... Las especificaciones captan y controlan los atributos importantes de calidad del PBR de los que se tenga conocimiento; la determinación de las especificaciones se debe basar en la experiencia del fabricante en relación con el PBS y los resultados experimentales obtenidos mediante los ensayos y la comparación entre el PBS y el PBR. **Las especificaciones de un PBS no son necesariamente las mismas que las del PBR**

Para determinar las especificaciones se emplean lotes suficientes de PBS (mínimo 3 lotes industriales). El fabricante debe demostrar, siempre que sea posible, que los límites fijados para una determinada especificación no son significativamente mayores que el margen de variabilidad del PBR durante su período de vida útil, a menos que lo justifique.





PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021 - 2024

DECRETO SUPREMO N° 013-2016-SA

Puntos resaltables:



... 8.4. Descripción del proceso de manufactura del IFA y producto terminado y su validación:

El fabricante del PBS debe recopilar toda la **información disponible del PBR** en cuanto al tipo de célula hospedera, la formulación y el sistema de cierre de los envases empleado para su comercialización. El **fabricante del PBS debe determinar el potencial impacto de la modificación de cualquiera de estos elementos en la calidad, la seguridad y la eficacia del producto.**

La justificación para la aceptación de estas diferencias se debe basar en **datos experimentales científicos y clínicos consolidados**, ya sea que correspondan al PBS o al PBR.

Debe proporcionarse una descripción y conjunto de datos completos que describa el proceso de fabricación, comenzando con el desarrollo de los vectores de la expresión y los bancos de células, el cultivo celular / fermentación, la recolección (cosechas), las reacciones de purificación y modificación, el proceso de llenado del granel o del producto final y el almacenamiento.





PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021 - 2024

DECRETO SUPREMO N° 013-2016-SA

Puntos resaltables:



... 8.5. Estudios de estabilidad del IFA y producto terminado, según lo establecido en la normatividad correspondiente.

8.5.1 Proporcionar estudios de estabilidad acelerados en igualdad de condiciones que comparen el PBS con el PBR mostrando un perfil de degradación comparable, que incluya datos primarios representativos que muestren los perfiles de degradación del producto. El periodo de vida útil del PBS puede ser el mismo que el del PBR, o ser distinto

...



DECRETO SUPREMO N° 013-2016-SA

Puntos resaltables:



... 8.9.1 Caracterización del IFA:

a) Determinación de la estructura y otras características.

b) Impurezas.

c) **Ejercicio de comparabilidad**, se debe tener en cuenta los siguientes criterios:

c.1) Propiedades fisicoquímicas

c.2) Actividad biológica

c.3) Propiedades inmunoquímicas

c.4) Impurezas

Se requiere de la realización de estudios de caracterización en igualdad de condiciones para comparar el PBS y el PBR. **Las estructuras primarias del PBS y el PBR deben ser idénticas.**

Se deben proporcionar **datos primarios** representativos para todas las técnicas analíticas complejas, además de los datos tabulados que resuman el conjunto completo de datos y muestren los resultados de todos los análisis de liberación y caracterización llevados a cabo con el PBS y el PBR...





PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021 - 2024

DECRETO SUPREMO N° 013-2016-SA

Puntos resaltables:



... DISPOSICIÓN COMPLEMENTARIA FINAL

ÚNICA.- Inscripción o reinscripción de un producto biológico aprobado por la vía de la similaridad en la EMA o en países de alta vigilancia sanitaria o productos precalificados por la OMS

Para la inscripción o reinscripción de un producto biológico aprobado por la vía de la similaridad en la EMA o en países de alta vigilancia sanitaria o productos precalificados por la OMS, el administrado deberá presentar toda la documentación de acuerdo a lo establecido en el presente Reglamento, que sustente la calidad, seguridad y eficacia con los que fueron autorizados, para su evaluación por la ANM en un plazo no mayor de ciento veinte (120) días hábiles....





PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas



BICENTENARIO DEL PERÚ 2021 - 2024

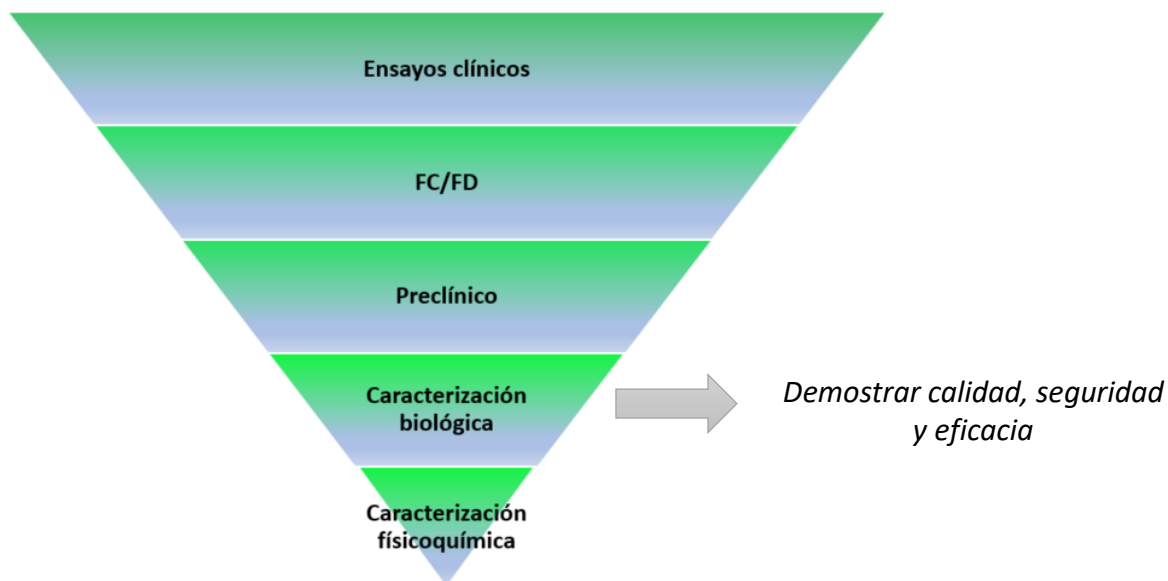
RESUMEN VISUAL

PBR - PBS

Información a ser presentada

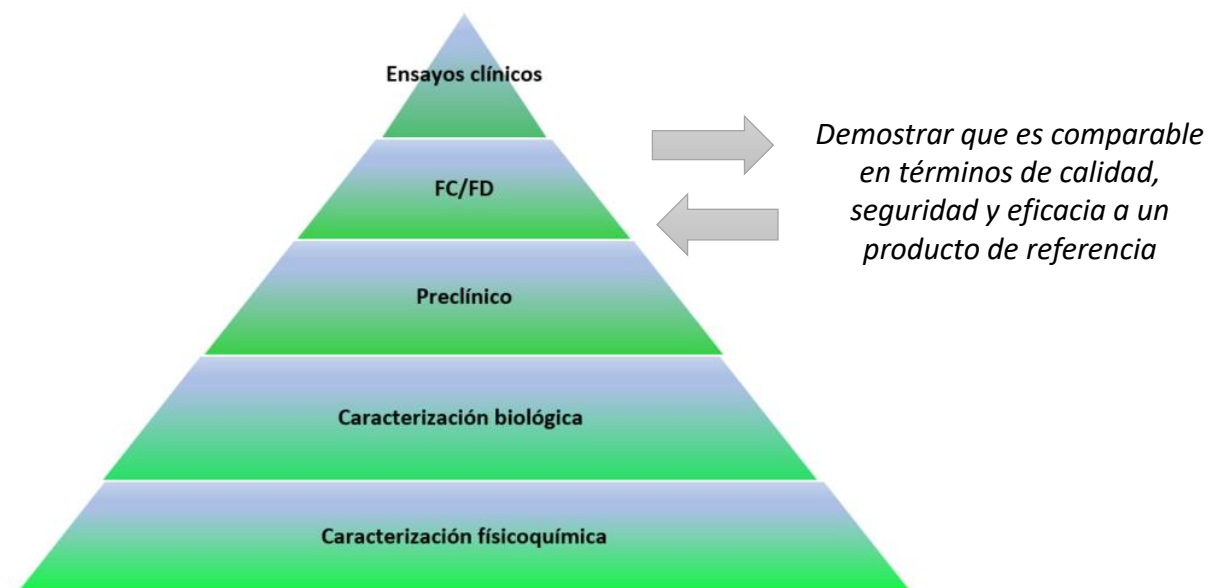
Datos completos de calidad de Calidad, seguridad y eficacia.

Decreto Supremo N° 011- 2023-SA.



Optar por la vía de la similaridad

Decreto Supremo N° 013- 2016-SA.





PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021 - 2024

BIOSIMILARES

**ESTUDIOS PRECLÍNICOS Y CLÍNICOS
PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS**



PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas



BICENTENARIO DEL PERÚ 2021 - 2024

Marco Regulatorio

2009

Ley 29459

2011

D.S. N°016-2011-SA
Art. 107: pueden solicitar el registro por la vía de la similaridad

2016

Aprueban Reglamento que regula la Presentación y Contenido de los Documentos requeridos en la Inscripción y Reinscripción de Productos Biológicos que opten por la vía de la Similaridad

DECRETO SUPREMO N° 013-2016-SA

2017

D.S. N°016-2017-SA
Modificatoria del artículo 104 del D.S. 016-2011

REINSCRIPCIÓN

- 13. Estudios preclínicos, cuando corresponda según normativa;
- 14. Estudios clínicos;
- 15. Plan de Gestión de riesgo;

La Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) propone normas que regulen los detalles particulares respecto de la presentación y contenido de los documentos requeridos, según el tipo de producto biológico.

Para las sucesivas reinscripciones en el registro sanitario de los productos biológicos no será necesario presentar los requisitos de los numerales 13 y 14 del presente artículo, salvo que se hubiesen realizado modificaciones que ameriten nuevos estudios sobre la seguridad o eficacia del producto biológico. Esta disposición también es aplicable para la primera reinscripción en caso el producto haya sido inscrito con los requisitos señalados en el presente artículo.

Marco Regulatorio: artículo 7

7.3

Las **diferencias del PBS con el PBR** respecto a la **concentración, forma farmacéutica, formulación, excipientes o presentación** requieren de **justificación y pueden demandar datos adicionales**. Cualquier diferencia no debe comprometer la seguridad.

7.4

La **cantidad de datos pre-clínicos y clínicos** considerados necesarios dependerá del producto, del grado de caracterización mediante el empleo de métodos analíticos apropiados, de las diferencias observadas o potenciales entre el PBS y el PBR, y de la experiencia clínica con esa clase de productos.

7.6

Los estudios son de tipo comparativo y emplean métodos sensibles para detectar las potenciales diferencias entre el PBS y el PBR.

SALUD

Aprueban Reglamento que regula la Presentación y Contenido de los Documentos requeridos en la Inscripción y Reinscripción de Productos Biológicos que opten por la vía de la Similitud

DECRETO SUPREMO
Nº 013-2016-SA



Ejemplo:

Study	Test system	Main Parameter Measured
Primary Pharmacodynamics		
Inhibition of VEGF-165 induced proliferation	HUVEC	Proliferation (inhibition)
Inhibition of VEGF-121 induced proliferation		
Inhibition of VEGF-189 induced proliferation		
VEGF-121 binding assay	SPR	Binding kinetics
VEGF-165 binding assay		
VEGF-189 binding assay		
VEGF-165 binding assay	ELISA	Steady state binding
VEGFR-2 phosphorylation assay	HUVEC lysates	Tyr1175 phosphorylation
Secondary Pharmacodynamics		
FcγRIa binding assay	SPR	Receptor binding kinetics
FcγRIIa R131 binding assay		
FcγRIIa H131 binding assay		
FcγRIIb binding assay		
FcγRIIIa V158 binding assay		
FcγRIIIa F158 binding assay		
FcγRIIIb binding assay		
FcRn binding assay		
C1q binding assay	ELISA	C1q binding at steady state

Título del informe: 28 días de estudio de toxicidad de dosis repetidas en el mono *Cynomolgus* administrado por vía intravenosa MYL-14020 y Avastin

Título del informe: Estudio de toxicidad comparativa intravenosa Dosis repetida Cuatro semanas del anticuerpo monoclonal humanizado MYL14020 (Biocon Ltd) y Avastin (Genentech) con toxicocinética en ratones albinos suizos

Marco Regulatorio

Para la **justificación de la selección del PBR** e información que permita establecer la comparabilidad desde el punto de vista de calidad, seguridad y eficacia, debe tenerse en cuenta para la elección de un PBR:

7.7

El PBR debe estar registrado y comercializado en el Perú o en PAVS con datos completos de calidad, seguridad y eficacia.

Se debe emplear el mismo PBR en todo el proceso de desarrollo del PBS, es decir, en la comparación de calidad y en los estudios pre-clínicos y clínicos.

La posología y vía de administración del PBS debe ser la misma que la del PBR.

Un PBR no puede ser un producto biológico que haya sido registrado por la vía de la similaridad.

El IFA del PBR y el PBS deben demostrar la similaridad.

Ejemplo:

- No indican a que PAVS se acoge, ni cual es el fabricante.
- A veces El PBR, se encuentra registrado en varios PAVS.
- El producto biológico de referencia es EPREX. Pero, no hace referencia a la concentración ni su forma de presentación.



Marco Regulatorio

7.11

Si en el ejercicio clínico de comparabilidad se detectan diferencias importantes entre el PBS y el PBR, éstas deben ser explicadas y justificadas por el fabricante y pueden requerir datos adicionales.

7.12

La **inmunogenicidad** de un PBS debe investigarse en seres humanos.

7.13

En caso que el PBS y el PBR resulten similares en cuanto a eficacia y seguridad para una indicación clínica particular y se cumple con lo dispuesto en el artículo 4 del presente Reglamento, será suficiente la extrapolación de estos datos a otras indicaciones del PBR (no estudiadas en estudios clínicos independientes del PBS)



SALUD

Aprueban Reglamento que regula la Presentación y Contenido de los Documentos requeridos en la Inscripción y Reinscripción de Productos Biológicos que opten por la vía de la Similaridad

**DECRETO SUPREMO
N° 013-2016-SA**



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021 - 2024

Ejemplo:

- A veces incluyen un estudio de comparabilidad (**varias concentraciones**), deberá incluir algunos datos en el informe (incluir los lotes empleados y estudios de desarrollo y validación), según lo indicado por la FDA. Deberá **evidenciar que el producto biológico similar utilizado para los estudios de comparabilidad presenta la misma formulación, proceso de manufactura, misma caracterización y las mismas características del PBS.**

Marco Regulatorio

Artículo 8: Contenido de los documentos para solicitar la inscripción y reinscripción en el registro sanitario de productos biológicos que opten por la vía de la similaridad:

Proyecto de Ficha Técnica e Inserto, según el contenido descrito en los **Anexos 1 y 2** del presente Reglamento.

8.10



SALUD

Aprueban Reglamento que regula la Presentación y Contenido de los Documentos requeridos en la Inscripción y Reinscripción de Productos Biológicos que opten por la vía de la Similaridad

DECRETO SUPREMO
N° 013-2016-SA

Ejemplo:

ANEXO 1

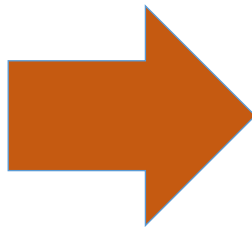
CONTENIDO DE LA FICHA TÉCNICA

ANEXO 2

CONTENIDO DEL INSERTO

- En el contenido de la ficha técnica debe consignarse la frase “**producto biológico similar**”.

Incluyen la ficha técnica e inserto como “referencia”, correspondiente al producto **INHIXA**, producto biológico similar aprobado en la EMA. Lo cual no corresponde al producto biológico de referencia. Se debe demostrar la similitud de su producto con el producto de referencia, el cual indica que es Clexane, considerando el enfoque al cual se ciñe y remitiendo los estudios realizados que sustentan dicho enfoque.



Inhixa contiene el principio activo enoxaparina sódica y es un « medicamento biosimilar ». Esto significa que Inhixa es muy similar a otro medicamento biológico (el «medicamento de referencia») que ya está autorizado en la UE. El medicamento de referencia para Inhixa es Clexane. Para obtener más información sobre medicamentos biosimilares, consulte [aquí](#).





PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021 - 2024

Marco Regulatorio

8.12. Estudios preclínicos

8.13. Estudios clínicos: Farmacocinéticos, Farmacodinámicos, Farmacocinético/Farmacodinámicos confirmatorio, eficacia, seguridad e inmunogenicidad.



SALUD

Aprueban Reglamento que regula la Presentación y Contenido de los Documentos requeridos en la Inscripción y Reinscripción de Productos Biológicos que opten por la vía de la Similaridad

DECRETO SUPREMO
Nº 013-2016-SA



PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas



BICENTENARIO DEL PERÚ 2021 - 2024

MODULO 2: Resumen preclínico

Documento Técnico Común (CTD):

Módulos 2.4 y 2.6

2.4 NONCLINICAL OVERVIEW	
General Aspects	
Content and Structural Format	
2.6 NONCLINICAL WRITTEN AND TABULATED SUMMARIES	
Nonclinical Written Summaries	
Introduction.....	
General Presentation Issues	
2.6.1 Introduction	
2.6.2 Pharmacology Written Summary	
2.6.2.1 Brief Summary	
2.6.2.2 Primary Pharmacodynamics.....	
2.6.2.3 Secondary Pharmacodynamics	
2.6.2.4 Safety Pharmacology.....	
2.6.2.5 Pharmacodynamic Drug Interactions	
2.6.2.6 Discussion and Conclusions	
2.6.2.7 Tables and Figures	
2.6.3 Pharmacology Tabulated Summary (see Appendix B)	
2.6.4 Pharmacokinetics Written Summary	
2.6.4.1 Brief Summary	
2.6.4.2 Methods of Analysis	2.6.4.2
2.6.4.3 Absorption	2.6.4.3
2.6.4.4 Distribution	2.6.4.4
2.6.4.5 Metabolism (interspecies comparison).....	2.6.4.5
2.6.4.6 Excretion.....	2.6.4.6
2.6.4.7 Pharmacokinetic Drug Interactions	2.6.4.7
2.6.4.8 Other Pharmacokinetic Studies	2.6.4.8
2.6.4.9 Discussion and Conclusions.....	2.6.4.9
2.6.4.10 Tables and Figures.....	2.6.4.10
2.6.5 Pharmacokinetics Tabulated Summary (see Appendix B).....	2.6.5
2.6.6 Toxicology Written Summary	2.6.6
2.6.6.1 Brief Summary	2.6.6.1
2.6.6.2 Single-Dose Toxicity.....	2.6.6.2
2.6.6.3 Repeat-Dose Toxicity (including supportive toxicokinetics evaluation)	2.6.6.3
2.6.6.4 Genotoxicity.....	2.6.6.4
2.6.6.5 Carcinogenicity (including supportive toxicokinetics evaluations) ...	2.6.6.5
2.6.6.6 Reproductive and Developmental Toxicity (including range-finding studies and supportive toxicokinetics evaluations).....	2.6.6.6
2.6.6.7 Local Tolerance	2.6.6.7
2.6.6.8 Other Toxicity Studies (if available)	2.6.6.8
2.6.6.9 Discussion and Conclusions.....	2.6.6.9
2.6.6.10 Tables and Figures.....	2.6.6.10
2.6.7 Toxicology Tabulated Summary (see Appendix B)	2.6.7



PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas



BICENTENARIO DEL PERÚ 2021 - 2024

MODULO 4:

Documento Técnico Común (CTD):

4.1 Índice				
4.2 Informes de estudios preclínicos	4.2.1 Farmacología	4.2.1.1 Farmacodinamia primaria	Estudio ...	
		4.2.1.2 Farmacodinamia secundaria	Estudio ...	
		4.2.1.3 Farmacología de seguridad	Estudio ...	
		4.2.1.4 Interacciones farmacodinámicas	Estudio ...	
	4.2.2 Farmacocinética	4.2.2.1 Métodos analíticos e informes de validación	Estudio ...	
		4.2.2.2 Absorción	Estudio ...	
		4.2.2.3 Distribución	Estudio ...	
		4.2.2.4 Metabolismo	Estudio ...	
		4.2.2.5 Excreción	Estudio ...	
		4.2.2.6 Interacciones farmacocinéticas	Estudio ...	
		4.2.2.7 Otros estudios de farmacocinética	Estudio ...	
	4.2.3 Toxicología	4.2.3.1 Toxicidad a una sola dosis	Estudio ...	
		4.2.3.2 Toxicidad a dosis repetida	Estudio ...	
		4.2.3.3 Genotoxicidad	4.2.3.3.1 In vivo	Estudio ...
			4.2.3.3.2 In vitro	Estudio ...
4.2.3.4 Carcinogenicidad		...	Estudio ...	
4.2.3.5 Toxicidad en el desarrollo y reproducción			Estudio ...	
4.2.3.6 Tolerancia local		...	Estudio ...	
4.2.3.7 Otros estudios de toxicidad	...	Estudio ...		
4.3 Referencias bibliográficas				



PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas



BICENTENARIO DEL PERÚ 2021 - 2024

MODULO 2: Resumen Clínico

Documento Técnico Común: Módulo 2.5 y 2.7

- 2.5: CLINICAL OVERVIEW
- Preamble.....
- Table of Contents.....
- Detailed Discussion of Content of the Clinical Overview Sections
- 2.5.1 Product Development Rationale.....
- 2.5.2 Overview of Biopharmaceutics
- 2.5.3 Overview of Clinical Pharmacology
- 2.5.4 Overview of Efficacy.....
- 2.5.5 Overview of Safety
- 2.5.6 Benefits and Risks Conclusions
- 2.5.7 Literature References.....
- 2.7 : CLINICAL SUMMARY.....
- Preamble.....
- Table of Contents.....
- Detailed Guidance on Sections of the Clinical Summary Error! Bookmark not
- 2.7.1 Summary of Biopharmaceutic Studies and Associated Analytical Methods
- 2.7.1.1 Background and Overview.....
- 2.7.1.2 Summary of Results of Individual Studies.....
- 2.7.1.3 Comparison and Analyses of Results Across Studies
- 2.7.1.4 Appendix.....
- 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies.....
- 2.7.2.1 Background and Overview.....
- 2.7.2.2 Summary of Results of Individual Studies.....
- 2.7.2.3 Comparison and Analyses of Results Across Studies
- 2.7.2.4 Special Studies.....
- 2.7.2.5 Appendix.....
- 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy.....

- 2.7.3.1 Background and Overview of Clinical Efficacy
- 2.7.3.2 Summary of Results of Individual Studies.....
- 2.7.3.3 Comparison and Analyses of Results Across Studies
- 2.7.3.3.1 Study Populations
- 2.7.3.3.2 Comparison of Efficacy Results of all Studies
- 2.7.3.3.3 Comparison of Results in Sub-populations
- 2.7.3.4 Analysis of Clinical Information Relevant to Dosing Recommendations.....
- 2.7.3.5 Persistence of Efficacy and/or Tolerance Effects
- 2.7.3.6 Appendix.....
- 2.7.4 Summary of Clinical Safety.....
- 2.7.4.1 Exposure to the Drug.....
- 2.7.4.1.1 Overall Safety Evaluation Plan and Narratives of Safety Studies ...
- 2.7.4.1.2 Overall Extent of Exposure.....
- 2.7.4.1.3 Demographic and Other Characteristics of Study Population
- 2.7.4.2 Adverse Events.....
- 2.7.4.2.1 Analysis of Adverse Events.....
- 2.7.4.2.2 Narratives.....
- 2.7.4.3 Clinical Laboratory Evaluations
- 2.7.4.4 Vital Signs, Physical Findings, and Other Observations Related to
- 2.7.4.5 Safety in Special Groups and Situations
- 2.7.4.5.1 Intrinsic Factors
- 2.7.4.5.2 Extrinsic Factors
- 2.7.4.5.3 Drug Interactions
- 2.7.4.5.4 Use in Pregnancy and Lactation
- 2.7.4.5.5 Overdose
- 2.7.4.5.6 Drug Abuse
- 2.7.4.5.7 Withdrawal and Rebound
- 2.7.4.5.8 Effects on Ability to Drive or Operate Machinery or Impairment of Mental Ability
- 2.7.4.6 Post-marketing Data.....
- 2.7.4.7 Appendix.....
- 2.7.5 Literature References.....
- 2.7.6 Synopses of Individual Studies





PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021 - 2024

COMUNICADO N° 008-2022-DIGEMID

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – DIGEMID, a través de la Dirección de Productos Farmacéuticos, comunica a los administrados que, para los trámites de inscripción, reinscripción y cambios de importancia mayor en el Registro Sanitario, los documentos que pueden presentarse en idioma inglés, son los contenidos en:

- Para Productos Biológicos: Cuando la información sea presentada en formato del Documento Técnico Común (Common Technical Document - CTD) aplica al Módulo 3 (calidad), Módulo 4 (estudios preclínicos) y Módulo 5 (estudios clínicos).
- Para Especialidades Farmacéuticas y otros Productos Farmacéuticos: Información que sustenta seguridad y eficacia.

La demás documentación a presentar debe estar acompañada de su respectiva traducción simple al idioma español incluyendo el módulo 2 del CTD para los productos biológicos.

Esta disposición se emite en aplicación a lo señalado en la Primera Disposición Complementaria Modificatoria del Decreto Supremo N° 009-2022-SA, mediante la cual se modifica el artículo 28 del Decreto Supremo N° 016-2011-SA.

Módulo 2 correspondiente a los resúmenes preclínico (2.4 y 2.6) y clínico (2.5 y 2.7) debe ser remitida con la traducción al español.



PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas



BICENTENARIO DEL PERÚ 2021 - 2024

MODULO 5:

Documento Técnico Común (CTD):

5.1 Índice		
5.2 Listado tabulado de todos los estudios clínicos		
5.3 Informes de estudios clínicos	5.3.1 Informe de los Estudios de Biodisponibilidad (BD)	5.3.1.1 EC de BD
		5.3.1.2 EC s de BD y bioequivalencia
		5.3.1.3 EC correlación in vitro e in vivo
		5.3.1.4 Métodos bioanalíticos y analíticos
	5.3.2 Informes de los estudios pertinentes de Farmacocinética, usando biomateriales humanos	5.3.2.1 EC de fijación con proteínas del plasma
		5.3.2.2 EC sobre metabolismo hepático e interacción
		5.3.2.3 EC mediante otros biomateriales humanos
	5.3.3 Informes de los estudios de farmacocinética (FC) en humanos	5.3.3.1 EC de FC en sujetos sanos y tolerabilidad inicial
		5.3.3.2 EC de FC en pacientes y tolerabilidad inicial
		5.3.3.3 EC de FC factor intrínseco
		5.3.3.4 EC de FC factor extrínseco
		5.3.3.5 EC de FC poblacional
	5.3.4 Informes de los estudios de farmacodinamia (FD) en humanos	5.3.4.1 EC de FC y FC/FD en sujetos sanos
		5.3.4.2 EC de FC y FC/FD en pacientes
	5.3.5 Informes de los estudios de eficacia y seguridad	5.3.5.1 EC controlados, para la indicación propuesta
		5.3.5.2 EC no controlados
		5.3.5.3 Informe del análisis de los datos
5.3.5.4 Otros EC		
5.3.6 Informes de la Experiencia Post-marketing		
5.3.7 Listado de los Formularios de los reportes de caso y los pacientes individuales		
5.4 Referencias bibliográficas		

Solicit



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021 - 2024

ESTUDIOS PRECLÍNICOS

**ANNEX TO GUIDELINE ON SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS
CONTAINING BIOTECHNOLOGY-DERIVED PROTEINS AS ACTIVE SUBSTANCE:
NON-CLINICAL AND CLINICAL ISSUES**

**GUIDANCE ON SIMILAR MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING RECOMBINANT
GRANULOCYTE-COLONY STIMULATING FACTOR**

Estudios farmacodinámicos

Estudios in vitro:

La comparabilidad del medicamento de prueba y de referencia **debe demostrarse en bioensayos basados en células in vitro apropiados o ensayos de unión a receptores.**

• Estudios in vivo:

Deben utilizarse modelos de roedores in vivo, neutropénicos y no neutropénicos, para comparar los efectos farmacodinámicos de la prueba y del medicamento de referencia.

Estudios toxicológicos

- Proporcionar datos de al menos un estudio de toxicidad de dosis repetidas en una especie relevante. La duración del estudio debe ser de al menos 28 días.
- Si es posible, se pueden realizar pruebas de tolerancia local como parte del estudio de toxicidad de dosis repetidas descrito.
- Los estudios de farmacología de seguridad, toxicología de la reproducción, mutagenicidad y carcinogenicidad no están requisitos habituales para los ensayos no clínicos de medicamentos biológicos similares que contengan G-CSF recombinante como principio activo.



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021 - 2024

ESTUDIOS PRECLÍNICOS

Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins

Estudios in vitro: (farmacológicos y toxicológicos)

Deben proporcionarse datos de bioensayos comparativos, incluidos los estudios de unión a receptores y ensayos funcionales (por ejemplo, ensayos de proliferación celular en líneas celulares humanas). En la medida de lo posible, los métodos deben normalizarse y validarse de acuerdo con las directrices pertinentes.

Estudios in vivo:

Por lo general, no se recomiendan los estudios comparativos in vivo en animales.

La EMA, señala que los datos de varios estudios comparativos normalmente deben proporcionarse para evaluar cualquier diferencia potencial de la actividad biológica entre el biosimilar y el medicamento de referencia.



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021 - 2024

Ejemplo:

Refiere: Estudio farmacodinámico in vivo de rHu Eritropoyetina, para evaluar la farmacología in vivo

- No hace referencia al producto evaluado, solo es un pequeño resumen, no incluye el informe completo, debiendo ser incluido.
- Se deberán adjuntar estudios que demuestren la comparabilidad preclínica entre su producto y el producto biológico de referencia, así como la evaluación de inmunogenicidad, si corresponde.

ESTUDIOS PRECLÍNICOS

Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues

Se aplica un enfoque paso a paso para evaluar la similitud entre el mAb biosimilar y el de referencia.

Se deben realizar estudios in vitro y luego tomar una decisión sobre el alcance del trabajo in vivo, si es que se requiere alguno.

El enfoque adoptado deberá justificarse plenamente en la descripción general no clínica

Para evaluar diferencia en la actividad biológica entre el biosimilar y el medicamento de referencia, se deben proporcionar datos de una serie de **estudios comparativos in vitro**.

Los estudios no clínicos in vitro deben realizarse con un **número adecuado de lotes de producto representativos** del que se pretende utilizar en el ensayo clínico. Estos estudios relevantes sobre:

- Unión a antígeno(s) diana
- Unión a isoformas representativas de los tres receptores Fc gamma relevantes (FcγRI, FcγRII y FcγRIII), FcRn y complemento (C1q)
- Funciones asociadas a Fab (por ejemplo, neutralización de un ligando soluble, activación o bloqueo del receptor)
- Funciones asociadas a Fc (p. ej., citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos, ADCC; citotoxicidad dependiente del complemento, CDC; activación del complemento)



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021 - 2024

ESTUDIOS CLÍNICOS

Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues

- Estudios **clínicos comparativos** entre el medicamento biosimilar y el de referencia.
- Si es factible, se recomienda realizar un estudio de dosis única en voluntarios sanos, lo que podría proporcionar información importante sobre la biosimilitud.
- En estudios de farmacocinética: observar los IC debe tenerse en cuenta en la interpretación de la similitud (**justificar las diferencias estadísticamente significativas si se encuentra fuera de un IC del 90%**).
- **En un estudio de dosis única, el parámetro principal debe ser el AUC(0-inf)**. También se deben estimar la C_{max}, el t_{max}, el volumen de distribución y la vida media. En un estudio de dosis múltiples, los parámetros primarios deben ser el AUC
- Los márgenes de comparabilidad deben indicarse (Cualquier ampliación del margen de equivalencia convencional más allá del **80-125%** para los parámetros primarios requiere una justificación).



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021 - 2024

ESTUDIOS DE EFICACIA CLÍNICA ESTUDIOS DE SEGURIDAD CLÍNICA

- Estudios Fase I, II y III
- Se debe demostrar una eficacia clínica similar entre el producto similar y el de referencia en **grupos paralelos, aleatorizados y con el poder estadístico adecuado, doble ciego, normalmente ensayos de equivalencia.**
- Ensayo(s) clínico(s) comparativo(s), preferiblemente doble ciego, normalmente ensayos de equivalencia.

- Evidencian los eventos adversos leves, moderados y graves del PBS con el PBR y su sustento.
- La comparación con el PBR debe incluir el tipo, la frecuencia y la gravedad de los eventos/reacciones adversas.
- Los datos de seguridad deberían ser preferiblemente comparativos.

La evaluación comparativa y la discusión de la **inmunogenicidad son importantes**, debido a las consecuencias como pérdida de eficacia y también probable resistencia contra un tratamiento adicional con el mAb de referencia.



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021 - 2024

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS

8.14. **Plan de Gestión de Riesgo**, según lo establecido en la normatividad correspondiente.

N.T.S. N° 156-2019/MINSA: NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LA ELABORACIÓN DEL PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

Estructura del Plan de Gestión de Riesgo de los Productos Farmacéuticos

1. PORTADA

2. PARTE I: Generalidades del producto farmacéutico

3. PARTE II: Especificaciones de seguridad

Epidemiología no es obligatorio

4. PARTE III: Plan de farmacovigilancia

5. PARTE IV: Plan de estudios de eficacia post-autorización

6. PARTE V: Medidas de minimización de riesgos

7. PARTE VI: Resumen del Plan de Gestión de Riesgo de los Productos Farmacéuticos

8. PARTE VII: Referencias Bibliográficas

9. PARTE VIII: Anexos



PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas



BICENTENARIO DEL PERÚ 2021 - 2024

INFORMACIÓN CLÍNICA: FUENTES DE INFORMACIÓN INTERNACIONALES



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION



Organización
Mundial de la Salud

- *annex-guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active-substance-non-clinical-and-clinical-issues-guidance-similar-medicinal-products-containing_en
- *EMA guideline-choice-non-inferiority-margin_en
- *EMA guideline-non-clinical-clinical-devel-similar-biological-medicinal-products-containing_erythropoietins
- *EMA guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-monoclonal-antibodies-non-clinical_en
- *EMA guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en
- *EMA guideline-similar-biological-prod-containing-biotechnology-derived-proteins-biotech-derived proteins active subs non-clinical and clinical issues
- *FDA-Guidance for demonst. Biosimilaridad
- *guideline-non-clinical-and-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing-recombinant-human-follicle-stimulating-hormone-r-hfsh_en
- *guideline-similar-biological-med-prdts-containing-biotechnology-derived-proteins-active_QUALITY
- *guideline-similar-biological-med-prdts-containing-biotechnology-derived-proteins-active_QUALITY
- *Q Y A - BIOSIMILARS -FDA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021 - 2024



CONSULTAS