

DECRETO EJECUTIVO N°
LA PRESIDENTA DE LA REPÚBLICA
Y LA MINISTRA DE SALUD

Con fundamento en los artículos 11, 140 inciso 3), 8), 18) y 20);146, de la Constitución Política del 7 de noviembre de 1949; los artículos 11, 25, 27, 28, párrafo 2, inciso b de la Ley General de la Administración Pública, Ley N° 6227 del 2 de mayo de 1978; la Ley General de Salud, Ley N° 5395 de 30 de octubre de 1973; la Ley del Sistema Nacional para la Calidad, Ley N° 8279 del 2 de mayo del 2002; y, la Ley de Aprobación del Acta Final en que se incorporan los resultados de la Ronda de Uruguay de Negociaciones Comerciales Multilaterales, Ley N° 7475 del 20 de diciembre de 1994., Y

CONSIDERANDO:

- 1° Que es función del Estado velar por la protección de la salud de la población y garantizar el bienestar de los ciudadanos.
- 2° Que la obligación de este Ministerio es proteger la salud pública y en este caso específico en materia de medicamentos biológicos, para garantizar a la población la calidad de tales productos se hace necesario establecer requisitos específicos para el registro de este tipo particular de medicamentos.

3° Que mediante Decreto Ejecutivo No. 28466-S del 08 de febrero del 2000, publicado en La Gaceta No. 42 del 29 de febrero del 2000, el Poder Ejecutivo publicó el “Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos.

4°—Que revisado dicho reglamento por las autoridades sanitarias de la Dirección de Regulación, se determinó que el mismo no contempla los requisitos correspondientes para el registro de medicamentos de origen biológico, por lo que se hace necesario emitir la respectiva regulación.

Por tanto;

DECRETAN:

La Publicación del Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010 Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos

Artículo 1°.- Aprobar el siguiente Reglamento Técnico:

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

1. OBJETO Y AMBITO 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 a los productos de este tipo producidos dentro del territorio nacional y a los importados.

2. REFERENCIAS

Este reglamento se complementa con:

- 2.1.** Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos. Decreto Ejecutivo N° 28466-S publicado en el Diario Oficial La Gaceta No. 42 del 29 de febrero del 2002 y sus modificaciones y adiciones.
- 2.2.** Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.02:04 Productos Farmacéuticos. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano. Anexo de la Resolución No. 142-2005 (COMIECO-XXXII). Decreto Ejecutivo No. 33416-COMEX-SALUD-MEIC del 10 de agosto de 2006 publicado en el Diario Oficial La Gaceta No. 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 No. 142-2005 (COMIECO-XL). Decreto Ejecutivo No. 33725-COMEX-SALUD-MEIC publicado en el Diario Oficial La Gaceta No. 80 del 26 de abril de 2007.
- 2.4.** Reglamento para los Estudios de Estabilidad de Medicamentos Requeridos para su Registro Sanitario ante el Ministerio de Salud. Decreto Ejecutivo N° 33850-S publicado en el Diario Oficial La Gaceta No. 133 del 11 de julio del 2007 y sus modificaciones y adiciones.
- 2.5.** Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.47:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Verificación de la Calidad. Resolución No. 214-2007 (COMIECO-XLVII). Decreto Ejecutivo No.34480-COMEX-SALUD-MEIC publicado en el Diario Oficial La Gaceta No. 85 del 05 de mayo de 2008

3. ABREVIATURAS

- 3.1 ADN:** Ácido desoxirribonucleico.

- 3.2 ELISA:** Ensayo por inmunoabsorción 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 (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 RIA:** Radioinmunoensayo (RIA por las siglas en inglés de "*Radioimmunoassay*")
- 3.7 UI:** Unidad Internacional
- 3.8 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 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.

4.2 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.

- 4.3 adyuvante:** Componente inerte de un medicamento biológico que estimula el efecto de los restantes componentes.
- 4.4 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.
- 4.5 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).
- 4.6 aminoácidos:** Ácidos carboxílicos, alifáticos y aromáticos con un grupo amino sustituido presentes en forma libre o combinados entre sí como constituyentes de las proteínas.
- 4.7 anticuerpo:** Proteína perteneciente a la fracción de las gammaglobulinas: inmunoglobulina (Ig) formada o secretada por los linfocitos B y las células plasmáticas en respuesta a un estímulo antigénico, que según la teoría de selección clonal es muy específica contra éstos.
- 4.8 antígeno:** Denominación para cualquier sustancia (xenógena, alógena, isógena o autóloga) con grupos químicamente característicos que el organismo considera extraña y que posee la capacidad de desencadenar una respuesta inmunitaria. Es también la denominación de sustancias con capacidad de desencadenar una reacción inmunitaria (reacción antígeno – anticuerpo) pero sin capacidad inmunógena.
- 4.9 antígeno HBs:** Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.
- 4.10 antitoxina:** Preparación de inmunoglobulinas o fragmentos de inmunoglobulinas fraccionada del plasma de personas o animales inmunizados con toxinas
- 4.11 antiveneno:** Preparación de inmunoglobulinas o fragmentos de inmunoglobulinas fraccionada del plasma de animales inmunizados con venenos de serpientes y otros animales ponzoñosos.
- 4.12 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.

4.13 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.

4.14 caracterización: Técnicas analíticas utilizadas para la determinación de las propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, las propiedades inmunoquímicas, la pureza e impurezas de los productos biológicos.

4.15 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.

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

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

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

4.19 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 biosimilar tiene un perfil similar en términos de calidad, eficacia, seguridad e inmunogenicidad que el medicamento biológico de referencia.

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

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

4.22 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.

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

4.24 estudio de inmunogenicidad: Estudio de calidad, no – clínico o clínico para determinar la reacción inmune que puede desarrollar un producto.

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

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

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

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

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

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

4.31 guía internacional: Documento o directriz elaborada por instituciones internacionales.

4.32 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.

4.33 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.

4.34 inactivación viral: Inhibición de la actividad biológica de los virus, básicamente a fin de obtener vacunas, por medios físicos (rayos UV, ultrasonidos, radiaciones ionizantes), físico-químicos (calor húmedo, pH extremos, tanto altos como bajos, y desecación) o químicos (formol, oxidantes, enzimas proteolíticas).

4.35 inmunogenicidad: 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.

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

4.37 institución internacional: Institución abierta a las instituciones competentes de por lo menos todos los miembros de la Organización Mundial de Comercio (de conformidad con el Anexo 1 del Acuerdo de Obstáculos Técnicos al Comercio).

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

4.39 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), tecnología de hibridoma o líneas celulares transformadas.

4.40 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.

4.41 medicamento biológico de referencia: Producto innovador que fue registrado en Costa Rica con toda la información de calidad, eficacia y seguridad.

4.42 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.

4.43 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.

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

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

- 4.46 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.
- 4.47 plasma:** Porción líquida que queda tras la separación de los elementos celulares de la sangre total anticoagulada, mediante centrifugación, sedimentación o plasmaféresis.
- 4.48 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.
- 4.49 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).
- 4.50 principio activo (para medicamentos biológicos):** Sustancia o mezcla de sustancias de origen biológico responsables de un efecto farmacológico específico.
- 4.51 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.
- 4.52 prueba RIA:** Método radioinmunológico para la determinación cuantitativa de cantidades de sustancias a escala de nanogramos.
- 4.53 reactogenicidad:** Reacciones adversas locales o sistémicas que se considera que se han producido en relación causal a la aplicación de una vacuna.
- 4.54 seroconversión:** Aumentos predefinidos en las concentraciones de anticuerpos específicos, ya sea porque se correlacionen con la transición de seronegativo a seropositivo, o con un aumento clínicamente significativo de niveles preexistentes de anticuerpos. Este parámetro proporciona información sobre la inmunogenicidad de vacunas.

4.55 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.

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

4.57 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.

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

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.

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 No. 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; excepto lo mencionado en el numeral 27.2.14. 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 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 de la Autoridad Reguladora. 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 un proceso de fabricación distinto, una materia prima de naturaleza diferente o 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 el numeral 5.4.a.i.

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 productos farmacéuticos 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 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 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 elucidación de la estructura química y las impurezas relacionadas con el producto y el proceso y contaminantes.
- iv) Descripción de los controles del principio activo, incluyendo especificaciones, métodos analíticos 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 de 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 5.11. y para ello se seguirán las guías internacionales 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 la autoridad competente compruebe que son de aceptación internacional y sean oficializadas mediante Resolución

Administrativa que se deberá publicar en el Diario Oficial La Gaceta y colocadas en la página Web del Ministerio.

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 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.

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 del numeral 5.4. 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 del numeral 5.4:

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 del numeral 5.4. 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 y consularizada. 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. Cualquier requisito de monitoreo específico de seguridad impuesto al producto de referencia deberá considerarse en el plan de manejo de riesgo del producto biosimilar.

6. RENOVACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO

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 No. 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, adjuntando además y en caso de que no se hayan presentado en trámites de registros previos, los requisitos establecidos en este reglamento.

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.

7. 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:

7.1. 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.

7.2. Carta de compromiso, proveniente del fabricante o del titular del producto, 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.

7.3. Certificado original firmado por el responsable del laboratorio fabricante en que conste que el producto está libre de virus VIH-SIDA, citomegalovirus, parvovirus B19 y virus de la hepatitis B y C, sólo en caso de derivados sanguíneos de origen humano o de medicamentos que los contengan.

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.

8. CONTROL DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.

8.1. 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 durante el primer año de comercialización, sin desmerecer los controles que eventualmente ordene la Dirección de Regulación de la Salud.

8.2. En el caso de demostrarse el incumplimiento o la falsedad de lo declarado en el registro ante el Ministerio, 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 y de la legislación relacionada en con la materia.

La autoridad 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.

9. BIBLIOGRAFIA

- 9.1.** 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.
- 9.2.** 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.
- 9.3.** World Health Organization. Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). [en línea] http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/BS2110Dft_guidelines_Final_HK_IK_29July_09.pdf.

- 9.4. CPMP/437/04 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Similar Biological Medicinal Products. London. October 2005.
- 9.5. 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.
- 9.6. 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.
- 9.7. 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.
- 9.8. Organización Mundial de la Salud. Serie de Informes Técnicos 771, 1988 Normas para los interferones humanos producidos mediante técnicas del ADN recombinante.
- 9.9. World Health Organization. Technical Report Series 822. 1992 Annex 2: Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products.
- 9.10. Roitt, I. and Delves, P. Roitt's essential immunology. 10th edition. Blackwell science 2001. p 111-115.
- 9.11. World Health Organization. 2010. WHO Guidelines for the Production, Control and Regulation of Snake Antivenom Immunoglobulins.

10. CORRESPONDENCIA

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

Artículo 2. — 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.

Transitorio I: Para medicamentos biosimilares registrados o en trámite de registro previo a la entrada en vigencia del presente Reglamento, contarán con un plazo de 6 meses para la presentación de los estudios de biosimilitud una vez publicado este Decreto.

Transitorio II: Para medicamentos biosimilares cuya renovación proceda después de la entrada en vigencia del presente Decreto, deberá cumplir con lo establecido en el numeral 5.12.

Artículo 3. — 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 días del mes de del dos mil once.

LAURA CHINCHILLA MIRANDA

MARIA LUISA AVILA AGÜERO
MINISTRA DE SALUD