



MINISTERIO DE
SALUD PÚBLICA

“Año del Fomento de la Vivienda”

000018

03 AGO 2016

RESOLUCIÓN NO. _____

QUE PONE EN VIGENCIA EL REGLAMENTO TÉCNICO PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS INNOVADORES Y NO INNOVADORES PARA USO HUMANO EN LA REPÚBLICA DOMINICANA.

CONSIDERANDO: Que la Rectoría del Sistema Nacional de Salud está a cargo del Ministerio de Salud y sus expresiones territoriales, locales y técnicas. Esta rectoría será entendida como la capacidad política de este Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MISPAS), de máxima autoridad nacional en aspectos de salud, para regular la producción social de la salud, dirigir y conducir políticas y acciones sanitarias; concertar intereses; movilizar recursos de toda índole; vigilar la salud y coordinar acciones con las diferentes instituciones públicas y privadas, así como otros actores sociales comprometidos con la producción de la salud, para el cumplimiento de las políticas nacionales de salud.

CONSIDERANDO: Que los Ministros de Estado podrán dictar disposiciones y reglamentaciones sobre los servicios a su cargo, de carácter interno; siempre que no colidan con la Constitución, las leyes, los reglamentos o las instrucciones del Poder Ejecutivo.

CONSIDERANDO: Que la regulación es un proceso permanente de formulación y actualización de normas, así como de su aplicación por la vía del control y la evaluación de la estructura, de los procesos y de los resultados, en áreas de importancia estratégica, como políticas, planes, programas, servicios, calidad de la atención, economía, financiamiento e inversiones en salud, así como desarrollo de la investigación científica y de los recursos humanos y tecnológicos.

CONSIDERANDO: Que una de las funciones del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, (MISPAS) como ente rector del sector salud, establecidas por la Ley General de Salud, No. 42-01 de fecha 08-03-2001; es la de formular todas las medidas, normas y procedimientos que conforme a las leyes, reglamentos y demás disposiciones competen al ejercicio de sus funciones y tiendan a la protección de la salud de los habitantes.

CONSIDERANDO: Que el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MISPAS) como ente Rector del Sistema Nacional de Salud tiene la función de establecer lineamientos y acciones orientados a garantizar la calidad, seguridad, eficacia, pureza y estabilidad de medicamentos a través de los procedimientos de registro de control y los mismos.

CONSIDERANDO: Que la regulación de los procesos vinculados con medicamentos se extiende a la manipulación de agentes biológicos, organismos vivos y sus derivados a través de medios tecnológicos para la creación o modificación de productos o procesos en usos específicos, conocidos como medicamentos biotecnológicos, pudiendo ser estos innovadores o no innovadores.

VISTA: La Constitución de la República Dominicana, proclamada en fecha 13 de junio del 2015.

VISTA: La Ley Orgánica de Administración Pública No. 247-12, del 14 de agosto de 2012.

VISTA: La Ley General de Salud No. 42-01, del 8 de marzo de 2001.

VISTA: La Ley No. 22-06 que modifica algunos artículos de la Ley General de Salud No. 42-01, del 15 de febrero del 2006.

VISTA: La Ley que crea el Sistema Dominicano de la Calidad No. 166-12, del 12 de julio de 2012.

VISTO: El Decreto que establece el Reglamento de Medicamentos No. 246-06, del 09 de junio del 2006.

En virtud de las atribuciones que me confiere la Ley General de Salud No. 42-01, dicto la siguiente.

RESOLUCIÓN


PRIMERO: Se dispone poner en vigencia el Reglamento Técnico para el Registro Sanitario de Medicamentos Biotecnológicos Innovadores y No Innovadores para Uso Humano en la República Dominicana, que deberá ser aplicado por todas las instancias del Sistema Nacional de Salud.

SEGUNDO: Se instruye y se designa a la Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios (DIGEMAPS), como la instancia encargada de difundir y dar seguimiento a la aplicación de la presente resolución.

TERCERO: La presente resolución deroga y sustituye cualquier otra disposición que sea contraria a los contenidos de la presente.

CUARTO: Se designa a la Oficina de Acceso a la Información a publicar en el Portal Web Institucional de este Ministerio de Salud, el contenido de la presente resolución.

DADA, FIRMADA Y SELLADA, en Santo Domingo de Guzmán, Distrito Nacional, Capital de la República Dominicana, a los TRES (03) días del mes de AGOSTO del año dos mil dieciséis (2016).


DRA. ALTAGRACIA GUZMÁN MARCELINO
Ministra de Salud Pública y Asistencia Social.

REGLAMENTO TÉCNICO PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS INNOVADORES Y NO INNOVADORES PARA USO HUMANO EN LA REPÚBLICA DOMINICANA

1. OBJETO

El presente Reglamento Técnico tiene como objeto el registro y la autorización de comercialización de los medicamentos biotecnológicos innovadores y no innovadores.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general:

Establecer los lineamientos que regulan el registro de medicamentos biotecnológicos, innovadores y no innovadores, a fin de garantizar su calidad, seguridad, eficacia, pureza, estabilidad, a través de procedimientos de registro y control.

2.2 Objetivos específicos:

2.2.1 Establecer los requisitos específicos para el registro sanitario de los medicamentos biotecnológicos innovadores y no innovadores.

2.2.2 Establecer los criterios de elección de un medicamento biotecnológico de referencia.

2.2.3 Establecer los criterios para la demostración y justificación de extrapolación de indicaciones para medicamentos biotecnológicos no innovadores.

2.2.4 Establecer los criterios de evaluación de los medicamentos biotecnológicos que sufran modificaciones en el proceso o sitio de fabricación.

3. AMBITO DE APLICACIÓN

El presente Reglamento Técnico aplica a todos los medicamentos biotecnológicos a ser comercializados en el territorio nacional independientemente de su procedencia. La aplicación de este Reglamento Técnico corresponde al Ministerio de Salud Pública, a través de la Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios (DIGEMAPS), sin perjuicio de las atribuciones que conforme a la legislación vigente son competencia de otras instancias.

4. MARCO LEGAL

4.1 Constitución de la República Dominicana. Gaceta Oficial no. 10805, del 13 de junio de 2015.

4.2 Ley General de Salud No.42-01 del 8 de marzo de 2001.

4.3 Ley No. 22-06 que modifica algunos artículos de la Ley General de Salud No. 42-01, del 6 de febrero del 2006.

4.4 Ley que crea el Sistema de Seguridad Social Dominicano No. 87-01 del 9 de mayo de 2001.

4.5 Ley Orgánica de la Administración Pública No. 247-12, del 14 de agosto de 2012.

4.6 Decreto que establece el Reglamento sobre Medicamentos No. 246-06, del 09 de junio de 2006.

4.7 Decreto No. 625-06 que modifica algunos artículos del Decreto No. 246-06 del 22 de diciembre del año 2006.

4.8 Decreto que crea la Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios, del 06 de abril de 2015.

4.9 Resolución que incorpora todas las disposiciones anteriores en materia de bioética y establece la estructura, organización y funciones del Consejo Nacional de Bioética en Salud (CONABIOS) como órgano desconcentrado del MSP, No.12 del 10 de octubre del 2008

5. DEFINICIONES Y SIGLAS

Para los fines del presente Reglamento Técnico, los términos enumerados a continuación se refieren a lo siguiente:

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

5.2 **Autoridades regulatorias estrictas definidas por la OMS:** Agencia Europea de Medicina (European Medicines Agency, EMA), Oficina de Seguridad Farmacéutica y de Alimentos de Japón (Pharmaceutical and Food Safety Bureau, PFBS), Administración de

Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de América (Food and Drugs Administration, FDA), Swiss Medic (Suiza) Health Canada (Canadá), Therapeutic Goods Administration (TGA) de Australia, y las respectivas autoridades regulatorias de Islandia, Noruega y Liechtenstein.

5.3 **Biotecnología:** es toda aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos y organismos vivos o sus derivados para la creación o modificación de productos o procesos en usos específicos.

5.4 **Caracterización:** es la determinación de las propiedades físico-químicas, la actividad biológica, las propiedades inmuno-químicas, la pureza e impureza, entre otros, de un producto biológico o biotecnológico, mediante la utilización de técnicas analíticas pertinentes.

5.5 **DIGEMAPS:** Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios.

5.6 **Ejercicio de comparabilidad:** es la comparación en igualdad de condiciones entre un medicamento biotecnológico no innovador y un medicamento biotecnológico innovador previamente autorizado, con el objetivo de establecer su similitud en cuanto a calidad, seguridad y eficacia e inmunogenicidad. Los productos deben compararse en el mismo estudio y utilizando los mismos procedimientos.

5.7 **EMA:** Agencia Europea de Medicamentos

5.8 **FDA:** Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América.

5.9 **Glicosilación:** es el proceso químico o bioquímico en el que se adiciona una o más moléculas de carbohidratos a otra molécula.

5.10 **Heterogeneidad:** es la mezcla de modificaciones post-traduccionales (p.ej. glicofomas). Estas formas pueden ser activas o no, y su presencia puede o no afectar de forma negativa la seguridad y eficacia del producto. El productor deberá definir el patrón de heterogeneidad del producto deseado y deberá demostrar la consistencia con el utilizado en los lotes usados en las pruebas clínicas y preclínicas. La heterogeneidad puede producirse durante la manufactura y/o en el almacenaje del principio activo o el producto final. Tal heterogeneidad define la calidad de estos productos, así, el grado y perfil de dicha heterogeneidad deberá ser caracterizado para asegurar la consistencia de los diferentes lotes.

5.11 **ICH:** Conferencia Internacional de Armonización.

5.12 **Intercambiabilidad:** es cuando dos productos pueden ser intercambiados uno por el otro sin un riesgo significativo de un resultado adverso para la salud.

5.13 **Inmunogenicidad:** es la capacidad que tiene una sustancia o medicamento de producir una respuesta inmune en el organismo, lo cual puede neutralizar la actividad biológica de la sustancia o medicamento, afectar la respuesta clínica esperada o llegar a producir una reacción adversa desde leve hasta potencialmente fatal en el consumidor de la sustancia o medicamento.

5.14 **Impurezas:** es cualquier componente presente en el principio activo o el medicamento que no sea el producto deseado, una sustancia relacionada con el producto o el excipiente incluidos los componentes amortiguadores. Puede estar relacionada con el proceso de producción o con el producto.

5.15 **Medicamento biotecnológico:** es el producto farmacéutico cuyo principio activo es fabricado a partir de un organismo vivo cuya estructura genética ha sido modificada a través de la tecnología, mediante técnicas como ADN recombinante, métodos basados en anticuerpos, etc. Estos medicamentos pueden ser proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, vectores para el transporte de material genético, vacunas, etc.

5.16 **Medicamento biotecnológico innovador:** es aquel que ha sido autorizado por la autoridad sanitaria sobre la base de un expediente completo de registro; es decir, la indicación o las indicaciones de uso fueron autorizadas sobre la base de datos completos de calidad, eficacia y seguridad de acuerdo a los estándares de las guías Internacionales publicadas y vigentes de la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América (FDA), Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Conferencia Internacional de Armonización (ICH), y/u Organización Mundial de la Salud (OMS). Es el utilizado como medicamento biotecnológico de referencia en los estudios de comparabilidad.

5.17 **Medicamento biotecnológico no innovador:** es un medicamento biotecnológico similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un medicamento biotecnológico innovador autorizado previamente. Estos productos son conocidos en otras jurisdicciones como productos “biosimilares”, “biológicos de entrada subsiguiente-subsequent entry biologics, SEBs-”, “biológicos de seguimiento –follow-on biologics-” o “productos bioterapéuticos similares –similar biotherapeutic products,SBPs-“.

5.18 **Modificaciones postraduccionales:** son las modificaciones a las que es sometida una proteína en el interior de la célula luego de que esta ha sido sintetizada en el ribosoma; estas modificaciones pueden ser glicosilaciones, fosforilaciones, acilaciones o formación de

puentes disulfuro, entre otras. Estas modificaciones son llevadas a cabo en el propio retículo endoplásmico y/o en el aparato de Golgi y son muy dependientes de la línea celular en cuestión y sensibles a las condiciones intra- y extracelulares existentes.

5.19 **OMS:** Organización Mundial de la Salud

5.20 **Principio activo:** es la sustancia o mezcla de sustancias que produce el efecto terapéutico.

5.21 **Sustitución automática:** es la práctica por la cual un producto que no sea el especificado en la receta se dispensa al paciente, sin el consentimiento fundamentado del médico tratante.

5.22 **Trazabilidad:** es la posibilidad de encontrar y seguir el rastro, a través de todas las etapas de producción, transformación y distribución, de un medicamento (para uso humano) o una sustancia distinta a ser incorporada en medicamentos o con probabilidad de serlo.

6. DISPOSICIONES GENERALES

6.1 Sobre el registro

a) Los medicamentos biotecnológicos innovadores deberán presentar un dossier de registro completo. Los productos biotecnológicos no innovadores pueden elegir entre la misma vía de desarrollo que un producto innovador, o presentar un dossier de registro que refleje su desarrollo a través de un ejercicio de comparabilidad, según las normas internacionales publicadas vigentes de la FDA, la EMA, la ICH, y/o la Organización Mundial de la Salud (OMS).

6.2. De las exclusiones

6.2.1 El presente Reglamento Técnico excluye expresamente los siguientes renglones:

- a) Los requisitos para el registro y autorización de derivados sanguíneos y séricos, vacunas, sueros de origen animal, alérgenos, antibióticos no sintéticos, vitaminas, anti venenos y antitoxinas, terapias génicas, celulares o tisulares, así como otros productos biológicos que no sean obtenidos por métodos de ingeniería genética.

7. CRITERIOS DE ELECCIÓN DEL MEDICAMENTO BIOTECNOLÓGICO DE REFERENCIA

7.1. De la autorización de los medicamentos biotecnológicos.

7.1.1. Corresponde al Ministerio de Salud Pública a través de la DIGEMAPS elaborar el listado de los medicamentos biotecnológicos innovadores de referencia.

7.1.2. Dado que la elección de un medicamento biotecnológico innovador de referencia es esencial para la evaluación de un medicamento biotecnológico no innovador, se deben tener en cuenta los siguientes puntos:

a) El medicamento biotecnológico innovador de referencia debe estar autorizado en la República Dominicana, y el mismo debe haber sido comercializado durante al menos cinco (5) años para que la demostración de similitud a este producto ponga de relevancia un cuerpo sustancial de datos aceptables respecto a su seguridad y eficacia.

b) El medicamento biotecnológico innovador de referencia debe haber sido autorizado sobre la base de datos completos de calidad, seguridad y eficacia. Por consiguiente, un medicamento biotecnológico no innovador no debe considerarse elegible como medicamento biotecnológico de referencia.

c) Debe emplearse el mismo medicamento biotecnológico innovador en todo el proceso de desarrollo del medicamento biotecnológico no innovador durante todas las etapas del ejercicio de comparabilidad, y debe demostrar la similitud en lo que respecta a calidad, seguridad y eficacia e inmunogenicidad.

d) La forma farmacéutica, concentración y la vía de administración del medicamento biotecnológico no innovador deben ser las mismas que las del medicamento biotecnológico innovador de referencia.

7.1.3. En caso de que el medicamento biotecnológico innovador de referencia no se encuentre autorizado en la República Dominicana, el Ministerio de Salud Pública a través de la DIGEMAPS podrá elegir el mismo sobre la base de que cuente con la autorización de una autoridad regulatoria considerada estricta por la OMS, y que en dicha jurisdicción haya presentado un dossier de registro completo, siendo además comercializado por un periodo de 5 años, tal que la demostración de similitud a este producto ponga de relevancia un cuerpo sustancial de datos aceptables respecto a su seguridad y eficacia.

7.1.4. En caso de que el medicamento biotecnológico innovador de referencia utilizado en el ejercicio de comparabilidad tenga un origen diferente al del producto autorizado, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social podrá aceptar el mismo sobre la base de que cuente con la autorización por una autoridad regulatoria considerada estricta por la OMS, el

solicitante del registro sanitario del medicamento biotecnológico no innovador será responsable de demostrar que el primero representa las características del segundo.

7.1.5. El dossier de registro sanitario del medicamento biotecnológico no innovador deberá expresar explícitamente la relación entre el medicamento biotecnológicos de referencia autorizado y el medicamento biotecnológico de origen diferente y confirmar que ambos son comercializados por la misma compañía innovadora que tiene la aprobación para comercializar el mismo principio farmacéutico activo bajo la misma forma de dosificación y concentración en la República Dominicana.

8. DE LOS REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS INNOVADORES Y NO INNOVADORES

Sin perjuicio de las normas y reglamentos vigentes en la República Dominicana, para el registro sanitario de medicamentos, el registro y comercialización de los productos regulados por el presente reglamento técnico se debe cumplir con los siguientes requisitos:

8.1. Requisitos generales

- a) Descripción y evaluación detallada de los métodos de control utilizados por el fabricante.
- b) Detalle de la calidad relacionada con el control y origen de la materia prima utilizada para su proceso de producción y los controles en dicho proceso, así como de una caracterización extensiva durante el desarrollo del producto y su control de calidad, de la consistencia y robustez de la producción entre lotes, es decir de la confirmación analítica de los parámetros críticos lote a lote para confirmar consistencia en los procesos, de la validación de todos los procesos y de la estabilidad del principio activo y del producto terminado.

8.1.1. A fin de realizar la evaluación integral de los productos descritos en el presente reglamento, las autoridades del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social seguirán las guías internacionales publicadas vigentes de la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América (FDA), Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y/u Organización Mundial de la Salud (OMS).

8.1.2. Los medicamentos biotecnológicos innovadores y no innovadores deberán presentar su propio programa de manejo de riesgos y plan de farmacovigilancia de acuerdo a lo establecido en la legislación vigente, con el objetivo de definir continuamente el perfil riesgo-beneficio de estos fármacos, incluyendo la posible incidencia de reacciones adversas, e incluyendo reacciones inmunogénicas no previstas a partir del programa de desarrollo de

estas drogas.

8.1.3. Para garantizar que los medicamentos biotecnológicos se utilicen de manera segura y adecuada en la práctica clínica es esencial poder identificar y asegurar la trazabilidad durante la prescripción médica para una correcta farmacovigilancia post-comercialización. La forma de identificación de estos productos será determinada en las disposiciones reglamentarias que establezca la DIGEMAPS.

8.1.4. Se entiende que la comercialización y la utilización de medicamentos biotecnológicos no innovadores no debe implicar como práctica aceptable la sustitución automática con el medicamento biotecnológico innovador y/o la intercambiabilidad sin el consentimiento del médico prescriptor para evitar la inmunogenicidad y/u otras reacciones adversas potenciales.

8.2. Requisitos de calidad

8.2.1. Para el principio activo:

- a) Descripción, estructura primaria y de orden superior (secundaria, terciaria y cuaternaria, si esta última aplica), modificaciones postraduccionales.
- b) Descripción del proceso de fabricación, con su esquema de los fabricantes, de los controles durante el proceso, del control del sustrato celular, del control de las etapas críticas y de los productos intermedios, de la validación de los procesos y del desarrollo del proceso de fabricación, eliminación de desechos según lo establecido por las Normas Internacionales vigentes publicadas de la FDA, la EMA, la ICH, y/o la OMS.
- c) Descripción de la caracterización, incluyendo la determinación de la estructura química o elucidación del principio activo, las impurezas relacionadas con el producto, el proceso y los contaminantes.
- d) Descripción de los controles del principio activo, incluyendo especificaciones, métodos analíticos y su validación, análisis de los resultados de lotes utilizados para las especificaciones y justificación de las especificaciones.
- e) Descripción del tipo de envase, y evidencia que demuestre que no hay interacción con el principio activo.
- f) Estudio de estabilidad del principio activo según lo establecido por las normas internacionales publicadas vigentes de la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América –FDA-, Agencia Europea de Medicamentos –EMA-,

Conferencia Internacional de Armonización –ICH-, y/u Organización Mundial de la Salud -OMS-.

8.2.2 Para el producto terminado:

- a) Descripción de su composición.
- b) Descripción del proceso de fabricación, de los fabricantes, de los controles durante el proceso, del control de las etapas críticas y de los productos intermedios, de la validación o evaluación de los procesos que incluya la esterilización o condiciones asépticas.
- c) Descripción del control, incluyendo especificaciones, métodos analíticos, validación, análisis de los resultados de los lotes utilizados para las especificaciones, caracterización de impurezas, y contaminantes y justificación de las especificaciones.
- d) Descripción de los patrones o materiales de referencia.
- e) Tipo de material de envase y sistema de cierre, con estudios que demuestren que el producto mantiene su potencia, pureza y calidad.
- f) Estudios de estabilidad que cumplan con los parámetros internacionales establecidos por entidades la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América –FDA-, la Agencia Europea de Medicamentos –EMA-, la Conferencia Internacional de Armonización –ICH-, y/o la Organización Mundial de la Salud –OMS-. y además que incluya la actividad biológica, análisis de entidad molecular y detección cuantitativa de productos de degradación.
- g) Estudios de compatibilidad o interacción entre principio activo y excipientes, estabilizadores y/o con otro principio activo cuando aplique.
- h) Carta compromiso donde se especifiquen las medidas a tomar para garantizar la cadena de frío desde el sitio de origen hasta el distribuidor final.
- i) Sistemas de eliminación de desechos, según las normas internacionales publicadas vigentes de la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América (FDA), Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Conferencia Internacional de Armonización (ICH), y/o Organización Mundial de la Salud (OMS).

Nota: Las especificaciones de calidad incluidas en la monografía de una farmacopea se consideran requisitos mínimos pero no son suficientes para garantizar la calidad del producto biotecnológico en particular.

8.3. **Del medicamento biotecnológico innovador:** además de lo señalado en el numeral 8.2, deberán presentar:

- a) Los estudios no clínicos.
- b) Los estudios clínicos fase I, II y III.
- c) Plan de manejo de riesgos y de farmacovigilancia (post-comercialización).

8.3.1. El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social podrá valorar la excepción de la presentación de algunas fases de desarrollo temprano del medicamento biotecnológico innovador, en casos de importante relevancia clínica, siempre y cuando hayan sido previamente autorizadas por una autoridad regulatoria considerada estricta por la OMS.

8.4 Del medicamento biotecnológico no innovador: además de lo señalado en el numeral 8.2, deberán presentar:

- a) Resultados del ejercicio de comparabilidad. Los datos en este contexto deberán presentar el ejercicio desarrollado con su propio producto en cuanto a la evidencia de calidad, eficacia, seguridad e inmunogenicidad clínicas mediante los estudios comparativos de calidad, estudios no clínicos, y clínicos incluyendo inmunogenicidad, de acuerdo a las guías internacionales publicadas vigentes de la FDA, la EMA, la ICH y/o la OMS. Como principio científico se recomienda desarrollar el producto biotecnológico no innovador basado en el mismo tipo de célula huésped que el biotecnológico innovador.
- b) Estudios de atributos de calidad comparativos con el producto de referencia.
- c) Estudios no-clínicos ("*in vitro* e *in vivo*") comparativos con el producto de referencia.
- d) Estudios clínicos comparativos con el producto de referencia, de preferencia de equivalencia; si bien otros diseños como de no inferioridad o de superioridad pueden ser realizados siempre que estén debidamente justificados; con el objetivo, no de establecer eficacia y seguridad del producto no innovador per se, sino establecer la comparación de seguridad, eficacia e inmunogenicidad entre el medicamento biotecnológico no innovador y su producto innovador de referencia.
- e) Carta de aprobación del Comité Ético-Científico, avalado por la Agencia Reguladora del país correspondiente donde se realizaron los estudios clínicos, que certifique que los estudios fueron conducidos bajo los lineamientos internacionales de investigación como las Buenas Prácticas Clínicas de la ICH y/o regulaciones de la FDA debidamente legalizada. Este requisito no será necesario si el medicamento no innovador está registrado ante autoridades regulatorias consideradas estrictas por la OMS.

f) Plan de manejo de riesgos y de farmacovigilancia (post-comercialización).

8.4.1. El tipo y la cantidad de estudios dependerán de las características del producto de referencia y las indicaciones terapéuticas que se estén solicitando, se seguirán las Guías Internacionales publicadas vigentes de la FDA, la EMA, la ICH y/o la OMS, y los mismos contendrán:

- a) Estudios farmacocinéticas.
- b) Estudios farmacodinámicas.
- c) Estudios farmacocinéticas/farmacodinámicas confirmatorios.
- d) Estudios de eficacia clínica; los datos deberán ser obtenidos en un número suficiente de pacientes adecuadamente justificado por el solicitante.
- e) Estudios de seguridad; los datos deberán ser obtenidos en un número suficiente de pacientes debidamente justificado por el solicitante. La comparación con el producto de referencia deberá incluir el tipo, frecuencia y severidad de los eventos o reacciones adversas.
- f) Estudios de inmunogenicidad; la frecuencia y el tipo de anticuerpos inducidos, lo mismo que las posibles consecuencias clínicas de la respuesta inmune, debe ser comparados entre el medicamento biotecnológico no innovador y el medicamento biotecnológico de referencia como parte de estudios clínicos adecuadamente diseñados para tales efectos.

8.4.2. Todos los informes de los estudios no clínicos y clínicos deben referirse al mismo medicamento que se presenta para su registro sanitario.

8.4.3. Si se observan diferencias relevantes en los estudios de calidad, no clínicos y/o clínicos, es probable que el producto no satisfaga los requisitos de un medicamento biotecnológico no innovador y en consecuencia se requerirá ampliar la información no clínica y clínica, a fin de sustentar la solicitud de autorización y de acuerdo a lo establecido en el presente reglamento. Estos productos, tal como se encuentra definido en el glosario de este reglamento, no deben ser considerados como medicamentos biotecnológicos no innovadores desarrollados mediante el ejercicio de comparabilidad y deberán cumplir con los requisitos necesarios para ser considerados como innovadores.

8.4.4. Si los ejercicios o estudios de comparabilidad con el medicamento biotecnológico innovador no son llevados a cabo durante todo el proceso de desarrollo, el producto final no puede ser denominado como medicamento biotecnológico no innovador, por tanto deberá ser registrado cumpliendo con todo lo exigido para el caso de los medicamentos biotecnológicos innovadores.

8.5. **Extrapolación de indicaciones**

8.5.1. Todas las indicaciones terapéuticas solicitadas en el registro, tanto para el medicamento biotecnológico innovador como para el no innovador, deben estar demostradas en los informes de los estudios clínicos.

8.5.2. Para medicamentos biotecnológicos no innovadores es posible la extrapolación de indicaciones, siempre y cuando cumplan con lo establecido en las guías internacionales publicadas vigentes de la FDA, la EMA, la ICH y/o la OMS.

8.5.3. La cantidad de datos no-clínicos y clínicos para un medicamento biotecnológico no innovador en cada aprobación sometida por el solicitante debe ser determinado caso por caso, de acuerdo con el perfil clínico y la experiencia con el medicamento biotecnológico innovador de referencia y dependiendo de los datos clínicos suministrados por el solicitante del no innovador. Los factores claves que determinan la posibilidad de extrapolación de indicaciones son:

- a) El mecanismo de acción y/o el (los) receptor(es) del medicamento biotecnológico innovador de referencia son conocidos y son los mismos para todas las indicaciones para las que se solicita la extrapolación.
- b) Estudios de equivalencia, no de no-inferioridad, han sido realizados en la indicación más sensible o, si es pertinente, en una población de pacientes bien definida y entendida, para detectar diferencias clínicas entre el medicamento biotecnológico no innovador y el innovador de referencia.
- c) La indicación o población de pacientes más sensible idealmente debe ser aquella que demuestre diferencias clínicamente relevantes, incluyendo diferencias pequeñas desde el punto de vista cuali-cuantitativo en términos de parámetros clave de eficacia, seguridad, e inmunogenicidad, entre el medicamento biotecnológico innovador de referencia y el no innovador.

8.6. Monografía, inserto y etiquetado de un medicamento biotecnológico

8.6.1. Los medicamentos biotecnológicos innovadores y no innovadores deberán cumplir con los requisitos de etiquetado, inserto y monografía según establece la legislación vigente. A diferencia de los medicamentos genéricos farmacéuticos, el solicitante del registro sanitario de un medicamento biotecnológico no innovador no podrá utilizar la monografía del medicamento biotecnológico innovador (referencia) en su totalidad como si fuera su propio producto.

8.6.2. El contenido de la monografía del medicamento biotecnológico no innovador, debe incluir la siguiente información:

- a) Una declaración que indique que el producto es un medicamento biotecnológico no innovador o declaración similar.
- b) Tablas que muestran los resultados de las comparaciones no-clínicas y clínicas entre el medicamento biotecnológico no innovador y el medicamento biotecnológico innovador (referencia).
- c) Información sobre las indicaciones que solicitan aprobación. En aquellos casos en que sea pertinente, deberá indicarse de forma clara en la información para prescripción, que el medicamento biotecnológico no innovador no está indicado para una indicación específica y su justificación.

8.6.3. La monografía no debe declarar afirmaciones de bioequivalencia entre el medicamento biotecnológico no innovador y el medicamento biotecnológico de referencia, y tampoco declaraciones de equivalencia clínica entre el medicamento biotecnológico no innovador y el medicamento biotecnológico de referencia.

9. MODIFICACIONES EN EL PROCESO DE MANUFACTURA O DEL SITIO DE FABRICACIÓN DE UN PRODUCTO BIOTECNOLÓGICO INNOVADOR O NO INNOVADOR REGISTRADO.

9.1. Los medicamentos biotecnológicos innovadores y no innovadores ya registrados en la República Dominicana y que realicen modificaciones en las instalaciones del sitio del fabricante y en el proceso de fabricación y control estarán sujetos a lo establecido en el Decreto No. 246-06 que establece el Reglamento sobre Medicamentos, y además:

- a) Deben cumplir con los requisitos generales contemplados en el punto 8.1 del presente Reglamento Técnico, a excepción del punto 8.1.b.
- b) Deben demostrar que las modificaciones no afectan la calidad, eficacia y seguridad del producto en comparación con el producto registrado, a través de estudios de comparabilidad según las guías internacionales publicadas vigentes de la FDA, la EMA, la ICH, y/o la OMS, o en su defecto presentar un certificado de libre venta emitido por alguna de las autoridades consideradas estrictas por la OMS.

9.2. El cambio de fabricante y/o de origen del fabricante de un medicamento biotecnológico innovador y no innovador ameritará un nuevo registro sanitario y deberá cumplir con todos los requisitos establecidos en el presente Reglamento Técnico, o en cambio deberá demostrar que el producto mantiene todas sus características de calidad, seguridad y eficacia con respecto al medicamento biotecnológico registrado, para los fines deberán presentar junto a la solicitud del nuevo registro sanitario estudios de comparabilidad

según las guías internacionales publicadas vigentes de la FDA, la EMA, la ICH, y/u OMS, o en su defecto presentar un certificado de libre venta emitido por alguna de las autoridades consideradas estrictas por la OMS y cumplir con los requisitos establecidos en el presente Reglamento Técnico a excepción de los puntos 8.3 (a, b) y el 8.4.

10. DE LA RENOVACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS INNOVADORES Y NO INNOVADORES.

10.1. La solicitud de la renovación de los medicamentos biotecnológicos estará sujeta a lo establecido en la Ley General de Salud No. 42-01, el Decreto No. 246-06 Reglamento sobre Medicamentos y el presente Reglamento Técnico.

11. DE LA VIGILANCIA POSTCOMERCIALIZACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS

11.1. La vigilancia postcomercialización de los medicamentos biotecnológicos estará sujeta a lo establecido en la Ley General de Salud 42-01, el Decreto 246-06 Reglamento de Medicamentos y las normativas correspondientes.

12. INFRACCIONES Y SANCIONES

12.1. Las sanciones a las violaciones de las disposiciones establecidas en este reglamento que regula el registro de medicamentos biotecnológicos innovadores y no innovadores para uso humano en la República Dominicana se ajustará a lo establecido en la Ley General de Salud 42-01, sin perjuicio de la responsabilidad penal y civil que correspondan al infractor.

13. DISPOSICIONES FINALES Y TRANSITORIAS

13.1. El Ministerio de Salud Pública deberá elaborar las guías para la revisión de los requisitos específicos para demostrar eficacia, seguridad e inmunogenicidad para cada tipo de medicamento biotecnológico, siguiendo las recomendaciones de las guías internacionales vigentes publicadas por la FDA, la EMA, la ICH y/u OMS, en un plazo de 6 meses contados a partir de la promulgación del presente reglamento técnico; así mismo deberá establecer los parámetros que debe cumplir un plan de manejo de riesgos y trazabilidad.

13.2. El Ministerio de Salud Pública podrá, en cualquier momento y a su criterio, exigir pruebas adicionales de identidad y calidad de los componentes del medicamento biotecnológico innovador y/o no innovador y/o requerir nuevos estudios para comprobación de eficacia y seguridad clínica, en caso de que ocurran eventos que den lugar a evaluaciones

complementarias, incluso después de la concesión del registro sanitario correspondiente.

13.3. Según las innovaciones de la ciencia y tecnología, el Ministerio de Salud Pública reglamentará los cambios necesarios en las especificaciones de los estudios a realizar y presentar para los tipos de medicamentos indicados en el presente reglamento técnico de acuerdo a los avances en la materia.

13.4. Los medicamentos biotecnológicos que al momento de la puesta en vigencia del presente Reglamento Técnico tengan un registro sanitario emitido por el Ministerio de Salud Pública, deberán al momento de la renovación cumplir con todos los requisitos establecidos en el presente Reglamento Técnico.

13.5. El Ministerio de Salud Pública a través de la Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios debe publicar el listado de los medicamentos biotecnológicos innovadores de referencia y no innovadores autorizados en el país.

13.6. La Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios, supervisará y vigilará a través de sus mecanismos de control el cumplimiento del presente reglamento técnico.

13.7. Quedan derogadas cuantas disposiciones de igual o inferior rango que se opongan a lo dispuesto en el presente reglamento técnico.

14. BIBLIOGRAFIA

- 14.1 Guidance for sponsors: information and submission requirements for subsequent entry biologics (SEBS) –Health Canada publication Minister of Public Works and Government Services Canada 2008.
- 14.2 Guidelines on evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPS), Expert Committee on Biological Standardization WHO, Geneva, 19 to 23 October 2009.
- 14.3 RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos, La Gaceta Diario Oficial no. 59, Costa Rica.
- 14.4 Walsch, G. Biopharmaceuticals: Biochemistry and Biotechnology, Wiley-Blackwell; 2 edition (August 29, 2003).
- 14.5 Nelson, D. and Cox, M., Lehninger Principles of Biochemistry, W. H. Freeman; 5th edition (February 1, 2008).
- 14.6 Niebecker, R. and Kloft, C. Safety of Therapeutic Monoclonal Antibodies, Current Drug Safety, 2010, 5, 275-286.
- 14.7 Lodish, H. et al. Molecular Cell Biology, W. H. Freeman; Seventh Edition edition (May 2, 2012).
- 14.8 Eisenhauer, E.A. et al, New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1), EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, 45 (2009) 228 – 247.
- 14.9 Dranitsaris, G., et al. Clinical trial design in biosimilar drug development, Invest New Drugs (2013) 31:479–487.
- 14.10 Pillay, V., et al, Antibodies in oncology, New Biotechnology _ Volume 28, Number 5. September 2011, 519-529.
- 14.11 Vladimir Voynov and Justin A. Caravella (eds.), Therapeutic Proteins: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology, vol. 899, Springer Science Business Media, 2012.
- 14.12 Mellstedt, H., Anti-neoplastic biosimilars—the same rules as for cytotoxic generics cannot be applied, Annals of Oncology 24 (Supplement 5): v23–v28, 2013.
- 14.13 Steven J Swanson and Jeanine Bussiere, Immunogenicity assessment in non-clinical studies, Current Opinion in Microbiology 2012, 15:337–347.
- 14.14 Büttel, I.C., et al. Taking immunogenicity assessment of therapeutic proteins to the next level, Biologicals 39 (2011) 100-109.

14.15 Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS), Red Panamericana de Armonización Farmacéutica Documento Técnico no. 7, Grupo de Trabajo de Medicamentos Biotecnológicos, Washington D.C. (2011).

14.16 Ministerio de Salud Pública, Manual de elaboración de normas y documentos técnicos, 2010, Republica Dominicana

14.17 <http://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/default.htm>, junio, 2016.

14.19 <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Des-medicaments-issus-des-biotechnologies-aux-medicaments-biosimilaires-etat-des-lieux-Point-d-information/%28language%29/re-FR>, junio, 2014.