



**NORMA PARA REGISTRO SANITARIO Y FARMACOVIGILANCIA DE
PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS SIMILARES EN LA REPÚBLICA BOLIVARIANA
DE VENEZUELA**

DIVISIÓN CONTROL NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
GERENCIA SECTORIAL DE REGISTRO Y CONTROL

OBJETIVO

La presente normativa tiene como finalidad establecer los requisitos para registro sanitario y farmacovigilancia de productos bioterapéuticos similares en la República Bolivariana de Venezuela.

ALCANCE

La presente normativa tiene como alcance todas las solicitudes de registro sanitario de productos bioterapéuticos similares para su comercialización en la República Bolivariana de Venezuela.

TÍTULO I

GENERALIDADES

Artículo 1. En la presente norma se establecen los lineamientos para el registro sanitario y farmacovigilancia de los productos bioterapéuticos similares (PBS) así como los requisitos para la evaluación de su calidad, seguridad y eficacia, adicional a lo establecido en la Norma para el Registro, Liberación y Control de Productos Biológicos y las Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos.

Artículo 2. Esta normativa tiene como alcance los productos biotecnológicos bien definidos y caracterizados, es decir, medicamentos cuyo principio activo sean proteínas terapéuticas derivadas de ADN recombinante o Anticuerpos Monoclonales.

Artículo 3. Las vacunas, los productos derivados del plasma y otros productos biológicos, cuya obtención no implica manipulación genética para su obtención, se excluyen del alcance de esta norma.



**NORMA PARA REGISTRO SANITARIO Y FARMACOVIGILANCIA DE
PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS SIMILARES EN LA REPÚBLICA BOLIVARIANA
DE VENEZUELA**

DIVISIÓN CONTROL NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
GERENCIA SECTORIAL DE REGISTRO Y CONTROL

**TÍTULO II
DE LAS DEFINICIONES**

Artículo 4. A continuación se definen los términos a emplear en la presente normativa:

a. Medicamento Bioterapéutico: medicamento de origen biotecnológico, cuyo principio activo es una proteína obtenida por ADN recombinante y Anticuerpos Monoclonales.

b. Producto Bioterapéutico de Referencia (PBR): es un medicamento de origen biotecnológico establecido como producto de referencia por la Autoridad Nacional Reguladora (ANR). Producto registrado en la República Bolivariana de Venezuela como un Producto Biológico Categoría A o Categoría A1, el cual se empleará en los estudios de comparabilidad del producto bioterapéutico similar.

c. Producto Bioterapéutico Similar (PBS): medicamento de origen biotecnológico que es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia al producto bioterapéutico de referencia.

d. Producto Nuevo Categoría A1: productos biológico que contiene un principio activo o combinación de principios activos, que no se encuentren aprobados en Venezuela, o estando aprobados sean elaborados mediante el uso de nuevas tecnologías; así como también, aquel producto que contenga en su formulación excipientes (adyuvantes, estabilizantes, preservativos, entre otros), no aprobado(s) en Venezuela para productos biológicos, que deberá demostrar su calidad seguridad y eficacia, mediante estudios preclínicos y clínicos respectivos¹.

¹ La categoría A1 fue creada a partir del año 2005 con la finalidad de diferenciar el producto biológico innovador con un principio activo nuevo en el país, del producto biológico con el mismo principio activo pero introducido posteriormente a registro sanitario (A2). Se corresponde con la categoría Nuevo A, aplicada hasta 2005.



**NORMA PARA REGISTRO SANITARIO Y FARMACOVIGILANCIA DE
PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS SIMILARES EN LA REPÚBLICA BOLIVARIANA
DE VENEZUELA**

DIVISIÓN CONTROL NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
GERENCIA SECTORIAL DE REGISTRO Y CONTROL

e. Producto Biológico Recombinante: medicamento obtenido mediante la aplicación de la técnica del ADN recombinante.

f. Estudio de comparabilidad: comparación en igualdad de condiciones entre un producto bioterapéutico similar y un producto bioterapéutico de referencia previamente registrado, con el objetivo de establecer su similaridad en cuanto a calidad, seguridad y eficacia. Los productos deben compararse en el mismo estudio y utilizando los mismos procedimientos.

g. Equivalente: que es igual o prácticamente idéntico en cuanto al parámetro estudiado. Se considera que dos productos medicinales tienen una eficacia equivalente cuando presentan una eficacia similar (ni mayor ni menor) y las diferencias observadas no tienen relevancia clínica.

h. Autoridad Nacional Reguladora (ANR): instituciones oficiales del sector salud que se encuentran encargadas de las actividades de regulación de los medicamentos.

i. Impureza: cualquier componente presente en el principio activo o producto final 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.

j. Inmunogenicidad: capacidad de una sustancia para desencadenar una respuesta o reacción inmunitaria (por ejemplo: desarrollo de anticuerpos específicos neutralizantes).

k. Similaridad: ausencia de diferencias relevantes en cuanto al parámetro estudiado.

l. No inferioridad: clínicamente no inferior al innovador (comparador) para el parámetro estudiado. Un ensayo clínico de no inferioridad es aquel que tiene como objetivo primario demostrar que la respuesta del producto sujeto a investigación no



**NORMA PARA REGISTRO SANITARIO Y FARMACOVIGILANCIA DE
PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS SIMILARES EN LA REPÚBLICA BOLIVARIANA
DE VENEZUELA**

DIVISIÓN CONTROL NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
GERENCIA SECTORIAL DE REGISTRO Y CONTROL

es clínicamente inferior a la obtenida con el comparador dentro de un margen especificado previamente.

m. Expediente activo: Aquel expediente de un medicamento, que contiene comunicaciones y/o solicitudes efectuadas por el Patrocinante del producto, en por lo menos, los últimos 12 meses.

TÍTULO III

**DEL REGISTRO SANITARIO DE LOS PRODUCTOS BIOTERAPEUTICOS
SIMILARES**

Artículo 5. El registro sanitario de estos productos, se realiza bajo la categoría de Producto Bioterapéutico Similar y los requisitos, anexos y procedimiento se especifican en el Formulario "Solicitud de Registro Sanitario de Producto Bioterapéutico Similar" y su instructivo.

Artículo 6. La base para la autorización de un producto como PBS depende de la demostración de su similaridad con un PBR adecuado en cuanto a parámetros de calidad, seguridad y eficacia.

CAPÍTULO I

PRODUCTO BIOTERAPÉUTICO DE REFERENCIA

Artículo 7. El PBR es un producto biotecnológico registrado ante el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" como producto nuevo categoría A1, y por lo tanto cuenta



**NORMA PARA REGISTRO SANITARIO Y FARMACOVIGILANCIA DE
PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS SIMILARES EN LA REPÚBLICA BOLIVARIANA
DE VENEZUELA**

DIVISIÓN CONTROL NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
GERENCIA SECTORIAL DE REGISTRO Y CONTROL

con todos los estudios preclínicos y clínicos necesarios para demostrar su calidad, seguridad y eficacia, así como un perfil inmunogénico.

Artículo 8. Para la selección del PBR se consideraran además, los datos de la vigilancia post-comercialización del producto.

Artículo 9. En todo el proceso de desarrollo del PBS y los estudios de comparación de calidad, estudios preclínicos y clínicos debe usarse el mismo PBR.

Artículo 10. La forma farmacéutica y la vía de administración del PBS deben ser las mismas que las del PBR.

Artículo 11. El PBS se debería expresar y producir en el mismo tipo de célula huésped que el PBR (por ejemplo: *E. coli*, células CHO, entre otras).

Parágrafo 1: de ser diferente el tipo de célula huésped debe demostrarse que la estructura de la molécula no se verá afectada o que el perfil clínico del producto no cambiará.

Artículo 12. Un producto aprobado como PBS no será considerado elegible como PBR.

Artículo 13. El Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", publicará y actualizará periódicamente el listado de productos categorizados como PBR en el país.

Artículo 14. En caso que el PBR no esté disponible, el interesado debe consultar al Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", sobre el PBR a seleccionar para el estudio de comparabilidad.

Artículo 15. En el caso de una solicitud de registro de un PBS, cuyo estudio de comparabilidad fue realizado con un PBR que no se encuentra publicado en el listado indicado en el artículo 12 de la presente norma, el interesado deberá efectuar previamente la consulta respectiva, al Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel".



**NORMA PARA REGISTRO SANITARIO Y FARMACOVIGILANCIA DE
PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS SIMILARES EN LA REPÚBLICA BOLIVARIANA
DE VENEZUELA**

DIVISIÓN CONTROL NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
GERENCIA SECTORIAL DE REGISTRO Y CONTROL

TÍTULO IV

**DE LOS REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTO
BIOTERAPÉUTICO SIMILAR.**

CAPÍTULO I

GENERALIDADES DEL REGISTRO

Artículo 16. Es responsabilidad del representante del fabricante presentar toda la información necesaria para sustentar todos los aspectos de la solicitud de registro sanitario del PBS.

Artículo 17. Tanto para el principio activo como para el producto final, siempre se requiere un expediente completo de calidad y el estudio de comparabilidad, según el formulario de registro sanitario de PBS.

Artículo 18. Los resultados obtenidos y reportados en el expediente de calidad del PBS y en el estudio de comparabilidad, es la base para reducir los datos preclínicos y clínicos.

CAPÍTULO II

DE LOS REQUISITOS DEL ESTUDIO DE COMPARABILIDAD

Artículo 19. El estudio de comparabilidad debe llevarse a cabo independiente para cada solicitud de registro sanitario de PBS.

Parágrafo 1: no debe presentarse información correspondiente a la comparación de otro PBS con el PBR correspondiente.



**NORMA PARA REGISTRO SANITARIO Y FARMACOVIGILANCIA DE
PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS SIMILARES EN LA REPÚBLICA BOLIVARIANA
DE VENEZUELA**

DIVISIÓN CONTROL NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
GERENCIA SECTORIAL DE REGISTRO Y CONTROL

Artículo 20. El desarrollo de un PBS debe incluir la caracterización de varios lotes representativos del PBR.

Artículo 21. Se deben remitir datos tabulados para todos los métodos analíticos y gráficos, en donde se resuman de manera completa todos los datos y muestren los resultados de todos los análisis para la liberación y caracterización llevados a cabo con el PBS y el PBR.

Artículo 22. Los métodos analíticos empleados en control de calidad deben ser suficientemente sensibles para detectar las potenciales diferencias entre el PBS y el PBR.

Artículo 23. Se debe presentar y justificar las referencias de los métodos analíticos empleados, con los límites de aceptación para cada parámetro, así como su respectiva validación.

Artículo 24. Para la realización del estudio de comparabilidad se deben tener en cuenta los siguientes factores: propiedades fisicoquímicas, actividad biológica, propiedades inmunoquímicas e impurezas.

Parágrafo 1: Las estructuras primarias, secundarias y terciarias, la actividad biológica, las modificaciones postraduccionales, la pureza, las sustancias relacionadas con el principio activo, las propiedades inmunoquímicas y las impurezas, relacionadas con el proceso y con el producto, deben ser presentadas en detalle.

Artículo 25. El estudio de comparabilidad debe demostrar la similaridad molecular entre el PBS y el PBR, de manera que permita predecir que el perfil de seguridad y eficacia clínica del PBR puede ser aplicado al PBS.



**NORMA PARA REGISTRO SANITARIO Y FARMACOVIGILANCIA DE
PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS SIMILARES EN LA REPÚBLICA BOLIVARIANA
DE VENEZUELA**

DIVISIÓN CONTROL NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
GERENCIA SECTORIAL DE REGISTRO Y CONTROL

Artículo 26. Las diferencias debidas a impurezas y/o excipientes deben ser evaluadas en cuanto a su impacto en la seguridad y la eficacia clínica del PBS, justificando en caso de ser necesario.

Artículo 27. Como parte de la caracterización del producto, cuando el PBS contiene múltiples actividades biológicas, el fabricante debe realizar los análisis necesarios para evaluar las distintas actividades del producto.

Artículo 28. Para la especificación de un principio activo y/o producto final se debe realizar la prueba de potencia, y sus resultados se deben expresar en unidades de actividad o como actividades específicas.

Artículo 29. Los análisis de actividad biológica deben ser calibrados contra un patrón internacional en caso que esté disponible².

Artículo 30. Cuando la determinación de las propiedades inmunoquímicas formen parte de los análisis de caracterización del PBS, se debe demostrar que el mismo es equivalente al PBR en cuanto a su especificidad, afinidad, cinética de unión y funcionalidad de la fracción constante (Fc) del anticuerpo, según proceda.

Artículo 31. En el PBS, se debe evaluar las diferencias debidas a excipientes e impurezas. Se debe identificar y cuantificar las impurezas relacionadas con el proceso de manufactura e impurezas de la proteína principal, las cuales deben ser determinadas tanto en el principio activo como en el producto final comparándolas con el PBR.

Parágrafo 1: Si se presentan diferencias significativas en el perfil de impurezas entre el PBS y el PBR, se debe evaluar su posible repercusión en la eficacia y la seguridad, incluyendo la inmunogenicidad.

² <http://www.who.int/bloodproducts/catalogue/en/index.html>



**NORMA PARA REGISTRO SANITARIO Y FARMACOVIGILANCIA DE
PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS SIMILARES EN LA REPÚBLICA BOLIVARIANA
DE VENEZUELA**

DIVISIÓN CONTROL NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
GERENCIA SECTORIAL DE REGISTRO Y CONTROL

CAPÍTULO III

DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Artículo 32. Los estudios de estabilidad deben cumplir con las Normativas Venezolanas vigentes y lineamientos internacionales relacionados con la materia.

Artículo 33. En relación al principio activo, deben ser llevados a cabo con envases y en condiciones que sean representativos a las condiciones reales de almacenamiento.

Artículo 34. En relación al producto final, deben ser llevados a cabo utilizando el sistema envase-cierre con el cual se comercializará el PBS final.

Artículo 35. La evaluación de la estabilidad del principio activo y del producto final requiere de análisis fisicoquímicos, microbiológicos, bioquímicos e inmunoquímicos, la cuantificación de productos de degradación y determinación de la pureza.

Artículo 36. Los estudios de estabilidad natural en condiciones reales, permitirán determinar las condiciones de almacenamiento y periodo de validez del producto final.

Artículo 37. Adicional a los estudios de estabilidad natural, se deben remitir estudios de estabilidad acelerada y en diferentes condiciones de estrés como por ejemplo: temperatura, luz, humedad y agitación mecánica, entre otros.

Artículo 38. Todos los resultados del estudio de estabilidad deben estar acompañados del análisis estadístico correspondiente.

Artículo 39. Para productos multidosis deben presentar estudios de estabilidad del producto en uso, incluyendo efectividad del preservativo.



**NORMA PARA REGISTRO SANITARIO Y FARMACOVIGILANCIA DE
PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS SIMILARES EN LA REPÚBLICA BOLIVARIANA
DE VENEZUELA**

DIVISIÓN CONTROL NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
GERENCIA SECTORIAL DE REGISTRO Y CONTROL

Artículo 40. Para productos Liofilizados deben presentar estudios de estabilidad del producto reconstituido.

Artículo 41. Para productos concentrados deben presentar estudios de estabilidad del producto diluido.

CAPÍTULO IV

DE LOS ESTUDIOS PRECLÍNICOS

Artículo 42. Los estudios preclínicos deben ser de diseño comparativo entre el PBS y PBR, los cuales permitan detectar diferencias de respuesta entre ellos, se deben llevar a cabo utilizando la formulación final del PBS propuesta para su uso clínico.

Artículo 43. Se debe presentar por lo menos un estudio de toxicidad a dosis repetidas en la especie apropiada, incluyendo las mediciones toxicocinéticas, estas mediciones debe incluir la determinación y la caracterización de las respuestas de anticuerpos, incluido los títulos de anticuerpos contra el PBS, la reactividad cruzada con proteínas endógenas homólogas y la capacidad de neutralización del producto.

Artículo 44. Los estudios de toxicidad a dosis repetidas permiten confirmar que no se producirá ninguna toxicidad inesperada durante la realización de los estudios clínicos del PBS y la duración de los estudios debe ser lo suficiente para permitir la detección de diferencias relevantes en toxicidad o respuestas inmunes entre PBS y el PBR.

Artículo 45. Se deben llevar a cabo estudios para establecer la comparabilidad de la actividad biológica o farmacodinamia entre el PBS y el PBR, como ensayo de unión a un receptor o ensayos celulares (análisis de proliferación celular o citotoxicidad, entre otros dependiendo del caso), estudios de actividad biológica (puede ser parte de un estudio preclínico de toxicidad a dosis repetidas) o farmacodinamia.



**NORMA PARA REGISTRO SANITARIO Y FARMACOVIGILANCIA DE
PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS SIMILARES EN LA REPÚBLICA BOLIVARIANA
DE VENEZUELA**

DIVISIÓN CONTROL NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
GERENCIA SECTORIAL DE REGISTRO Y CONTROL

Artículo 46. Se debe presentar estudios de tolerancia local si la vía de administración lo requiere, esta evaluación puede realizarse como parte del estudio de toxicidad a dosis repetidas.

Artículo 47. Con base en la demostración de la similaridad entre el PBS y el PBR mediante el ejercicio de comparabilidad llevado a cabo como parte de la evaluación de la calidad, normalmente no se requieren otros estudios toxicológicos sistemáticos, como los de seguridad farmacológica, toxicología reproductiva, genotoxicidad y carcinogénica, para la evaluación no clínica de un PBS, a menos que lo exijan los resultados del estudio de toxicidad a dosis repetidas o del estudio de tolerancia local u otras propiedades tóxicas del PBR de las que se tenga conocimiento.

CAPÍTULO V
DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS
GENERALIDADES

Artículo 48. Los estudios clínicos a remitir deben ser de diseño comparativo entre el PBS y PBR, con objeto de demostrar una seguridad y una eficacia comparables entre el PBS y el PBR, y por ello requieren el uso de estrategias de pruebas que sean suficientemente sensibles como para detectar diferencias relevantes entre los productos.

Artículo 49. Los estudios clínicos de comparabilidad constituyen un procedimiento escalonado que se debe iniciar con los estudios de farmacocinética y farmacodinamia, seguidos de los ensayos clínicos fundamentales. Si en cualquier fase se detectan diferencias importantes entre el PBS y el PBR, se deben analizar y justificar las razones. Si ello no fuera posible y se encuentran diferencias



**NORMA PARA REGISTRO SANITARIO Y FARMACOVIGILANCIA DE
PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS SIMILARES EN LA REPÚBLICA BOLIVARIANA
DE VENEZUELA**

DIVISIÓN CONTROL NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
GERENCIA SECTORIAL DE REGISTRO Y CONTROL

clínicamente relevantes, no se puede considerar al medicamento en estudio como un PBS, y debe ser sometido a registro como un producto biológico Nuevo A2.

DE LOS ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

Artículo 50. Los estudios farmacocinéticos deben ser de tipo comparativo y estar diseñados para permitir la detección de posibles diferencias entre el PBS y el PBR elegido. Por lo que es recomendado presentar estudios farmacocinéticos cruzados con dosis única en una población homogénea y utilizar una dosis en donde la sensibilidad permita detectar mayores diferencias.

Artículo 51. Para los PBS con vida media larga o que producen formación de anticuerpos contra el producto el diseño paralelo es el recomendado.

Artículo 52. Los estudios farmacocinéticos de dosis única podrían ser suficientes. Sin embargo, en los casos en que la farmacocinética dependa de la dosis o del tiempo, y se alcancen concentraciones mucho más elevadas en estado estacionario que las previstas según los datos correspondientes a una dosis única, una posible diferencia en el grado de absorción del PBS y el PBR podría ser más importante en estado estacionario que tras la administración de una dosis única. En esos casos, se debe realizar un estudio adicional comparativo de dosis múltiples con objeto de garantizar perfiles farmacocinéticos similares también en estado estacionario antes de iniciar el ensayo o los ensayos clínicos confirmatorios. En los estudios farmacocinéticos en estado estacionario, el esquema de administración debe emplear preferentemente la dosificación habitual más alta recomendada para el PBR.

Artículo 53. El fabricante debe justificar la selección de estudios a dosis única, estudios en estado estacionario o la determinación repetida de los parámetros farmacocinéticos y la población de estudio.



**NORMA PARA REGISTRO SANITARIO Y FARMACOVIGILANCIA DE
PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS SIMILARES EN LA REPÚBLICA BOLIVARIANA
DE VENEZUELA**

DIVISIÓN CONTROL NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
GERENCIA SECTORIAL DE REGISTRO Y CONTROL

Artículo 54. Debido a que la presencia de concentraciones cuantificables de proteínas endógenas pueden afectar la medición del perfil de concentración–tiempo de la proteína en estudio, el fabricante debe justificar y describir el método empleado para reducir al mínimo la influencia de la proteína endógena en los resultados.

Artículo 55. Los estudios farmacocinéticos se deben realizar para las vías de administración solicitadas y con dosis comprendidas en el intervalo terapéutico recomendado para el PBR. Las fases de tratamiento deben estar separadas por un apropiado periodo de lavado para evitar efectos residuales.

Artículo 56. La comparación farmacocinética entre el PBS y el PBR debe incluir las características de absorción, biodisponibilidad y eliminación (vida media de depuración y/o eliminación), ya que pueden existir diferencias en las tasas de eliminación del PBS y el PBR.

Artículo 57. Los estudios farmacocinéticos se pueden realizar en voluntarios sanos, siempre que se considere ético y científicamente justificado, pero si se conoce que el principio activo en investigación posee efectos adversos y se considera que los efectos farmacológicos o los riesgos son inadmisibles para los voluntarios sanos, es necesario realizar los estudios farmacocinéticos en la población de pacientes propuesta.

Artículo 58. En los estudios farmacocinéticos, el método analítico seleccionado para detectar y seguir el curso temporal de la proteína (la molécula madre o los productos de degradación), en una matriz biológica compleja que contenga muchas otras proteínas, debe ser validado, con la finalidad de obtener una especificidad y una sensibilidad satisfactorias, y un intervalo de cuantificación que tenga la exactitud y la precisión adecuadas.



**NORMA PARA REGISTRO SANITARIO Y FARMACOVIGILANCIA DE
PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS SIMILARES EN LA REPÚBLICA BOLIVARIANA
DE VENEZUELA**

DIVISIÓN CONTROL NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
GERENCIA SECTORIAL DE REGISTRO Y CONTROL

DE LOS ESTUDIOS FARMACODINÁMICOS

Artículo 59. Se recomienda que antes de proceder a realizar estudios clínicos de eficacia y seguridad, se compruebe que los perfiles farmacodinámicos entre el PBS y el PBR sean similares, en particular si se ha detectado una diferencia de relevancia clínica desconocida en los perfiles farmacocinéticos.

Artículo 60. Los estudios farmacodinámicos deben ser de tipo comparativo y estar diseñados para permitir la detección de posibles diferencias entre el PBS y el PBR elegido, en muchos casos, los parámetros farmacodinámicos se investigan en el contexto de estudios combinados farmacocinéticos y farmacodinámicos. Los efectos farmacodinámicos se deben investigar en una población apropiada mediante la administración de una o más dosis en la porción escarpada de la curva dosis-respuesta con objeto de mejorar la detección de las posibles diferencias entre el PBS y el PBR. Los marcadores farmacodinámicos se deben seleccionar con base en su relevancia clínica.

Artículo 61. Generalmente se requieren ensayos clínicos para demostrar una eficacia similar entre el PBS y el PBR. En ciertos casos, sin embargo, los estudios comparativos farmacocinéticos y farmacodinámicos pueden ser suficientes, siempre y cuando se cumplan las siguientes condiciones:

1. Se caractericen adecuadamente las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del PBR.
2. Como mínimo uno de los marcadores farmacodinámicos esté vinculado con la eficacia.
3. Se haya establecido la relación entre la dosis o la exposición, el marcador o los marcadores farmacodinámicos relevantes y la respuesta o la eficacia del PBR.



NORMA PARA REGISTRO SANITARIO Y FARMACOVIGILANCIA DE PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS SIMILARES EN LA REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA

DIVISIÓN CONTROL NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
GERENCIA SECTORIAL DE REGISTRO Y CONTROL

DE LOS ESTUDIOS DE EFICACIA

Artículo 62. No se requieren estudios de determinación de dosis para la autorización de un PBS, siempre y cuando se haya demostrado que la potencia y los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos son comparables entre el PBS y el PBR.

Artículo 63. Los estudios clínicos de eficacia deben ser de tipo comparativo y estar diseñados para determinar la eficacia similar entre el PBS y el PBR elegido, para lo cual se tendrá que realizar uno o más ensayos clínicos adecuadamente aleatorizados y controlados, y con la apropiada evaluación estadística. Deben ser preferiblemente doble ciegos o como mínimo con ocultación para el observador. En ausencia de cualquier tipo de ocultación, se requerirá una minuciosa justificación para probar que los resultados del ensayo están exentos de un sesgo significativo.

Artículo 64. Se pueden realizar estudios de equivalencia o no inferioridad para comparar la eficacia y la seguridad entre el PBS y el PBR. La selección del diseño de los estudios clínicos dependerá del producto en evaluación, su uso, la prevalencia de la enfermedad y la población a la cual va dirigida. En el protocolo del estudio se debe definir y justificar el diseño seleccionado, se deben facilitar detalles de los cálculos del tamaño de la muestra. También debe explicarse claramente la base de las estimaciones de cualquier cantidad utilizada en el cálculo del tamaño de la muestra.

Artículo 65. Los márgenes de equivalencia o no inferioridad deben especificarse y justificarse con base en su relevancia clínica; es decir, el margen seleccionado debe representar la máxima diferencia en eficacia que carecería de importancia en la práctica clínica. Por tanto, las diferencias en cuanto al tratamiento que se mantuvieran dentro de este margen serían, por definición, aceptables, ya que no tendrían relevancia clínica.

Artículo 66. En los ensayos comparativos en igualdad de condiciones, se debe emplear la misma dosificación tanto para el PBS como para el PBR. En los casos en que la dosis del producto medicinal se ajusta según la respuesta al tratamiento en



NORMA PARA REGISTRO SANITARIO Y FARMACOVIGILANCIA DE PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS SIMILARES EN LA REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA

DIVISIÓN CONTROL NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
GERENCIA SECTORIAL DE REGISTRO Y CONTROL

lugar de darse a una dosis fija, la equivalencia o la no inferioridad se deben demostrar no solo con respecto a la respuesta al tratamiento sino también con respecto a la dosificación. Para ello, lo mejor es definir criterios de valoración coprimarios que incluyan la dosificación.

Artículo 67. Para garantizar que el PBS no es clínicamente menos o más eficaz que el PBR cuando se emplea la misma dosificación, se recomienda realizar estudios de equivalencia. Cuando se trata de productos medicinales con un amplio margen de seguridad, los estudios de no inferioridad también podrían ser aceptables. Sin embargo, se debe tener en cuenta que una eficacia no inferior, por definición, no excluye la posibilidad de una eficacia superior del PBS en comparación con el PBR, que si fuera clínicamente pertinente, contradiría el principio de similaridad.

DE LOS ESTUDIOS DE SEGURIDAD

Artículo 68. Se deben realizar estudios de seguridad en un número suficiente de pacientes que permita caracterizar el perfil de seguridad del PBS. Según su tamaño y duración, los estudios de eficacia pueden ser suficientes o puede ser necesario ampliarlos para proporcionar una base de datos adecuada en materia de seguridad.

Artículo 69. Los estudios clínicos de seguridad deben ser de tipo comparativo para determinar la similaridad del perfil de seguridad entre el PBS y el PBR elegido. La comparación con el PBR debe incluir el tipo, la frecuencia y la gravedad de las reacciones o efectos adversos.

Artículo 70. En los casos en que se demuestra una eficacia similar en los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos confirmatorios pero no se pueden inferir de estos estudios datos relevantes sobre la seguridad para la población destinataria, estos datos deberán ser aportados adicionalmente.



**NORMA PARA REGISTRO SANITARIO Y FARMACOVIGILANCIA DE
PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS SIMILARES EN LA REPÚBLICA BOLIVARIANA
DE VENEZUELA**

DIVISIÓN CONTROL NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
GERENCIA SECTORIAL DE REGISTRO Y CONTROL

DE LOS ESTUDIOS DE INMUNOGENICIDAD

Artículo 71. Es requisito indispensable presentar estudios donde se investigue en seres humanos la inmunogenicidad de los productos bioterapéuticos antes de la aprobación del registro sanitario. Aunque se haya demostrado que la eficacia y la seguridad entre un PBS y un PBR son similares, su inmunogenicidad puede seguir siendo diferente.

Artículo 72. En los estudios de inmunogenicidad se debe comparar la frecuencia y el tipo de anticuerpos producidos contra el PBS y el PBR y las posibles consecuencias clínicas de la respuesta inmunitaria. No se considera apropiada la comparación con un grupo de referencia externo ya que generalmente se ve obstaculizada por las diferencias en la población de pacientes investigada, el período de observación, el cronograma de la recogida de las muestras, los análisis empleados y la interpretación de los resultados.

Artículo 73. En los estudios de inmunogenicidad se debe justificar la estrategia de análisis de anticuerpos, incluidas la selección, la evaluación y la caracterización de los estudios, indicar un cronograma apropiado de recogida de muestras que incluya el punto de partida, los volúmenes de las muestras y los sistemas de procesamiento y almacenamiento de estas, así como la determinación de los métodos estadísticos de análisis de datos. Los análisis de anticuerpos se deben validar para la finalidad propuesta. Para la detección de anticuerpos se debe usar un método de tamizaje con sensibilidad suficiente y es preciso disponer de un método de análisis de neutralización para la caracterización adicional de los anticuerpos, en caso de que aparezcan. Los anticuerpos detectados se deben caracterizar adicionalmente y evaluar sus posibles implicaciones clínicas en cuanto a seguridad, eficacia y farmacocinética.

Artículo 74. Si se detectan más anticuerpos cuando se utiliza el PBS en comparación con el PBR, es necesario investigar la razón de esta diferencia. Se



NORMA PARA REGISTRO SANITARIO Y FARMACOVIGILANCIA DE PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS SIMILARES EN LA REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA

DIVISIÓN CONTROL NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
GERENCIA SECTORIAL DE REGISTRO Y CONTROL

debe prestar atención especial a la posibilidad de que la respuesta inmunitaria afecte gravemente a la proteína endógena y a su función biológica característica.

Artículo 75. Se debe justificar el período de observación requerido para las pruebas de inmunogenicidad, que dependerá de la duración del tratamiento propuesto y del tiempo previsto de formación de anticuerpos. En caso de administración crónica, los datos correspondientes a un año habitualmente ya serán apropiados durante la fase previa a la autorización de la comercialización con objeto de evaluar la aparición de anticuerpos y sus posibles implicaciones clínicas. Si se considera clínicamente pertinente, durante las fases previa y posterior a la comercialización, se deben evaluar el desarrollo de títulos de anticuerpos, su persistencia con el transcurso del tiempo, los potenciales cambios en las características de la respuesta de anticuerpos y las posibles implicaciones clínicas.

Parágrafo único: Los estudios de inmunogenicidad en animales no son relevantes en términos de predecir la inmunogenicidad potencial en humanos.

Artículo 76. Se deben realizar estudios de inmunogenicidad en un número suficiente de pacientes para caracterizar la variabilidad en la respuesta de anticuerpos.

TÍTULO V

DE LA EXTRAPOLACIÓN A OTRAS INDICACIONES CLÍNICAS

Artículo 77. Si la similaridad entre el PBS y el PBR ha podido ser demostrada en forma convincente, el PBS puede ser autorizado para su uso en otras indicaciones clínicas del PBR que no hayan sido directamente puestas a prueba en los ensayos clínicos, presentando justificación científica apropiada.

Artículo 78. Cuando se ha demostrado que el PBS y el PBR son similares en cuanto a seguridad y eficacia para una indicación clínica determinada, puede ser posible la



**NORMA PARA REGISTRO SANITARIO Y FARMACOVIGILANCIA DE
PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS SIMILARES EN LA REPÚBLICA BOLIVARIANA
DE VENEZUELA**

DIVISIÓN CONTROL NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
GERENCIA SECTORIAL DE REGISTRO Y CONTROL

extrapolación de estos datos a otras indicaciones del PBR, si se cumplen todas las condiciones siguientes:

- a. Se ha utilizado un modelo de análisis clínico sensible, capaz de detectar posibles diferencias entre el PBS y el PBR.
- b. El mecanismo de acción clínicamente pertinente o el receptor o los receptores involucrados son los mismos. Si el mecanismo de acción es diferente o desconocido, se requerirá una justificación y datos adicionales que sean científicamente sólidos.
- c. La seguridad y la inmunogenicidad se han caracterizado suficientemente y no se prevé la aparición de ningún problema de seguridad exclusivo o adicional con relación a la indicación o las indicaciones extrapoladas sin que se hayan proporcionado datos clínicos referentes al PBS.
- d. Si el estudio de eficacia ha empleado un diseño de no inferioridad y ha demostrado que el PBS posee características de seguridad y eficacia aceptables en comparación con el PBR, el solicitante debe justificar convincentemente que estos hallazgos pueden aplicarse a las indicaciones extrapoladas.

Artículo 79. Si no se cumplen estos requisitos previos para la extrapolación de los datos de eficacia y seguridad del PBS a una o más indicaciones distintas del PBR, el fabricante tendrá que aportar datos clínicos propios para brindar apoyo a la indicación o las indicaciones propuestas.

Artículo 80. Si se propone la extrapolación de los resultados de los estudios clínicos de una indicación a otra u otras indicaciones diferentes, se debe presentar una justificación científica detallada sobre los beneficios y los riesgos de tal propuesta basada en los criterios anteriores.

Artículo 81. Para extrapolar los datos de eficacia y seguridad a otras indicaciones aprobadas del PBR se debe procurar garantizar que se lleve a cabo una



**NORMA PARA REGISTRO SANITARIO Y FARMACOVIGILANCIA DE
PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS SIMILARES EN LA REPÚBLICA BOLIVARIANA
DE VENEZUELA**

DIVISIÓN CONTROL NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
GERENCIA SECTORIAL DE REGISTRO Y CONTROL

investigación de la inmunogenicidad en la población de pacientes que corre el riesgo más alto de que produzcan una respuesta inmunitaria y acontecimientos adversos de tipo inmunitario.

TÍTULO VI

DE LA APROBACIÓN DE LOS PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS SIMILARES

Artículo 82. Para que el producto bioterapéutico sea considerado PBS debe demostrar su similaridad en cuanto a la calidad, seguridad y eficacia con el PBR.

Artículo 83. Si se observan diferencias relevantes en los estudios de calidad, preclínicos o clínicos, se puede requerir una evaluación completa de información adicional de datos preclínicos y clínicos para sustentar la solicitud de registro sanitario, y no deben ser considerados PBS.

Artículo 84. Diferencias en los atributos de calidad que pudiesen repercutir en la actividad clínica influirán a la hora de evaluar la conveniencia de que el producto se denomine Producto Bioterapéutico Similar. Por ejemplo, diferencias en los perfiles de glicosilación (que alteran la distribución del producto y modifican por lo tanto el esquema de dosificación) ocasionará que el producto no pueda ser considerado como un PBS.



**NORMA PARA REGISTRO SANITARIO Y FARMACOVIGILANCIA DE
PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS SIMILARES EN LA REPÚBLICA BOLIVARIANA
DE VENEZUELA**

DIVISIÓN CONTROL NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
GERENCIA SECTORIAL DE REGISTRO Y CONTROL

TÍTULO VII

**DE LA FARMACOVIGILANCIA DE LOS PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS
SIMILARES**

Artículo 85. En la solicitud de registro sanitario, se deberá incluir el plan de manejo de riesgos y el plan de farmacovigilancia ha desarrollarse en el país, durante la fase de postcomercialización.

Artículo 86. La ejecución del plan de farmacovigilancia del PBS aprobado será una condición de comercialización en el Registro Sanitario del mismo.

Artículo 87. Los informes en materia de seguridad posterior a la comercialización deben incluir toda la información sobre la tolerabilidad del producto, recibida por el titular de la autorización de comercialización, evaluada de una manera científica y debe incluir la frecuencia y causalidad de los acontecimientos adversos.

TÍTULO VIII

DE LOS TEXTOS DE EMPAQUE ETIQUETA Y PROSPECTO

Artículo 88. Debe cumplir con lo establecido en la Norma para el Registro, Liberación de Lotes y Control de los Productos Biológicos (Sesión N° 36/2008) del 142 Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" de fecha del 09 de Diciembre del 2008 y en la Norma de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos del año 1998.

Artículo 89. Se debe indicar en el empaque y prospecto del PBS que es un Producto Bioterapéutico Similar en seguridad, calidad y eficacia al producto Bioterapéutico de Referencia con el cual haya sido comparado durante su evaluación.



**NORMA PARA REGISTRO SANITARIO Y FARMACOVIGILANCIA DE
PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS SIMILARES EN LA REPÚBLICA BOLIVARIANA
DE VENEZUELA**

DIVISIÓN CONTROL NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
GERENCIA SECTORIAL DE REGISTRO Y CONTROL

Artículo 90. La información de prescripción del PBS será similar a la del PBR, con excepción de los aspectos específicos del producto, como la presencia de un excipiente diferente.

Artículo 91. Si el PBS tiene menos indicaciones que el PBR, se debe indicar claramente que el PBS no está indicado para su empleo en una o más indicaciones específicas y por qué motivos.

Artículo 92. Se debe informar a los médicos y los pacientes en relación a posibles riesgos como consecuencia del empleo del PBS en indicaciones no autorizadas.



**Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"**

N-PERC-003

Fecha de aprobación: Día, mes y año

Revisión: 0

Página 23 de 23

**NORMA PARA REGISTRO SANITARIO Y FARMACOVIGILANCIA DE
PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS SIMILARES EN LA REPÚBLICA BOLIVARIANA
DE VENEZUELA**

**DIVISIÓN CONTROL NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
GERENCIA SECTORIAL DE REGISTRO Y CONTROL**

Elaborado por		Revisado por	
Nombre:	Dunia Pérez	Nombre:	María Teresa Ibarz
Cargo:	Farmacéutico II	Cargo:	Gerente Sectorial de Registro y Control
Firma:		Firma:	
Fecha:		Fecha:	

Control de Revisiones						
Nro. de Revisión	Fecha de Aprobación	Página(s)	Descripción	Elaborado	Revisado	Aprobado
0		24 pág. emitidas	Emisión del Documento	Dunia Pérez	María T. Ibarz	Esperanza Briceño

Documento(s) relacionado(s): _____