



JOSÉ ARTIGAS
UNIÓN DE LOS PUEBLOS LIBRES
BICENTENARIO.U

Ministerio de Salud Pública

ASUNTO NRO.2.-

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

MINISTERIO DE ECONOMÍA Y FINANZAS

MINISTERIO DE INDUSTRIA, ENERGÍA Y MINERÍA

MINISTERIO DE TRABAJO Y SEGURIDAD SOCIAL

Montevideo, **27 ENE 2015**

VISTO: el Decreto N° 324/999 de 12 de octubre de 1999 que establece los requisitos para la evaluación de los medicamentos por el Ministerio de Salud Pública;-----

RESULTANDO: I) que es cometido de la Dirección General de la Salud de dicha Secretaria de Estado, la aprobación, registro y control de los medicamentos que se comercializan en el país a los efectos de asegurar su calidad y eficacia;-----

II) que la complejidad de la estructura y procesos de producción de los productos biológicos y biotecnológicos ha obligado internacionalmente a que las autoridades regulatorias dictaran reglamentaciones específicas para establecer sus requisitos de registro;-----

III) que es necesario iniciar la actualización de la normativa nacional, a los efectos de establecer los requisitos de registro de los productos biotecnológicos;-----

CONSIDERANDO: I) que se conformó un grupo de trabajo en el ámbito de la División Normas e Investigación del Ministerio de Salud Pública, integrado por representantes de dicha División, de la Facultad de Química y Medicina, de la Universidad de la República y técnicos del Departamento de Medicamentos del Ministerio de Salud Pública;-----

II) que este grupo realizó un análisis comparado de la regulación de los países de la región, con especial atención en la normativa de Argentina y Brasil, específicamente en las recomendaciones elaboradas por la Organización Mundial de la

Salud(OMS) y la Red Parf;-----

III) que el documento aprobado, siguiendo criterios de Buenas Prácticas Regulatorias, se envió en consulta, entre otros, a la Asociación de Laboratorios Nacionales y a la Cámara de Especialidades Farmacéuticas y Afines, y se recibieron sus aportes;-----

IV) que esta propuesta cuenta con la aprobación de la Dirección General de la Salud, del Ministerio de Salud Pública; -----

ATENTO: a lo precedentemente expuesto y a lo establecido por el Decreto -Ley N° 15.443 de 5 de agosto de 1983 y Decreto N° 324/999 de 12 de octubre de 1999; -----

EL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA

DECRETA:

Artículo 1º.- Apruébase el Documento de Registro de Medicamentos Biotecnológicos contenido en el Anexo que se adjunta y forma parte integral del Presente Decreto.-----

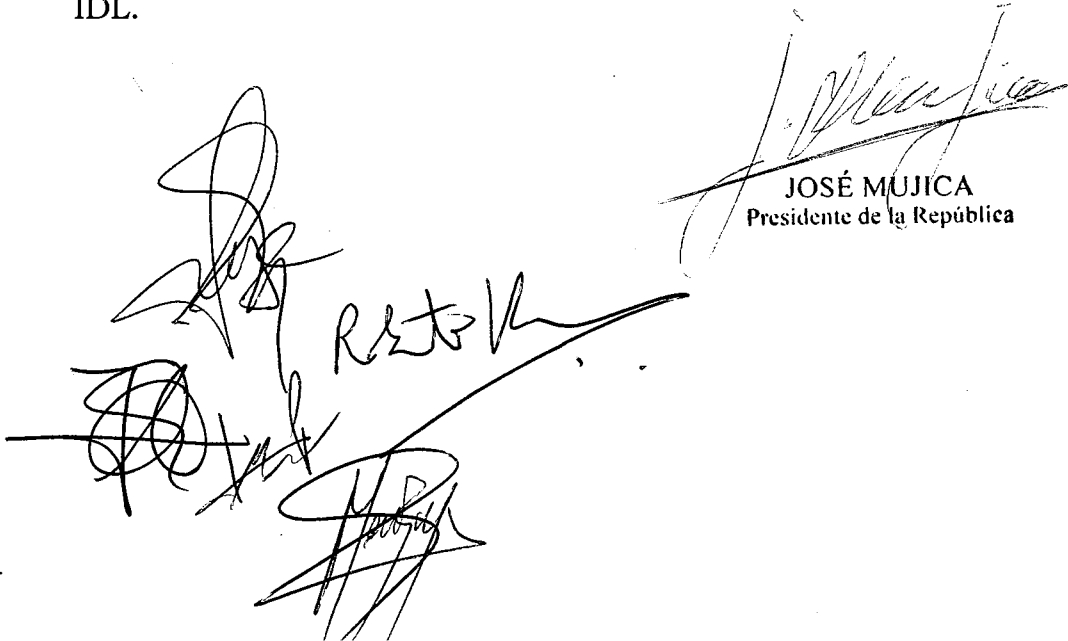
Artículo 2º.- Comuníquese, publíquese.-----

Decreto Interno N°

Decreto Poder Ejecutivo N°

Ref. N° 001-1-3129/2014

IDL.



JOSÉ MUJICA
Presidente de la República

REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS

CAPÍTULO I: Objetivo y Definiciones

Art. 1)

Este documento tiene por objetivo establecer las definiciones relativas a activos o productos biológicos así como los requisitos específicos para el Registro de Medicamentos Biotecnológicos (MB).

Art. 2) Clasificación y glosario:

A fin de considerar la diversidad de los productos biológicos se procede a su clasificación y se define la terminología a emplear:

a-Principio activo de origen biológico: Principio activo obtenido a partir de organismos vivos.

b- Medicamento Biológico: Medicamento que contiene principio/s activo/s obtenido/s a partir de seres vivos.

c- Clasificación de Medicamentos Biológicos:

c.1 Hemoderivados: Productos que contienen principio/s activo/s obtenido/s a partir de plasma humano.

c.2 Medicamentos que contienen principio/s activo/s obtenido/s de fluidos o de tejidos de origen animal. Pueden haber sufrido modificaciones químicas luego de la extracción (c.2 no incluye los hemoderivados).

c.3 Medicamentos Biotecnológicos: Medicamentos que contienen principio/s activo/s obtenido/s a partir de cultivo celular, microorganismos o células vivas por la tecnología del ADN recombinante o técnicas de hibridomas. Se utilizan para prevención, tratamiento o diagnóstico in vivo de enfermedades.

c.3.1 Proteínas obtenidas por tecnología ADN recombinante:

Pueden ser idénticas a una que existe en la naturaleza, o puede ser una que no exista naturalmente y que ha sido diseñada con fines terapéuticos.

c.3.2 Anticuerpos Monoclonales: Inmunoglobulinas o fragmentos de ellas con especificidad definida, derivadas de un mismo clon u organismo. Pueden ser obtenidos a partir de linfocitos B immortalizados cuya clonación y propagación se efectúa en líneas de células continuas (anticuerpos monoclonales humanos y murinos) o a partir de líneas celulares modificadas por la tecnología del ADN recombinante (anticuerpo monoclonal recombinante).

c.3.3 Otros medicamentos biotecnológicos.

c.4 Vacunas: Preparaciones que contienen sustancia/s antigénica/s capaces de inducir en el hombre una inmunidad activa específica contra un agente infeccioso.

c.5 Sueros hiperinmunes: Productos que contienen inmunoglobulinas heterólogas, enteras o fragmentadas, purificadas, obtenidas a partir de plasma de animales hiperinmunizados con sustancias tóxicas.

c.6 Probióticos: Productos que contienen microorganismos vivos, atenuados o muertos (excepto vacunas).

c.7 Otros Medicamentos que contengan principio/s activo/s obtenido/s a partir de seres vivos y no se encuentren contemplados en los anteriormente citados.

d- Medicamento Biotecnológico de Referencia (MBR): Es un producto innovador cuyas indicaciones de uso fueron autorizadas sobre la base de datos completos de calidad, seguridad y eficacia en el país o por las autoridades sanitarias establecidas en el Art. 6. y ha sido admitido por la autoridad como comparador de un MB, con el fin de demostrar su similitud en términos de calidad, seguridad y eficacia en los estudios de comparabilidad.

e- Medicamento Biotecnológico Similar (MBS): MB que ha demostrado ser similar en cuanto a calidad, seguridad y eficacia respecto a un MBR, mediante los criterios definidos por esta reglamentación (Capítulo III).

f- Ejercicio de comparabilidad: Comparación en igualdad de condiciones entre un Medicamento Biotecnológico y el MBR, en el mismo estudio, con el fin de determinar su similitud en cuanto a calidad, seguridad y eficacia.

g- Similar: Carece de diferencias relevantes en cuanto al parámetro estudiado.

h- Equivalente: Igual o prácticamente idéntico en cuanto al parámetro estudiado. Dos medicamentos poseen eficacia equivalente cuando presentan eficacia similar (ni mayor ni menor) y no poseen diferencias clínicamente relevantes.

i- No inferior: Eficacia clínica no inferior a la obtenida con la referencia para el parámetro estudiado, dentro de un margen especificado previamente.

j- Inmunogenicidad: Capacidad de una sustancia para desencadenar una respuesta o reacción inmunitaria.

Art. 3)

El presente documento establece los requisitos específicos para el Registro de Medicamentos Biotecnológicos tal como se definen en el art. 2) literal c3, y para las vacunas que incluyan componentes producidos por técnicas de ADN recombinante.

Art.4)

Los Medicamentos Biotecnológicos podrán registrarse:

- a- a partir de un Protocolo completo, ó
- b- por comparabilidad con un Medicamento Biotecnológico de Referencia.

Art. 5)

La solicitud de registro de Medicamentos Biotecnológicos debe realizarse ante la Autoridad Sanitaria, y debe cumplir, además de las disposiciones establecidas en el presente reglamento, con los requisitos establecidos en la normativa vigente para el Registro de Medicamentos, con excepción de los Arts. 8 y 9 del Decreto 324/99, que rige actualmente, que no le son aplicables debido a la complejidad de estos productos.

Art. 6) Reconocimiento del Registro de MB por otras Autoridades Sanitarias.

Se podrá reconocer las indicaciones terapéuticas que han sido aprobadas, mediante evaluación de estudios clínicos, por EMA, Health Canada, FDA o Autoridades Regulatorias Nacionales de la región acreditadas por OPS/OMS. Para ello se deberá adjuntar toda la documentación presentada ante dichas

organizaciones sanitarias y cumplir todos los requisitos que se establecen en el presente documento. Esto no implica un registro tácito.

Art.7)

La Autoridad Sanitaria siempre podrá solicitar información adicional, en el caso que lo considere necesario, aún después de autorizar el registro.

**CAPÍTULO II: Registro de Medicamentos Biotecnológicos
(Protocolo completo)**

La información general, administrativa, de calidad, seguridad y eficacia del medicamento biotecnológico, deberá contener como mínimo lo especificado en los artículos 8 a 12 de este reglamento.

Art. 8) Información general y administrativa.

A los efectos de la solicitud de registro las empresas deberán presentar los siguientes elementos:

- a- Nombre, razón social y N° de RUT de la empresa.
- b- Dirección Técnica.
- c- Certificado de habilitación de la empresa vigente.
- d- Resolución vigente del MSP autorizando otras actividades no incluidas en el certificado, si corresponde, para el MB.
- e- Certificado de autorización de venta en el país de origen, emitido por la institución acreditada en el mismo, vigente y debidamente legalizado o apostillado, con fórmula cualicuantitativa, para productos importados. Para estos y para principios activos importados (preformulados, formulados o no) se deberá presentar evidencia de comercialización en el país de origen y otros países, incluyendo cantidad de unidades fabricadas y comercializadas y período de tiempo de comercialización.
- f- Certificado de habilitación de la(s) empresa(s) fabricante(s) para elaborar el principio activo emitido por la autoridad sanitaria nacional para los de producción nacional o por la institución acreditada en el país de origen, vigente y debidamente legalizado o apostillado.
- g- Certificado de cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación de la empresa elaboradora del producto emitido por la institución acreditada en el país de origen, vigente y debidamente legalizado o apostillado.
- h- Formulario de solicitud de registro de Especialidades Farmacéuticas.
- i- Protocolo: deberá presentarse en idioma español. Los trabajos anexados se podrán aceptar en inglés. De ser necesario, la autoridad sanitaria podrá solicitar la traducción de los trabajos presentados, no siendo imputable a la autoridad la demora que se genere.

Art. 9) Información sobre el/los principios activos

Se deberá presentar la siguiente información:

- a- Monografía del principio activo, incluyendo caracterización, estructuras primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria, masa molecular relativa, modificaciones post-transduccionales, actividad biológica, pureza, impurezas, sustancias relacionadas, formación de agregados, propiedades físico-químicas e inmunoquímicas.
- b- Descripción de los vectores de expresión, bancos celulares, medios de cultivo, y toda la información necesaria para caracterizar adecuadamente el proceso de producción del principio activo.
- c- Descripción detallada del método de elaboración del principio activo y validación del mismo, especificando adecuadamente los equipos utilizados y sus características.
- d- En caso de productos importados, en los que haya más de un fabricante del principio activo (que utilizan el mismo banco celular y los mismos métodos de cultivo y purificación) en el Certificado de Autorización de Venta de origen deben constar todos los fabricantes del principio activo. Se deberá validar el proceso en todas las plantas y aportar documentación que demuestre que las características del principio activo permanecen incambiadas.
- e- Definición de tamaño de lote y fórmula cualicuantitativa en que se mantiene la materia prima cuando corresponda.

- f- Metodología analítica completa del principio activo incluyendo su validación.
- g- Especificaciones del principio activo para su liberación.
- h- Certificado de análisis de tres (3) lotes consecutivos debiendo contar con los datos crudos que le podrán ser solicitados.
- i- Estudios de estabilidad del principio activo, detallando envase empleado, condiciones de almacenamiento y vida útil para el principio activo.

Art. 10) Información sobre la Especialidad Farmacéutica.

Se deberá presentar la siguiente información:

- a- Nombre.
- b- Características farmacotécnicas.
- c- Fórmula cuali-cuantitativa.
- d- Especificaciones de los excipientes.
- e- Descripción del envase.
- f- Descripción detallada del método de elaboración y su validación, especificando adecuadamente los equipos utilizados y sus características. Estudios de desarrollo de la forma farmacéutica, formulación, sistema de cierre. Definición de lote, tamaño de lote y Master Fórmula.
- g- Metodología analítica completa incluyendo su validación.
- h- Especificaciones del producto terminado para su liberación y para su vida útil, incluyendo las especificaciones de impurezas y sustancias relacionadas.
- i- Certificado de análisis de tres (3) lotes de producción, elaborados con distintos lotes de principio activo, debiendo contar con los datos crudos que le podrán ser solicitados.
- j- Estudios de estabilidad del producto terminado en condiciones naturales y en las condiciones aceleradas que correspondan, indicando número y tamaño de lote así como vencimiento de la materia prima empleada y del producto farmacéutico, descripción de envase y toda otra característica relevante. Para productos de cadena de frío se debe presentar estudio que determine cuanto tiempo puede estar el producto fuera de las condiciones de almacenamiento especificadas.
- k- Condiciones de conservación y validación de la cadena de transporte.
- l- Rotulado de envase primario, secundario y prospecto.

Art. 11) Información Preclínica.

Presentar la siguiente información:

- a- Estudios Farmacodinámicos.
- b- Estudios Farmacocinéticos.
- c- Estudios de Toxicidad.

Art. 12) Información Clínica.

Presentar la siguiente información:

- a- Estudios Fase I.
- b- Estudios Fase II.
- c- Estudios Fase III.
- d- Estudio Fase IV (si hubiera).
- e- Estudios de Inmunogenicidad.

Art. 13) Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo.

La empresa, a través de su responsable calificado en farmacovigilancia a nivel nacional y de su director técnico, presentará el Plan de Farmacovigilancia que ha definido para cada MB en particular, y su Plan de Gestión de Riesgos, enmarcado en su Sistema de Farmacovigilancia, que le permita informar la aparición de eventos adversos esperados o imprevistos, y evaluar el perfil de seguridad y efectividad del medicamento a lo largo de su ciclo de vida. Los informes generados que deben incluir las acciones llevadas a cabo se presentarán anualmente ante la Unidad de Farmacovigilancia, comunicando las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) según la reglamentación vigente.

CAPÍTULO III: Registro de Medicamentos Biotecnológicos Similares (Por comparabilidad)

Art. 14) Información general y administrativa, Información sobre el/los principios activos, Información sobre la Especialidad Farmacéutica.

Presentar lo solicitado en los Arts. 8, 9 y 10 del Capítulo II.

Art. 15) Protocolo de comparabilidad de Calidad.

Presentar un protocolo donde se realice la caracterización de varios lotes representativos del MBR (mínimo 3 lotes), y el diseño de un proceso de fabricación que produzca un MBS de características similares en cuanto a calidad.

La información requerida en este protocolo dependerá entre otros, del producto a comparar, de su principio activo y del estado de la ciencia, y su evaluación será caso a caso.

Se indica a continuación una lista no exhaustiva de la información a presentar:

- a- Elección del MBR. La autoridad evaluará esta elección.
- b- Declaración de número de lote del MBR empleado, su lugar de fabricación y el del principio activo.
- c- Aislamiento del principio activo del MBR (si fuera necesario), y demostración que el mismo no se afecta por el proceso.
- d- Caracterización completa de propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunoquímicas del MBS y su comparación en igualdad de condiciones con el MBR. Perfil de impurezas.
- e- Estudio y evaluación del impacto clínico de las diferencias debidas, entre otros, a perfiles de glicosilación u oxidación, excipientes, cantidad y tipo de impurezas, y su impacto desde el punto de vista de seguridad y eficacia.
- f- Otra que el estado de la ciencia así lo determine.

Art. 16) Protocolo de comparabilidad Preclínica.

El tipo y extensión de los estudios a realizar dependerá entre otros, del tipo de producto, del estado de la ciencia, y de la similaridad demostrada en el protocolo de comparabilidad de Calidad, y será evaluado caso a caso. Los estudios preclínicos se deben realizar utilizando la formulación final del MBS salvo que se justifique el uso de otra formulación.

La información a presentar comprende:

- a- Estudios in vitro: estos estudios en general se realizan durante la comparabilidad de Calidad, al estudiar las características biológicas e inmunoquímicas del MBS en comparación con las del MBR. Deben estar diseñados y tener la sensibilidad necesaria para detectar diferencias entre el MBS y el MBR. En el caso de anticuerpos monoclonales, se deberán realizar ensayos que abarquen los aspectos funcionales de los mismos.
- b- Estudios in vivo de actividad biológica y de toxicidad. En el caso de necesitarse información adicional a los estudios in vitro, se deberá evaluar la metodología a utilizar y la especie animal relevante para ello.

Art. 17) Protocolo de comparabilidad Clínica.

Los ensayos clínicos se deben realizar utilizando la formulación final del MBS. Se debe justificar la estrategia utilizada en cada estudio. La autoridad sanitaria definirá la necesidad de realizar o presentar ensayos clínicos. El tipo y extensión de los estudios a realizar dependerá entre otros, del tipo de producto, del estado de la ciencia, y de la similaridad demostrada en los protocolos de comparabilidad de Calidad y Preclínica, y será evaluado caso a caso.

La información a presentar comprende:

- a- Estudios Farmacocinéticos de dosis única, en estado estacionario, o de dosis múltiples, según corresponda. El estudio debe incluir las características de absorción, biodisponibilidad y eliminación.
- b- Estudios Farmacodinámicos: una vez demostrado que la potencia y los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos del MBS y el MBR son comparables, se debe realizar ensayos clínicos confirmatorios para demostrar la similaridad de eficacia entre el MBS y el MBR.

- c- Estudios Farmacocinéticos y Farmacodinámicos comparativos: en algunos casos estos estudios pueden ser suficientes para demostrar una eficacia similar entre el MBS y el MBR, siempre que se aporten argumentos científicos que así lo avalen.
- d- Estudios de Eficacia: la similaridad de eficacia entre el MBS y el MBR deberá demostrarse mediante uno o más ensayos clínicos aleatorizados y controlados. Los estudios de equivalencia son los más indicados para garantizar que el MBS no es clínicamente menos o más eficaz que el MBR.
- e- Estudios de Seguridad: se debe caracterizar el perfil de seguridad del MBS en comparación con el MBR. Estos datos se obtienen generalmente de los estudios de eficacia.
- f- Estudios de Inmunogenicidad: deben ser realizados en seres humanos comparando la frecuencia y el tipo de anticuerpos producidos contra el MBS y el MBR. Los anticuerpos se deberán caracterizar y se deberá evaluar sus posibles consecuencias clínicas.
- g- En caso de otras indicaciones clínicas que no hayan sido las previamente estudiadas, de corresponder, se podrá presentar, si existen argumentos científicos que lo avalen, la extrapolación de los datos de eficacia y seguridad obtenidos anteriormente, solicitud que será evaluada.

Art. 18) Farmacovigilancia y Plan de Gestión de Riesgos.

Presentar lo solicitado en el Art. 13 del Capítulo II.

Art. 19) Rotulación y Prospecto de MBS.

El MBS debe ser claramente identificable mediante un nombre comercial único.

En el rotulado secundario se debe indicar que se trata de un MBS.

La información de prospecto del MBS debe ser lo más similar posible a la del MBR, en particular en lo que se refiere a la posología e información de seguridad.

Si el MBS tuviera menos indicaciones que el MBR, se debe dejar claramente establecido este hecho en la información de prospecto.

CAPÍTULO IV: Renovación de Registro de Medicamentos Biotecnológicos

Art. 20)

Para solicitar la renovación de registro de Medicamentos Biotecnológicos, las empresas, deben cumplir con los requisitos establecidos en la normativa vigente para las renovaciones de Registro de Medicamentos y con las disposiciones establecidas en el presente reglamento.

Art. 21) Medicamentos registrados luego de la vigencia del presente reglamento.

Se debe presentar la información solicitada en el Art. 8, y Declaración Jurada de que no ha sufrido ninguna modificación la información solicitada en los Art. 9 y 10 del Capítulo II, adicionando un estudio de estabilidad realizado en los últimos 5 años, y un resumen del informe de Farmacovigilancia activa del período. En el caso que la información solicitada en los art. 9 y 10 del Capítulo II haya sufrido modificaciones, las mismas deberán estar autorizadas como tales por la Autoridad Sanitaria.

Art. 22) Medicamentos registrados anteriormente a la vigencia del presente reglamento.

Se debe presentar la información solicitada en los Art. 8, 9 y 10 del Capítulo II adicionando un estudio de estabilidad realizado en los últimos 5 años, y un resumen del informe de Farmacovigilancia del período.

La renovación del registro se podrá solicitar por:

a- por protocolo completo, aportando toda la información solicitada en el Capítulo II.

b- por comparabilidad, aportando toda la información solicitada en el Capítulo III.

Aquellos productos que deban presentar la renovación dentro de los 12 meses siguientes a la promulgación del presente documento, y que no cuenten con los estudios de Farmacovigilancia activa, dispondrán de un año para la presentación de los mismos.

La Autoridad Sanitaria podrá considerar evaluar la renovación de MB registrados con anterioridad a la vigencia del presente documento, con los estudios de farmacovigilancia activa realizados.

CAPÍTULO V: Información para el profesional médico

Art. 23)

Al registrar o renovar un MB, se debe presentar ante la autoridad sanitaria, todos los proyectos de difusión y promoción destinados a los profesionales médicos. En el caso de MBS, se debe indicar en los mismos que se trata de un MBS y se puede reseñar los estudios que se han llevado a cabo con el MBS incluyendo el nombre del MBR utilizado para la comparabilidad, y la información específica sobre el MBS.

CAPÍTULO VI: Modificación a Datos de Registro de Medicamentos Biotecnológicos

Art. 24)

A los efectos de solicitar la modificación de cualquiera de los datos de registro antes mencionados, las empresas deben cumplir con los requisitos establecidos en la normativa vigente para todos los medicamentos. Toda modificación debe fundamentarse científicamente siguiendo las disposiciones establecidas en el presente reglamento.

Para el caso de que la modificación de registro consista en un cambio en el sitio de dilución del bulk concentrado y de fraccionamiento del bulk final, no se requerirán nuevos estudios clínicos siempre que se demuestre que no se produce una modificación significativa del principio activo.

No puede implementarse ninguna modificación que no haya sido previamente autorizada.

CAPÍTULO GENERAL

Art. 25)

El incumplimiento de lo establecido en el presente documento hará pasible al incumplidor de la aplicación de las sanciones previstas en la normativa sanitaria.