DECRETOS

Nº 37006-S

LA PRESIDENTA DE LA REPÚBLICA

Y LA MINISTRA DE SALUD

Con fundamento en los artículos 11, 140 incisos 3), 8), 18) y 20); 146 de la Constitución Política; 11, 25, 27, 28, párrafo 2, inciso b) de la Ley Nº 6227 del 2 de mayo de 1978 “Ley General de la Administración Pública”; la Ley Nº 5395 de 30 de octubre de 1973 “Ley General de Salud”; la Ley Nº 8279 del 2 de mayo del 2002 “Ley del Sistema Nacional para la Calidad”; y la Ley Nº7475 del 20 de diciembre de 1994 “Ley de Aprobación del Acta Final en que se incorporan los resultados de la Ronda de Uruguay de Negociaciones Comerciales Multilaterales”, y

Considerando:

1º—Que de conformidad con el artículo 1 de la Ley General de Salud, la salud de la población es un bien de interés público tutelado por el Estado.

2º—Que el artículo 2 de la Ley General de Salud le otorga al Ministerio de Salud, actuando a nombre del Estado, la función esencial de velar por la salud de la población.

3º—Que la misión del Ministerio de Salud es garantizar la protección y el mejoramiento del estado de salud de la población, mediante el ejercicio efectivo de la rectoría y el liderazgo institucional, con enfoque de promoción de la salud y participación social inteligente, bajo los principios de transparencia, equidad, solidaridad y universalidad.

4º—Que es obligación del Ministerio de Salud proteger la salud de la población y en este caso específico en materia de medicamentos biológicos, es su obligación velar por que los productos comercializados en el país, sean de calidad, seguros y eficaces, por lo que se hace necesario establecer requisitos específicos para el registro de este tipo particular de medicamentos.

5º—Que mediante Decreto Ejecutivo Nº 28466-S del 08 de febrero del 2000, publicado en *La Gaceta* Nº 42 del 29 de febrero del 2000, el Poder Ejecutivo promulgó el “Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos”. Este reglamento no contempla los requisitos correspondientes para el registro de medicamentos de origen biológico ni la exigencia de los planes de manejo de riesgo y vigilancia post comercialización requeridos en virtud de su complejidad por lo que se hace necesario emitir la respectiva regulación. **Por tanto,**

DECRETAN:

Artículo 1º—Aprobar el siguiente Reglamento Técnico:

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

1. OBJETIVO Y ÁMBITO DE APLICACIÓN

El presente reglamento tiene como objetivo establecer los requisitos y trámites necesarios para la inscripción y control de medicamentos biológicos de uso humano y aplica a todos los productos de este tipo, sean producidos en el territorio nacional o importados.

2. REFERENCIAS

Este reglamento se complementa con:

- 2.1. Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos. Decreto Ejecutivo N° 28466-S de 8 de febrero de 2000, publicado en *La Gaceta* N° 42 del 29 de febrero del 2002, y sus modificaciones.
- 2.2. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.02:04 Productos Farmacéuticos. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano. Anexo de la Resolución N°142-2005 (COMIECO-XXXII). Decreto Ejecutivo N° 33416-COMEX-SALUD-MEIC del 10 de agosto de 2006, publicado en *La Gaceta* N° 218 del 14 de noviembre de 2006.
- 2.3. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.39:06 Productos Farmacéuticos. Reglamento de Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos. Resolución N° 142-2005 (COMIECO-XL). Decreto Ejecutivo N°33725-COMEX-SALUD-MEIC del 8 de enero del 2007, publicado en *La Gaceta* N° 80 del 26 de abril de 2007.
- 2.4. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano. Anexo de la Resolución N°256-2010 (COMIECO-LIX). Decreto Ejecutivo N° 36638-COMEX-S-MEIC del 30 de marzo del 2011, publicado en *La Gaceta* N° 129 del 05 de julio del 2011.
- 2.5. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.47:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Verificación de la Calidad. Resolución N° 214-2007 (COMIECO-XLVII). Decreto Ejecutivo N° 34480-COMEX-SALUD-MEIC del 9 de enero de 2008, publicado en *La Gaceta* N° 85 del 05 de mayo de 2008.

3. ABREVIATURAS

- 3.1. **ADN:** Ácido desoxirribonucleico.
- 3.2. **ELISA:** Ensayo por inmuno absorción ligado a enzimas (ELISA por las siglas en inglés de “Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay”).
- 3.3. **EMA:** Agencia Europea de Medicamentos (EMA sus siglas en inglés).

- 3.4. **FDA:** Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América (FDA sus siglas en inglés).
- 3.5. **ICH:** Conferencia Internacional sobre la Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH sus siglas en inglés).
- 3.6. **OMS:** Organización Mundial de la Salud (WHO por sus siglas en inglés).
- 3.7. **RIA:** Radioinmunoensayo (RIA por las siglas en inglés de “Radioimmunoassay”).
- 3.8. **UI:** Unidad Internacional.
- 3.9. **VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

4. DEFINICIONES

Para efectos de interpretación y aplicación del presente Reglamento se establecen las siguientes definiciones:

- 4.1. **acilación:** es la reacción por medio de la cual un grupo acilo se adiciona a una molécula.
- 4.2. **actividad biológica:** Habilidad o capacidad específica de un producto para desarrollar un efecto biológico definido. La potencia es una medida cuantitativa de la actividad biológica.
- 4.3. **ADN recombinante:** Molécula de ADN formada por la unión de dos moléculas heterólogas, es decir, de diferente origen. Generalmente se aplica este nombre a moléculas producidas por la unión artificial y deliberada, in vitro, de ADN proveniente de dos organismos diferentes que normalmente no se encuentran juntos. Al introducirse este ADN recombinante en un organismo se produce una modificación genética que permite la adición de un nuevo ADN al organismo conllevando a la modificación de rasgos existentes o la expresión de nuevos rasgos. Este proceso es mediante técnicas de ingeniería dirigida y difiere de la recombinación genética que ocurre sin intervención del hombre dentro de la célula.
- 4.4. **adyuvante:** Componente inerte de un medicamento biológico que potencia la respuesta inmunitaria frente a un antígeno o la actividad biológica del principio activo del medicamento.
- 4.5. **agente adventicio:** Material contaminante (químico, bioquímico o microbiano) introducido accidentalmente y que no es parte del proceso de manufactura del principio activo o del producto final.
- 4.6. **agente conservante:** Agente químico incluido en los medicamentos para prevenir el deterioro por oxidación (antioxidantes) o para matar o inhibir el crecimiento de microorganismos introducidos accidentalmente durante el proceso de manufactura o su uso (conservantes antimicrobianos).
- 4.7. **aminoácidos:** Ácidos carboxílicos, alifáticos y aromáticos con un grupo amino sustituido presentes en forma libre o combinados entre sí como constituyentes de las proteínas.

- 4.8. **anticuerpo**: Proteína plasmática de la familia de las inmunoglobulinas que reconoce específicamente antígenos. Están presentes en las membranas de las células B y son secretadas por células plasmáticas.
- 4.9. **antígeno**: Sustancia que el organismo reconoce como extraña (“no propia”) y contra la cual desencadena una respuesta inmunitaria.
- 4.10. **antígeno HBs**: Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.
- 4.11. **antitoxina**: Preparación de inmunoglobulinas o fragmentos de inmunoglobulinas fraccionada del plasma de personas o animales inmunizados con toxinas.
- 4.12. **antiveneno**: Preparación de inmunoglobulinas o fragmentos de inmunoglobulinas fraccionada del plasma de animales inmunizados con venenos de serpientes y otros animales ponzoñosos.
- 4.13. **banco de células de trabajo**: Cultivo de células derivado de un banco de células maestro que son destinados a la preparación de los cultivos de producción.
- 4.14. **banco de células maestro**: Cultivo de células caracterizadas, de origen conocido, que son distribuidos en contenedor o envases, en una misma operación, de tal manera que se asegura su uniformidad y estabilidad durante el almacenamiento.
- 4.15. **biodisponibilidad**: Velocidad y extensión en que la fracción activa de un medicamento se absorbe y está disponible en los sitios de acción.
- 4.16. **caracterización**: Determinación de las propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, las propiedades inmunoquímicas, la pureza e impurezas de los productos biológicos, utilizando técnicas analíticas.
- 4.17. **cepa**: Grupo de organismos de una misma especie que poseen una o pocas características distintivas; las cuales se mantienen artificialmente con propósitos de domesticación, para experimentos genéticos o para el control de calidad de medicamentos.
- 4.18. **cepa vacunal**: Cepa utilizada para la fabricación de una vacuna particular.
- 4.19. **citomegalovirus (CMV)**: Pertenece a un grupo de herpes virus que produce inclusiones intranucleares de determinadas células y agrandamiento (hipertrofia) de las células de varios órganos.
- 4.20. **cosecha o cultivo celular**: Proceso mediante el cual las células, ya sean procariotas o eucariotas, pueden crecer in vitro en condiciones controladas.
- 4.21. **deseccación**: Método aplicado para la eliminación de agua a fin de obtener una sustancia o mezcla anhidra.
- 4.22. **ejercicio de biosimilitud**: Proceso que describe las actividades, incluyendo el diseño y conducción de estudios (preclínicos, clínicos y de calidad) y evaluación de los datos, para

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

- 4.23. **eliminación viral:** Remoción física de las partículas virales o inactivación de la infectividad de un virus específico en un producto o principio activo.
- 4.24. **estabilizador:** Sustancia empleada para la conservación del estado genuino de un material biológico evitando las alteraciones enzimáticas.
- 4.25. **estudio clínico:** investigación realizada en seres humanos destinada a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos de un producto en investigación y/o identificar reacciones adversas relacionadas con un producto en investigación, con el fin de generar información que permita valorar su seguridad y eficacia. Los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos.
- 4.26. **estudio de biodisponibilidad:** Estudios farmacocinéticos en los que a través de un diseño experimental preestablecido, permiten determinar la biodisponibilidad de un principio activo.
- 4.27. **estudio de eficacia clínica:** Estudio sobre el poder o capacidad del medicamento de producir el efecto deseado.
- 4.28. **estudio de inmunogenicidad:** Estudio de calidad, no - clínico o clínico para determinar la reacción inmune que puede generar un producto.
- 4.29. **estudio de seguridad:** Estudio que evalúa el riesgo médico asociado al uso del medicamento.
- 4.30. **estudio farmacocinético:** Estudio de la manera en que se absorben, distribuyen y eliminan del cuerpo los medicamentos.
- 4.31. **estudio farmacodinámico:** Estudio de la forma en que se produce el efecto terapéutico de un medicamento.
- 4.32. **estudio preclínico:** Estudio para evaluar la actividad y los efectos del medicamento en animales enteros, órganos aislados o modelos in Vitro.
- 4.33. **factores de coagulación:** Proteínas que están involucradas con el mecanismo de la cascada de la coagulación de la sangre.
- 4.34. **farmacovigilancia:** Actividad destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados del uso de medicamentos de uso humano una vez comercializados.
- 4.35. **fermentación:** Proceso de crecimiento de microorganismos para generar diferentes productos químicos o compuestos farmacéuticos.
- 4.36. **formación de puentes disulfuro:** Es la reacción por medio de la cual dos grupos sulfhidrilo (-SH) son oxidados para formar un enlace covalente azufre-azufre (-S-S-).

- 4.37. **fosforilación:** es la adición de un grupo fosfato a una proteína o molécula orgánica.
- 4.38. **glicosilación:** Es la reacción en la cual un carbohidrato es enlazado a un grupo funcional de otra molécula, ya sea proteína, lípido o cualquier molécula orgánica.
- 4.39. **guía internacional:** Documento o directriz elaborada por instituciones internacionales.
- 4.40. **hibridoma:** Célula híbrida cultivable in Vitro de forma indefinida, obtenida por fusión in Vitro de células plasmáticas tumorales (de mieloma) con células normales productoras de anticuerpos (Linfocitos B) de animales previamente inmunizados.
- 4.41. **impureza:** cualquier componente presente en el principio activo o en el producto terminado que no corresponde con el producto deseado, con sustancias relacionadas al producto o con los excipientes, incluyendo aquellos componentes de la solución amortiguadora. Tal impureza puede estar relacionada con el proceso o con el producto.
- 4.42. **inactivación viral:** Inhibición de la actividad biológica de los virus, a fin de obtener productos biológicos de alta seguridad, por medios físicos (rayos UV, ultrasonidos, radiaciones ionizantes), físico-químicos (calor húmedo, pH extremos, tanto altos como bajos, y desecación) o químicos (formol, oxidantes, enzimas proteolíticas).
- 4.43. **inmunogenicidad:** Capacidad de un antígeno para desencadenar una respuesta inmunitaria, que puede neutralizar la actividad biológica de un medicamento, afectar la respuesta clínica, impactar negativamente el tratamiento subsiguiente o causar reacciones adversas potencialmente fatales.
- 4.44. **inmunoglobulinas:** Proteínas plasmáticas que actúan como anticuerpos para la defensa específica del organismo.
- 4.45. **institución internacional:** Institución abierta a las instituciones competentes de por lo menos todos los miembros de la Organización Mundial de Comercio (de conformidad con el Anexo 1 del Acuerdo de Obstáculos Técnicos al Comercio).
- 4.46. **líneas celulares:** Tipo de población celular que se origina por el subcultivo en serie de una población de células primarias, que pueden ser almacenadas.
- 4.47. **medicamento de ADN recombinante o biotecnológico:** Proteína o ácido nucleico que se obtiene a partir de un organismo modificado con tecnología de ADN recombinante (ADNr) o tecnología de hibridoma o líneas celulares transformadas.
- 4.48. **medicamento biológico:** Producto farmacéutico que ha sido elaborado con materiales de partida (de los cuales se fabrica o de los que se extrae el principio activo) de origen biológico, tales como microorganismos, órganos y tejidos de origen animal o vegetal, células o fluidos (incluyendo sangre y plasma) de origen humano o animal y los diseños celulares (sustratos celulares, sean o no recombinantes, incluidas las células primarias); así como los productos de origen biotecnológicos, los relacionados con la terapia génica o celular y los de naturaleza compleja o alta complejidad molecular de origen biológico que en el futuro se considerarán a la luz de los conocimientos científicos y la experiencia reguladora obtenida hasta ese momento.

- 4.49. **medicamento biológico de referencia:** Es el producto biológico con el cual el medicamento de prueba pretende demostrar ser biosimilar.
- 4.50. **medicamento o producto innovador:** Es aquel medicamento biológico que se autorizó primero para su comercialización, en el primer país de origen, sobre la base de su documentación de eficacia, seguridad y calidad.
- 4.51. **medicamento o producto innovador de origen alterno:** Es aquel medicamento biológico innovador que no es fabricado en el primer país de origen.
- 4.52. **medicamento biosimilar:** Medicamento biológico que ha demostrado mediante el ejercicio de biosimilitud que es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia al medicamento biológico de referencia.
- 4.53. **medicamento hemoderivado:** Medicamento obtenido por procedimientos industriales, cuya materia prima sea la sangre o el plasma humano; dichos medicamentos incluyen, en particular, la albúmina, los factores de coagulación y las inmunoglobulinas de origen humano.
- 4.54. **medio de cultivo:** Sustancia sólida o líquida utilizada para el cultivo, el aislamiento, identificación o el almacenamiento de microorganismos, células o tejidos.
- 4.55. **modificaciones postraduccionales:** son las modificaciones que la célula le introduce a una proteína luego de que esta ha sido sintetizada en el ribosoma; estas modificaciones pueden ser glicosilaciones, fosforilaciones, acilaciones o formación de puentes disulfuro. Estas son llevadas a cabo en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi y son muy dependientes del tipo de célula.
- 4.56. **parvovirus B19:** Familia de los virus ADN, monocatenario, sin envoltura, de simetría icosaédrica y pequeño tamaño (de 16 – 26 nm), aislado en el hombre y que se asocia a diversos tipos de anemia hemolítica y a eritema infeccioso infantil o Quinta enfermedad.
- 4.57. **pegilación:** es el proceso de pegar de forma covalente una cadena de polietilenglicol a otra molécula, generalmente a un medicamento o proteína de uso terapéutico.
- 4.58. **plasma:** Porción líquida que queda tras la separación de los elementos celulares de la sangre total anticoagulada, mediante centrifugación, sedimentación o plasmaféresis.
- 4.59. **plasmaféresis:** Procedimiento que consiste en extraer sangre total de un donante, separar el plasma de los elementos celulares y devolver las células sanguíneas al donante.
- 4.60. **preservante:** Agente químico agregado para prevenir el deterioro por oxidación (antioxidantes) o para matar o inhibir el crecimiento de microorganismos introducidos accidentalmente durante el proceso de manufactura o su uso (conservante antimicrobiano).
- 4.61. **principio activo (para medicamentos biológicos):** Sustancia o mezcla de sustancias de origen biológico responsables de un efecto farmacológico específico.

- 4.62. **prión**: Agente infeccioso, constituido exclusivamente por proteínas, que produce alteraciones neurodegenerativas contagiosas en diversas especies animales.
- 4.63. **prueba ELISA**: Inmunoensayo sobre fase sólida para un análisis cuantitativo en el cual uno de los reactivos está enlazado con una enzima y ésta cataliza una reacción cuyo producto puede ser medido espectrofotométricamente.
- 4.64. **prueba RIA**: Método radioinmunológico para la determinación cuantitativa de cantidades de sustancias a escala de nanogramos.
- 4.65. **reactogenicidad**: Reacciones adversas locales o sistémicas que se considera que se han producido en relación causal a la aplicación de una vacuna u otro producto biológico.
- 4.66. **seroconversión**: Aumentos en las concentraciones de anticuerpos específicos, ya sea porque se correlacionen con la transición de seronegativo a seropositivo, o con un aumento significativo de niveles preexistentes de anticuerpos. Este parámetro proporciona información sobre la inmunogenicidad de vacunas.
- 4.67. **sustancia auxiliar (excipiente)**: Sustancia que a las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, carece de actividad farmacológica, sin embargo se añade intencionalmente al principio activo para asegurar la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración del producto terminado.
- 4.68. **sustrato celular**: Células utilizadas para la manufactura de un producto.
- 4.69. **terapia génica o celular**: Procedimiento médico que consiste en reemplazar, manipular o complementar los genes no funcionales con genes sanos para que puedan funcionar con normalidad.
- 4.70. **trazabilidad**: Capacidad de rastrear cada unidad individual de sangre o componentes sanguíneos derivados o de cualquier otro tipo de producto biológico, desde el donante o el cultivo microbiano o celular que le dio origen hasta su destino final, ya sea un receptor, un fabricante de medicamentos o su disposición final y viceversa.

5. REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS:

- 5.1. Cuando científicamente no proceda la presentación de alguno de los estudios o documentos mencionados en el presente Reglamento, el solicitante deberá presentar la justificación para su valoración por parte del Ministerio de Salud.
- 5.2. Para el registro sanitario de los medicamentos biológicos se debe presentar un expediente siguiendo el formato y el contenido establecido en el artículo 27 del Decreto N° 28466-S de 8 de febrero de 2000 “Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos”, publicado en *La Gaceta* N° 42 del 29 de febrero del 2000 y sus reformas o la normativa de registro sanitario vigente; excepto lo mencionado en el numeral 27.2.15. Información relativa a seguridad y eficacia de dicho Reglamento, que en el caso de los productos biológicos deberá atender lo dispuesto en los siguientes numerales.

5.3. Información sobre el estatus regulatorio del producto a nivel internacional: Listado de Autoridades Sanitarias que tienen registrado el producto a la fecha del trámite ante el Ministerio de Salud y de las que han realizado inspecciones en los últimos dos años a los laboratorios fabricantes de los productos terminados.

5.4. Información relativa a seguridad y eficacia para los medicamentos biológicos. La documentación científica presentada, referida a los informes concluyentes de los estudios clínicos, debe haber sido elaborada en un período no mayor a diez años. En caso de que los estudios mencionados anteriormente, se hayan realizado hace más de 10 años, el solicitante deberá presentar la justificación para su valoración por parte del Ministerio de Salud. Todos los informes concluyentes de los estudios clínicos deben referirse al mismo producto y forma farmacéutica que se presenta para su registro sanitario.

5.4.a. Para productos biológicos que contienen principios activos no comprendidos en la formulación de un producto registrado previamente en Costa Rica:

i) En caso de productos que contengan entidades químicas no comprendidas en la formulación de un producto previamente registrado:

- Informes concluyentes de los resultados de los estudios preclínicos (incluyendo la información de parámetros farmacodinámicos in vivo e in Vitro).
- Informes concluyentes de los resultados de los estudios clínicos fases I, II y III (incluyendo estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos y estudios clínicos y estudios de inmunogenicidad).

Nota: La entidad química presente en los productos biológicos será considerada como no previamente registrada, cuando no haya estado presente en un producto previamente registrado, o cuando tenga una estructura molecular distinta a la del producto ya registrado y por tanto, cuando se presente para registro, deberá aportar la Información relativa a seguridad y eficacia mencionada en este numeral.

Los datos de prueba presentados bajo el presente numeral, para el registro sanitario de un producto farmacéutico nuevo, se protegerán contra el uso comercial desleal, de conformidad con, y por el plazo establecido en la Ley N° 7975 del 04 de enero de 2000 “Ley de Información no Divulgada”, y su Reglamento.

ii) En caso de productos farmacéuticos que contienen entidades químicas incluidas en productos previamente registrados cuyo principio activo corresponde a nuevos derivados, tales como los pegilados u otros, deberán presentar:

- Informes concluyentes de los resultados de los estudios clínicos fases I, II y III.

5.4.b. Para medicamentos biológicos que contienen principios activos comprendidos en la formulación de un producto previamente registrado en Costa Rica pero que presentan:

i) Nuevas combinaciones fijas de principios activos:

- Informes concluyentes de los resultados de los estudios clínicos fases I, II y III. Tales informes deben comparar la proporción o dosis existente y la nueva, incluyendo estudios de biodisponibilidad.

ii) Nueva forma farmacéutica con una vía de administración ya registrada:

- Informes concluyentes de los resultados de estudios de biodisponibilidad.

iii) Nueva forma farmacéutica con una nueva vía de administración:

- Informes concluyentes de los resultados de estudios preclínicos y estudios clínicos fases I, II y III.
 - iv) Nueva forma farmacéutica con una nueva forma de liberación:
 - Informes concluyentes de los resultados de estudios clínicos fases I, II y III.
 - v) Nuevas potencias o concentraciones de principios activos previamente registrados:
 - Informes concluyentes de los resultados de estudios de biodisponibilidad y estudios clínicos fases II y III.
 - vi) Nuevas vías de administración con una forma farmacéutica ya registrada:
 - Informes concluyentes de los resultados de estudios de biodisponibilidad y clínicos fases II y III.
- 5.5. Además de los requisitos mencionados en el numeral anterior, para el registro de los medicamentos biológicos, se deberán adjuntar al expediente los documentos establecidos en los apartados siguientes en el orden en que se mencionan.

5.6. Para los medicamentos ADN recombinantes o biotecnológicos se debe presentar:

- 5.6.a. Información de calidad relacionada a las propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas del principio activo:
- i) Descripción, estructura química, secuencia de aminoácidos, modificaciones postraduccionales, propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas.
 - ii) Descripción del proceso de fabricación, de los controles durante el proceso, del control del sustrato celular, del control de las etapas críticas y de los productos intermedios y de la validación de los procesos.
 - iii) Descripción de la metodología para la caracterización, incluyendo la descripción de la estructura química y las impurezas relacionadas con el producto y el proceso y contaminantes.
 - iv) Descripción de los controles del principio activo, incluyendo especificaciones, métodos analíticos y validación de los métodos analíticos.
 - v) Descripción de los patrones o materiales de referencia.
 - vi) Descripción del sistema cierre-envase.
 - vii) Descripción y resultados del estudio de estabilidad.
- 5.6.b. Información de calidad relacionada a las propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas del producto terminado:
- i) Descripción del producto y de su composición.
 - ii) Descripción del proceso de fabricación, de los controles durante el proceso, del control de las etapas críticas y de los productos intermedios y de la validación de los procesos.
 - iii) Descripción del control de calidad, incluyendo especificaciones, métodos analíticos, validación de los métodos analíticos, análisis de los resultados de los lotes utilizados para

las especificaciones, caracterización de impurezas y contaminantes y justificación de las especificaciones que garanticen la uniformidad lote a lote.

Cuando está involucrado más de un fabricante indicar en que paso interviene cada uno.

- iv) Descripción de los patrones o materiales de referencia.
- v) Descripción de la evaluación de la seguridad frente a infecciones por agentes adventicios. Detalles sobre la inactivación y eliminación viral.
- vi) Plan de manejo de riesgos y de fármaco vigilancia post-comercialización.

NOTA 1: Estos requisitos aplican para el medicamento innovador y en el caso de biosimilares deberán presentar además, el ejercicio de biosimilitud relacionado a la calidad en comparación al medicamento biológico de referencia, para determinar que las diferencias no tienen implicaciones en su seguridad y eficacia. En la documentación aportada debe quedar especificado el nombre del medicamento al que se pretende ser biosimilar y el nombre del laboratorio que lo fabrica.

NOTA 2: El ejercicio de biosimilitud deberá hacerse tanto para el producto terminado como para el principio activo, tal como se detalla en el numeral 5.12. y para ello se seguirán las guías internacionales de la OMS y en ausencia de éstas, se podrán utilizar las emitidas por la FDA, EMA o ICH. No obstante lo anterior, se podrán adoptar como oficiales las guías de otros países, una vez que el Ministerio de Salud compruebe que son de aceptación internacional y sean oficializadas mediante Resolución Administrativa que se deberá publicar en el Diario Oficial *La Gaceta* junto con los instructivos, formularios y cualquier otro documento que corresponda y colocadas en la página Web del Ministerio de Salud.

5.7. Para los productos hemoderivados y las vacunas se debe presentar el método de fabricación que debe contener la siguiente información:

5.7.a. Fórmula maestra, incluyendo el tamaño de lote.

5.7.b. Descripción de los materiales de partida de origen biológico tales como: cepas, líneas celulares, microorganismos, donaciones de plasma o componentes de sangre, células o sustratos celulares y medios de cultivo. Incluyendo: especificaciones de control de calidad, métodos de análisis validados y métodos para la exclusión de agentes adventicios.

5.7.c. Descripción del proceso de fabricación:

- i) Diagrama del flujo de fabricación señalando los controles del proceso y cuando participe más de un fabricante, indicar en qué paso interviene cada uno.
- ii) Descripción completa de todo el proceso, métodos de fabricación y sus controles. Información sobre los pasos de fermentación, cosecha y purificación, si la fabricación del producto los aplica, incluyendo los criterios de aceptación y rechazo.
- iii) Especificaciones de control del proceso y los métodos analíticos emitidos por el fabricante, los cuales deben estar validados.
- iv) Criterios de reproceso para cada etapa.

- v) Especificaciones de calidad que incluyan la caracterización y pureza del producto obtenido en cada etapa y las técnicas analíticas utilizadas para su comprobación.
 - vi) Descripción de los procesos de doble inactivación viral, agente empleado y método para verificar la efectividad del proceso, según aplique.
 - vii) Documento en el que el fabricante indique que su proceso de manufactura logra para todos los lotes fabricados, una reducción máxima de la infectividad por priones, de acuerdo con el estado actual del conocimiento.
- 5.7.d. Certificados analíticos, deben contener las especificaciones de calidad de Principio(s) activo(s), Sustancia(s) auxiliar(es), Producto en proceso, Producto terminado y Material(es) de referencia. Los resultados analíticos de los componentes del medicamento se deben expresar en unidades de peso, o de actividad biológica según proceda. Estos certificados deben incluir:
- i) Nombre de la sustancia o producto.
 - ii) Etapa de elaboración en caso de productos en proceso.
 - iii) Fecha y lugar de fabricación.
 - iv) Número del lote.
 - v) Tamaño del lote.
 - vi) Parámetros de calidad físicos, químicos, biológicos y microbiológicos con sus límites y resultados.
 - vii) Fecha de vencimiento cuando proceda.
 - viii) Fecha y lugar de análisis, nombre del responsable del análisis y decisión de conformidad de acuerdo con las especificaciones.
 - ix) Referencia del método oficial utilizado o indicación de que se utilizó el método validado del fabricante.
- 5.7.e. Plan de manejo de riesgos y de farmacovigilancia post-comercialización.
- 5.8. Para los productos hemoderivados se debe presentar además de la información de los numerales 5.3., 5.4 y 5.7. los siguientes requisitos:
- 5.8.a. Certificado de registro sanitario vigente del producto emitido por la FDA, la EMA o cualquier otra autoridad sanitaria competente que realice la Certificación del Archivo Principal del Plasma (Plasma Master File o PMF por sus siglas en inglés) posterior a la realización de la correspondiente evaluación científica y técnica.
- 5.8.b. Información sobre la selección y control de los donantes.
- 5.8.c. Descripción de los procedimientos utilizados para garantizar la trazabilidad del producto terminado hasta los donantes y viceversa. Esta descripción debe acompañarse de un Diagrama detallado.

5.8.d. Resultado de las pruebas realizadas para detectar anticuerpos de VIH 1 y VIH 2, anticuerpos para hepatitis C y la prueba de ELISA o RIA para hepatitis B que detecte 0.5 UI por ml de antígeno HBs o menos.

5.8.e. Información sobre los centros en los que se obtiene el plasma, localización de los centros de obtención del plasma, información sobre las inspecciones realizadas en dichos Centros y sobre la Política de cuarentena. Detallar el tipo de plasma obtenido (donación o plasmaféresis), el tipo de donación (altruista o retribuida), datos del porcentaje de seroconversión de los donantes habituales y datos de marcadores en primera donación. Incluir además información sobre las condiciones de almacenamiento y de transporte del plasma establecidas por el fabricante.

5.9. Para las vacunas se debe presentar además de la información de los numerales 5.3., 5.4 y 5.7.:

5.9.a. Estudios clínicos de reactogenicidad e inmunogenicidad y de eficacia. La falta de estudios de eficacia deberá justificarse.

5.9.b. Información sobre los Sistemas de Bancos de Células:

- i) Preparación, descripción y controles realizados al Banco de Células Maestro (BCM) y Banco de Células de Trabajo (BCT).
- ii) Descripción de los controles utilizados para verificar la ausencia de agentes adventicios.
- iii) Descripción y caracterización de estabilizadores, adyuvantes y conservantes.
- iv) Secuencia del ácido nucleico de la cepa y su estudio comparado con otras cepas, incluidas las cepas vacunales.

5.10. Para las vacunas combinadas se debe presentar adicionalmente de la información de los numerales 5.3., 5.4. y 5.7. los siguientes requisitos:

5.10.a. Estudios clínicos de reactogenicidad e inmunogenicidad.

5.10.b. Información sobre los Sistemas de Bancos de Células:

- i) Preparación, descripción y controles realizados al Banco de Células Maestro (BCM) y Banco de Células de Trabajo (BCT).
- ii) Descripción de los controles utilizados para verificar la ausencia de agentes adventicios.
- iii) Descripción y caracterización de estabilizadores, adyuvantes y preservantes.

5.10.c. Información sobre la caracterización y controles de cada antígeno individual, los que deben cumplir los mismos requisitos que se establecen para su empleo en vacunas simples.

5.10.d. Información sobre las pruebas realizadas después de la combinación con vistas a estudiar la posible interacción entre los antígenos.

- 5.10.e. Información acerca de los efectos de los adyuvantes y los agentes conservadores sobre la estabilidad y la actividad del producto terminado.
- 5.10.f. Estudios de reactogenicidad e inmunogenicidad que demuestren la seguridad en comparación con la de las vacunas por separado, pero administradas simultáneamente.
- 5.11. Para los antivenenos y antitoxinas de origen animal se debe presentar el método de fabricación que debe contener la siguiente información:
- 5.11.a. Fórmula maestra, incluyendo el tamaño de lote.
- 5.11.b. Descripción de los materiales de partida de origen biológico tales como: venenos y plasma o componentes de sangre. Incluyendo: especificaciones de control de calidad, métodos de análisis validados y métodos para la exclusión de agentes adventicios.
- 5.11.c. Información sobre el control de los lotes de veneno utilizados para la inmunización del animal donador.
- i) Certificación firmada por el regente biológico de la o las especies de serpientes utilizadas en las extracciones de veneno para las mezclas de inmunización, que incluyan los nombres científicos y comunes de las serpientes empleadas: Esta certificación debe incluir un mínimo de 10 ejemplares utilizados por especie para cada lote de veneno y la fecha de extracción.
 - ii) Diagrama de flujo que describa la manipulación y almacenamiento de las mezclas de veneno para inmunización, incluyendo las condiciones de almacenamiento.
 - iii) Resultados de pruebas biológicas y bioquímicas que certifiquen la consistencia de los venenos (perfil cromatográfico HPLC y actividad toxicológica DL50 específicamente).
- 5.11.d. Información de los lotes de plasma obtenidos de los animales inmunizados:
- i) Información de pruebas de endotoxinas, potencia neutralizante de la mezcla de plasma para un lote y contenido de proteínas.
 - ii) Información de los venenos empleados en la inmunización, fechas de sangría, fechas de inmunización e identificación de los caballos para un lote específico.
 - iii) Perfil de identificación de los caballos participantes de un lote específico de plasma, con su respectiva raza, sexo, edad y peso.
- 5.11.e. Descripción del proceso de fabricación:
- i) Diagrama del flujo de fabricación señalando los controles del proceso y cuando participe más de un fabricante, indicar en qué paso interviene cada uno.
 - ii) Descripción completa de todo el proceso, métodos de fabricación y sus controles. Información sobre los pasos de purificación, incluyendo los criterios de aceptación y rechazo.
 - iii) Especificaciones de control del proceso y los métodos analíticos emitidos por el fabricante, los cuales deben estar validados.

- iv) Criterios de reproceso para cada etapa.
 - v) Especificaciones de calidad que incluyan la caracterización y pureza del producto obtenido en cada etapa y las técnicas analíticas utilizadas para su comprobación.
 - vi) Descripción de o los procesos de doble inactivación viral, agente empleado y método para verificar la efectividad del proceso, según aplique.
 - vii) Documento en el que el fabricante indique que su proceso de manufactura logra para todos los lotes fabricados, una reducción máxima de la infectividad por priones, de acuerdo con el estado actual del conocimiento. Esto aplica para aquellos antivenenos o antitoxinas derivados de animales en los que se ha demostrado la infectividad por priones.
- 5.11.f. Certificados analíticos, deben contener las especificaciones de calidad de Principio(s) activo(s), Sustancia(s) auxiliar(es), Producto en proceso, Producto terminado y Material(es) de referencia. Los resultados analíticos de los componentes del medicamento se deben expresar en unidades de peso, o de actividad biológica según proceda. Estos certificados deben incluir:
- i) Nombre de la sustancia o producto.
 - ii) Etapa de elaboración en caso de productos en proceso.
 - iii) Fecha y lugar de fabricación.
 - iv) Número del lote.
 - v) Tamaño del lote.
 - vi) Parámetros de calidad físicos, químicos, biológicos y microbiológicos con sus límites y resultados.
 - vii) Fecha de vencimiento cuando proceda.
 - viii) Fecha y lugar de análisis, nombre del responsable del análisis y decisión de conformidad de acuerdo con las especificaciones.
 - ix) Referencia del método oficial utilizado o indicación de que se utilizó el método validado del fabricante.
- 5.11.g. Plan de manejo de riesgos y de farmacovigilancia post-comercialización.
- 5.12. En cuanto a la Información relativa a seguridad y eficacia y para medicamentos biosimilares no registrados previamente en Costa Rica y para los biosimilares ya registrados, se debe presentar el ejercicio de biosimilitud que incluya:
- 5.12.a. Estudios preclínicos (in vitro e in vivo) que deben ser de naturaleza comparativa y diseñados para detectar diferencias significativas entre el biosimilar y el biológico innovador de referencia.
 - 5.12.b. Estudios clínicos comparativos con el medicamento biológico de referencia para cada una de las indicaciones que solicita. Deberá presentar:

- i) Estudios farmacocinéticos.
- ii) Estudios farmacodinámicos.
- iii) Estudios de eficacia clínica.
- iv) Estudios de seguridad.
- v) Estudios de inmunogenicidad.

El tipo y la cantidad de estudios dependerán del conocimiento que se tenga del medicamento biológico de referencia y las indicaciones terapéuticas que se estén solicitando, para esto se seguirán las guías internacionales y en ausencia de estas, se podrán utilizar las emitidas por la FDA, EMA e ICH caso por caso.

- 5.12.c. Carta de aprobación de los estudios clínicos indicados en este reglamento emitida por el o los Comités ético-científicos debidamente legalizada o apostillada. Dichos comités deberán estar reconocidos por la autoridad sanitaria del país donde se realizaron estos estudios.
- 5.12.d. Plan de manejo de riesgos y de farmacovigilancia post-comercialización. Todo monitoreo específico de seguridad impuesto al producto de referencia deberá considerarse en el plan de manejo de riesgo del producto biosimilar.
- 5.12.e. Detalle sobre el criterio empleado para seleccionar el producto biológico de referencia con el cual se hizo el ejercicio de biosimilitud. Para ello debe utilizarse la secuencia de criterios del numeral 6 del presente Reglamento.

6. SELECCIÓN DEL MEDICAMENTO BIOLÓGICO DE REFERENCIA

Los criterios para seleccionar el medicamento biológico de referencia en orden de prioridad son los siguientes:

- 6.1. La primera elección deberá ser siempre el producto innovador fabricado en el primer país de origen, el cual cuenta con un expediente completo sobre su calidad, eficacia y seguridad, siempre que éste sea el mismo registrado y comercializado en Costa Rica.
- 6.2. La segunda elección deberá ser siempre el producto innovador fabricado, registrado y comercializado en Costa Rica.
- 6.3. La tercera elección deberá ser el producto innovador fabricado en origen alterno, registrado y comercializado en Costa Rica.
- 6.4. La cuarta elección y en caso de que no se cumplan las condiciones anteriores, se podrá elegir como producto de referencia el producto innovador fabricado en el primer país de origen u origen alterno, o bien el producto de referencia sugerido en las listas de la OMS, aunque no haya sido comercializado en Costa Rica. Para definir el producto de referencia mediante la aplicación del presente numeral, se deberá consultar por escrito con la Dirección de Regulación de la Salud del Ministerio de Salud.
- 6.5. La quinta elección y en caso de que no se cumplan las condiciones anteriores, corresponde al producto líder del mercado que haya demostrado su calidad, eficacia y

seguridad. Para definir el producto de referencia mediante la aplicación del presente numeral, se deberá consultar por escrito con la Dirección de Regulación de la Salud del Ministerio de Salud.

7. CAMBIOS POSTREGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS:

Para todo cambio asociado al medicamento biológico que esté contemplado en la Guía de cambios post registro publicada en la página web del Ministerio de Salud, se deberá presentar los requisitos específicos establecidos en dicha Guía según el tipo de cambio a realizar.

8. RENOVACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO

- 8.1. Para la renovación del registro sanitario de los medicamentos biológicos descritos en el presente reglamento, se debe presentar un expediente con los requisitos establecidos en el artículo 34 del Decreto N° 28466-S Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos, publicado en *La Gaceta* N° 42 del 29 de febrero del 2000 y sus reformas o la normativa de registro sanitario vigente, adjuntando además y en caso de que no se hayan presentado en trámites de registros previos, los requisitos establecidos en este reglamento.
- 8.2. Para medicamentos biosimilares que en trámites anteriores no lo hayan presentado, deberán presentar el Ejercicio de biosimilitud que contemple lo establecido en el presente reglamento.

9. LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS.

La Dirección de Atención al Cliente autorizará la liberación de cada lote de los productos biológicos (a excepción de los productos biotecnológicos que por su naturaleza no se les aplica la liberación lote a lote) una vez que constate la correspondencia entre la documentación del expediente de registro con los siguientes requisitos:

- 9.1. Certificado de Liberación de Lote emitido por la autoridad reguladora del país productor. Para los laboratorios nacionales, el Ministerio de Salud revisará sus archivos para verificar el cumplimiento de este requisito.
- 9.2. Protocolo resumido de fabricación y certificado de los resultados de la prueba de liberación del fabricante y en caso de derivados sanguíneos de origen humano o de medicamentos que los contengan, se debe incluir en el certificado que el producto está libre de virus VIH, citomegalovirus, parvovirus B19 y virus de la hepatitis B y C.
- 9.3. Carta de compromiso, proveniente del fabricante, el titular del producto o su representante legal, en la que se garantice el cumplimiento en todo momento de las condiciones de almacenamiento establecidas en el etiquetado del lote importado, desde el laboratorio fabricante hasta la droguería en Costa Rica.

NOTA: El trámite de liberación de los lotes para medicamentos biológicos por parte de la Dirección de Atención al Cliente del Ministerio de Salud, se realizará en la droguería importadora o en el laboratorio fabricante nacional en un periodo de 5 días hábiles contados a partir de la notificación al Ministerio de Salud.

10. CONTROL DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.

10.1. Lo consignado en las declaraciones de registro y el cumplimiento de los requisitos exigidos, lo realizará la Dirección de Regulación de la Salud, mediante inspección y toma de muestras en el mercado, en el laboratorio farmacéutico o en aduana de acuerdo con lo establecido en la Ley General de Salud y la Ley de Promoción de la Competencia y Defensa Efectiva del Consumidor.

El primer control de calidad que se realice a los medicamentos biológicos se efectuará al primer lote de comercialización, sin desmerecer los controles postcomercialización de verificación e inspección que eventualmente ordene la Dirección de Regulación de la Salud.

10.2. Para efectos de control el fabricante del medicamento biológico o el titular del mismo deberá presentar ante el Ministerio de Salud las actualizaciones de los reportes generados a razón de los Planes de Manejo de Riesgo y de Farmacovigilancia, los cuales formarán parte del expediente del producto ante el Ministerio de Salud.

10.3. En el caso de demostrarse el incumplimiento o la falsedad de lo declarado en el registro ante el Ministerio de Salud, la autoridad sanitaria detendrá, decomisará o retirará de circulación el producto respectivo o se cancelará su registro según corresponda previa notificación al representante legal, quien deberá asumir los costos de la medida sanitaria aplicada. Lo anterior sin perjuicio de otras sanciones que establezca la Ley de Promoción de la Competencia y Defensa Efectiva del Consumidor.

El Ministerio de Salud procederá a la aplicación de estas medidas especiales con fundamento en lo establecido en el artículo 386 de la Ley General de Salud, sin menoscabo de la responsabilidad civil o penal que hayan incurrido las personas físicas o jurídicas responsables del tal incumplimiento y sin perjuicio de cualquier otra sanción que proceda de conformidad con la legislación vigente.

11. BIBLIOGRAFÍA

11.1. España. Real Decreto 1345/2007 por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Boletín Oficial del Estado Nº 267, noviembre 2007. p. 45652-45698.

11.2. CPMP/BWP/CPMP/5136/03. EMEA CPMP Biotechnology Working Party. Guideline on the investigation of manufacturing processes for plasma-derived medicinal products with regard to VCJD risk. London 21 October 2004.

11.3. World Health Organization, Expert Committee on Biological Standardization, Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). [en línea] Versión inglés disponible en:

http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf>. Versión español/portugués disponible en:

http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=5342&Itemid=513&lang=en>. Fecha de consulta: 4 de julio 2011.

- 11.4. CPMP/437/04 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Similar Biological Medicinal Products. London. October 2005.
- 11.5. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as active substance: Non clinical and clinical issues. London. February 2006.
- 11.6. EMEA/CHMP/BWP/49348/2005. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as active substance: Quality issues. London. February 2006.
- 11.7. Farrugia, A. Guía para la Evaluación de Concentrados de Factores de Coagulación para el Tratamiento de la Hemofilia. Federación Mundial de Hemofilia. [en línea]. Disponible en: http://www.wfh.org/3/docs/Publications/Safety_and_Supply/Regulatory-Guide-2008_SP.pdf. Fecha de consulta: 4 de julio 2011.
- 11.8. World Health Organization. Technical Report Series 822. 1992 Annex 2: Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products. [en línea]. Disponible en: http://www.who.int/bloodproducts/publications/WHO_TRS_822_A2.pdf. Fecha de consulta: 4 de julio 2011.
- 11.9. Roitt, I. and Delves, P. Roitt's essential immunology. 10th edition. Blackwell science 2001. p.111-115.
- 11.10. World Health Organization. 2010. WHO Guidelines for the Production, Control and Regulation of Snake Antivenom Immunoglobulins. [en línea]. Disponible en: http://www.who.int/bloodproducts/snake_antivenoms/snakeantivenomguide/en/. Fecha de consulta: 4 de julio 2011.
- 11.11. Organización Panamericana de la Salud. Grupo de Trabajo de Vacunas. Requisitos armonizados para el registro de vacunas en la Región de las Américas. [en línea]. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=4763&Itemid=>. Fecha de consulta: 4 de julio 2011.
- 11.12. World Health Organization. Technical Report Series 924. 2004. Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products. [en línea]. Disponible en: http://www.who.int/bloodproducts/publications/WHO_TRS_924_A4.pdf. Fecha de consulta: 4 de julio 2011.

12. CORRESPONDENCIA

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

Artículo 2º—Será el Ministerio de Salud a quien le corresponderá la autorización de la publicidad o promoción al público de los medicamentos biológicos y estará sujeta a la fiscalización previa de conformidad con la normativa específica vigente.

Artículo 3º—Vigencia. Rige seis meses después de su publicación en el Diario Oficial *La Gaceta*.

Dado en la Presidencia de la República.—San José, a los quince días del mes de noviembre del dos mil once.

LAURA CHINCHILLA MIRANDA.—La Ministra de Salud, Daisy María Corrales Díaz.—1 vez.—O. C. N° 14143.—Solicitud N°31868.—C-457780.—D37006-(IN2012017945).

Publicado en La Gaceta N° 59 del 22-03-2012.

Este reglamento rige a partir del 23-09-2012