

EVOLUCIÓN DE LA NORMATIVA QUE REGULA EL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL GRADO DE MAESTRA EN PROPIEDAD INTELECTUAL CON MENCIÓN EN DERECHO FARMACÉUTICO

SOLANGE NORIEGA ZUMAETA

LIMA – PERÚ

2024

ASESOR

MG. MARITZA REATEGUI VALDIVIEZO

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

MG. HANS DEMETRIO VASQUEZ SOPLOPUCO

PRESIDENTE

MG. DIEGO FRANCOISE ORTEGA SANABRIA

VOCAL

MG. GONZALO ADRIAN ESCALANTE BARRANTES

SECRETARIO

DEDICATORIA.

A Adriana, Luis Carlos y Lucho

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Tesis autofinanciada

UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	NORIEGA ZUMAETA SOLANGE

Pertenecientes al programa de la **MAESTRÍA EN PROPIEDAD INTELECTUAL CON MENCIÓN EN DERECHO FARMACÉUTICO**, autores del trabajo titulado: **EVOLUCIÓN DE LA NORMATIVA QUE REGULA EL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS**, el cual ha sido elaborado, sustentado y aprobado, según corresponda, para optar por el grado de **MAESTRA EN PROPIEDAD INTELECTUAL CON MENCIÓN EN DERECHO FARMACÉUTICO** bajo la modalidad de **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**.

En calidad de docentes asesores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	REATEGUI VALDIVIEZO MARITZA	EPGVAC	ASESOR

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **19%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **3094644499**; fecha de entrega: **19-11-2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 19 de noviembre de 2026**



Firma del asesor
N° DNI: 07865425
ORCID: 0009-0009-0485-5050

Firma del Co-asesor
N° DNI:
ORCID:

ÍNDICE

RESUMEN
ABSTRACT

I. INTRODUCCIÓN 1

II. OBJETIVOS 5

III. DESARROLLO DEL ESTUDIO 6
IV. CONCLUSIONES 39

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 41

VI. ANEXOS

RESUMEN

La evolución biotecnológica en el área de investigación y desarrollo de las empresas farmacéuticas es ascendente, con la finalidad de encontrar nuevos y modernos tratamientos para enfermedades, especialmente, oncológicas, crónicas, raras y huérfanas. En ese contexto, cobra relevancia que los países implementan regulaciones que permitan el ingreso de productos biotecnológicos al mercado, garantizando que cumplan con requisitos de calidad, seguridad y eficacia.

Teniendo en cuenta la importancia de regular la fabricación, importación, distribución y comercialización de los productos biotecnológicos, el presente trabajo de investigación tiene como objetivo evaluar los sucesivos cambios en el reglamento de dichos productos, específicamente desde la firma de TLC con USA.

Las modificatorias comenzaron con la publicación de la Ley 29459 (noviembre del 2009) y su reglamento (Decreto Supremo N° 016-2011-SA) que dispusieron nuevos requisitos para obtener el registro sanitario de productos biológicos, basados en estudios preclínicos y clínicos que demuestren la seguridad y eficacia de los mismos.

El proceso de análisis consistirá en la revisión de la legislación de productos biotecnológicos (un tipo de productos biológicos según la norma), identificar las modificaciones principales y el impacto en los requisitos regulatorios.

Esta investigación busca analizar los cambios en el marco normativo de productos biotecnológicos.

En la elaboración de la presente investigación se encontró que en el Perú, desde noviembre del 2009 hasta la fecha (15 años), continúan los cambios en la legislación aplicables a los productos biotecnológicos. Se cuenta con dos reglamentos específicos para biotecnológicos y biosimilares que exigen información técnica basado en guías internacionales que tienen como la finalidad garantizar la seguridad y eficacia de los productos.

PALABRAS CLAVES

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, CAMBIOS NORMATIVOS, SEGURIDAD Y EFICACIA, IMPACTO REGULATORIO,

ABSTRACT

The biotechnological evolution in the research and development field of pharmaceutical companies is increasingly significant, aiming to discover new and modern treatments for diseases, especially oncological, chronic, rare, and orphan diseases. In this context, it is essential for countries to implement regulations allowing the entry of biological products into the market, ensuring compliance with quality, safety, and efficacy requirements.

Given the importance of regulating the manufacturing, importation, distribution, and commercialization of biological products, this research aims to evaluate the regulatory impact that successive changes in our country's biological products regulation have had in recent years, specifically since the signing of the Free Trade Agreement with the USA.

The modifications began with the publication of Law 29459 (November 2009) and its regulation (Supreme Decree No. 016-2011-SA), establishing new requirements to obtain sanitary registration for biological products based on preclinical and clinical studies of safety and efficacy.

The analysis process will involve reviewing the legislation on biological products, identifying the main modifications, and assessing their impact on regulatory requirements.

This research seeks to confirm whether the successive changes in the regulation have led Peru to access higher-quality biological products or have created access barriers, delaying the availability of more products for patients

KEYWORDS

Biological Medicines, Regulatory Changes, Safety and Efficacy, Regulatory Impact,

I. INTRODUCCIÓN

Desde la década de los ochenta se iniciaron investigaciones científicas de medicamentos, distintos a los de síntesis químicas, denominados productos biológicos (ANTARA, 2020)Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) los productos biológicos se derivan de organismos vivos, desde microorganismos normales o genéticamente modificados a fluidos y tejidos derivados de diversas fuentes animales o humanos presentando una estructura molecular compleja (WHO, 2009). Dichos organismos vivos se modifican biotecnológicamente y dan como resultado un principio activo. Por su parte, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la agencia sanitaria de Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA por sus siglas en inglés) también coinciden que la estructura molecular de los productos biológicos es compleja (LOZADA, 2016).

La evolución biotecnológica en el área de investigación y desarrollo de las empresas farmacéuticas cada vez es mayor, con la finalidad de encontrar nuevos y modernos tratamientos para enfermedades, tales como, oncológicas[1], crónicas, raras y huérfanas[2] (LOZADA, 2016) (Salud, 2022).

[1] De acuerdo con la información de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en el continente americano el cánces es la segunda causa de muerte. Se stima que 4 millones de personsa fueron diagnosticadas con esa enfermedad. Se prevé que la carga del cáncer aumentará aproximadamente 60% durante las próximas décadas. Ministerio de Salud https://www.paho.org/es/campanas/dia-mundial-contra-cancer-2021-yo-soy-voy#:~:text=Se%20estima%20que%204%20millones,lo%20mejor%20de%20sus%20vidas. [Última revisión el 18 de marzo del 2024]

[2] Según la OMS, existen alrededor de 7,000 de enfermedades raras o huérfanas que afectan aproximadamente al 7% de la población mundial . Ministerio de Salud https://www.gob.pe/institucion/conadis/noticias/586811-28-de-febrero-dia-internacional-de-las-enfermedades-raras-o-huerfanas [Última revisión el 18 de marzo del 2024]

En ese contexto, cobra relevancia que los países implementen una regulación que permita el ingreso a sus mercados de productos biológicos que garanticen que cumplan con los requisitos de calidad, seguridad y eficacia (Vasquez H S. S., 2011).

Teniendo en cuenta la complejidad en la estructura de los productos biológicos y sus efectos en el tratamiento de varias enfermedades, recobra importancia la regulación de su fabricación, importación, distribución y comercialización en el Perú. En los últimos años se han implementado varias modificaciones en la normativa, las mismas incluyen nuevos requisitos para obtener la inscripción y reinscripción en el registro sanitario, alineados a guías internacionales.

Las modificatorias importantes comenzaron desde la firma del Tratado de Libre Comercio con los Estados Unidos de Norteamérica – USA (Ministerio de Comercio Exterior y Turismo, 2023), con la publicación de la Ley de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios -Ley N° 29459- y sus reglamentos Decreto Supremo N° 016-2011-SA y modificatorias, Decreto Supremo N° 011-2016-SA, Decreto Supremo N° 013-2016-SA y otros (Ministerio de Salud, 2023), que disponen nuevos requisitos para la inscripción y reinscripción en el registro sanitario de productos biotecnológicos, basados en estudios preclínicos y clínicos que demuestran seguridad y eficacia (Vasquez H S. S., 2011). Cabe precisar que, los reglamentos antes mencionados y sus modificatorias han sido aprobados y publicados por el Poder Ejecutivo en el transcurso de los últimos quince años.

Desde noviembre del 2009, la normativa peruana vigente clasifica a los productos biológicos en lo siguiente: vacunas, sueros y alérgenos; derivados de sangre humana y plasma humano; así como también, a los productos obtenidos por procedimientos biotecnológicos (en adelante productos biotecnológicos), según lo establecido en el artículo 4 del Decreto Supremo N° 016-2011-SA modificado (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Digemid, 2023).

En la presente investigación se incluye el análisis de las resoluciones directorales (emitidas entre el 2016 y el 2022) incluidas en el Anexo evidencia que la autoridad sanitaria -Digemid- ha aplicado de manera estricta los nuevos requisitos en los procedimientos de inscripción y reinscripción de productos biológicos, particularmente biotecnológicos y biosimilares. Las principales observaciones de denegatorias se relacionan con la falta de estudios completos de eficacia y seguridad, inconsistencias en el ejercicio de comparabilidad, deficiencias en la caracterización del ingrediente activo, ausencia de estudios de estabilidad y planes de gestión de riesgo incompletos. Este resultado confirma que la evolución normativa ha generado un mayor escrutinio regulatorio, impactando en la dinámica de acceso al mercado de estos productos.

Teniendo en cuenta la progresiva investigación y desarrollo de productos biotecnológicos, surge la necesidad analizar el proceso evolutivo de la normativa de registro sanitario de dichos productos y conocer los nuevos requisitos para obtener el registro sanitario que se han incluido a través del tiempo.

El proceso de análisis consistirá en la revisión de la legislación de productos biotecnológicos, identificar las modificaciones principales, lo nuevos requisitos y

las principales observaciones que la autoridad sanitaria ha venido realizando en los procedimientos de registro sanitario.

II. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

El objetivo general del presente trabajo es analizar el marco normativo según el dinamismo del avance en la investigación y desarrollo de productos biotecnológicos en el tratamiento de enfermedades crónicas, oncológicas, raras y huérfanas.

2.2.Objetivos específicos

Los objetivos específicos del presente trabajo, en concordancia con el objetivo general son:

- Identificar las normas que regulan los productos biotecnológicos y sus modificatorias desde la aprobación de la Ley 29459.

- Advertir los principales cambios y los requisitos aplicables en el proceso de registro sanitario de productos biotecnológicos.

- Analizar las estadísticas de las inscripciones y reinscripciones de registro sanitario de productos biotecnológicos según información pública de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (Digemid), autoridad competente adscrita al Ministerio de Salud (Minsa).

III. DESARROLLO DEL ESTUDIO

3.1. Marco normativo que regula el procedimiento de registro sanitario de productos biológicos desde la firma del TLC

En este capítulo se analizan los hechos que generaron los sucesivos cambios en las normas que regulan el registro sanitario de productos biotecnológicos.

Los cambios de dichas normas responden a la necesidad que genera el avance científico de los productos biotecnológicos para el tratamiento de enfermedades crónicas, raras o huérfanas y oncológicas.

Antes de la firma del TLC con los Estados Unidos, en el Perú se aplicaba el Decreto Supremo N° 010-97-SA (año 1997) que defenía a los productos biológicos como: *"Productos farmacéuticos procedentes de células, tejidos u organismos humanos, animales o bacterianos, con los cuales se preparan vacunas, sueros, alérgenos, hemoderivados y biotecnológicos".* Este reglamento no contemplaba una subclasificación de productos biológicos, aplicando los mismos requisitos a todos.

Los requisitos para solicitar la inscripción de registro sanitario de un producto biológico, según el reglamento aprobado en 1997 eran pocos, tales como:

- La fórmula cualitativa y cuantitativa
- Farmacopea, formulario o suplemento oficial de referencia actualizado al que se acoge el fabricante, en el que se encuentre el

principio activo y la forma farmacéutica. Si no está comprendido en ninguna farmacopea o suplemento oficial de referencia, se deberá señalar a qué otra farmacopea se acoge el fabricante y si no está comprendida en farmacopea alguna se deberá indicar que se trata de un producto desarrollado por el propio fabricante.

- Forma farmacéutica.
- Vía de administración.
- Unidad nosológica, referida al contenido de principio activo por unidad de administración o dosis.
- Tipo de envase, tanto mediato como inmediato, debiendo señalar si se trata de caja, caja dispensadora, blister, vial, frasco ampolla, entre otros.
- Material del envase.
- Formas de presentación final del producto.
- Sistema de codificación utilizado del número de lote, tratándose de producto importado.
- Tiempo de vida útil.
- Protocolo de análisis del producto terminado, sustentado en la farmacopea o metodología declarada.
- Proyecto del rotulado de los envases mediato e inmediato
- Proyecto del prospecto.
- Certificado de Libre Comercialización y Certificado de Consumo, si el producto es importado.

Como se puede observar, entre los requisitos no se incluía ninguna información o documentación que acredite que el producto ha sido sometido a estudios preclínicos y clínicos que garanticen la seguridad, eficacia y calidad del producto. Adicionalmente, según el mencionado reglamento, el procedimiento de registro sanitario estaba sujeto a silencio administrativo positivo, lo que significaba que si la autoridad no emite pronunciamiento dentro del plazo legal, se entendía como otorgado el registro.

Este procedimiento permitía que productos biológicos, sin demostrar la seguridad y eficacia, obtengan registro sanitario e ingresen al mercado peruano sin requisitos exigentes.

3.1.1. El TLC con Estados Unidos de Norteamérica: Impacto en el marco normativo de productos farmacéuticos

El TLC se firmó en Washington D.C. el 12 de abril de 2006 y entró en vigencia el 1 febrero 2009. En dicho acuerdo se incluyeron diversas disposiciones y compromisos para las partes, entre ellos, la implementación de temas de Propiedad Intelectual y la protección de datos de prueba (Ministerio de Comercio Exterior y Turismo, 2023).

En el Perú el TLC fue aprobado mediante Resolución Legislativa Nº 28766, publicada en el Diario Oficial El Peruano el 29 de junio del 2006.

En el capítulo 16 del acuerdo se establecieron disposiciones relativas al respeto y salvaguarda de los derechos de Propiedad Intelectual, las mismas que deberán incorporarse a la legislación peruana.

En ese contexto, se emitió el Decreto Legislativo Nº 1072 y su modificación con la Ley Nº 29316, que establecen normas relativas a la protección de datos de prueba u otros no divulgados de productos farmacéuticos. Los datos de prueba se refieren a la protección de los estudios clínicos que soporten la seguridad y eficacia de un producto farmacéutico (medicamento de síntesis química o productos biológicos).

En ese contexto, el gobierno peruano modificó el sistema de registro sanitario de productos farmacéuticos (incluyendo los productos biológicos) para que la autoridad sanitaria pueda exigir información relevante para la evaluación y determinación de la seguridad y eficacia de dichos productos. Es así, que mediante la Ley Nº 29316 se incorporó la modificación del artículo 50 de la Ley Nº 26842, Ley General de Salud, e incorporó una nueva clasificación a los medicamentos.

Lo anterior, constituyó uno de los primeros grandes cambios en el sistema normativo de registro sanitario de productos farmacéuticos, específicamente en los medicamentos, para luego aprobarse la Ley 29459, Ley de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. En esta ley se incluye a los productos biológicos

como parte de la clasificación de los productos farmacéuticos; posteriormente, se aprueban subclasificaciones a los productos biológicos donde se consigna a los productos biotecnológicos, tal y como lo señalamos .

3.1.2. La Ley 29459 y su reglamento: Inclusión de la clasificación de productos biológicos como productos farmacéuticos

La Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios clasifica a los productos farmacéuticos de la siguiente manera :

a) Medicamentos.
b) Medicamentos herbarios.
c) Productos dietéticos y edulcorantes.
d) Productos biológicos.
e) Productos galénicos.

Es así que, los productos biológicos de acuerdo a las normas nacionales son considerados productos farmacéuticos y deben cumplir con el reglamento aprobado por el Decreto Supremo N° 016-2011-SA.

Mediante dicha normativa, en el Perú, por primera vez se incluyeron requisitos relacionados con la seguridad y eficacia de los productos

biológicos, quedando pendiente la implementación de reglamentos específicos y directivas necesarias.

Actualmente, los productos biológicos se encuentran definidos en el artículo 103° del D.S. N° 016-2011-SA, modificado por el D.S. N° 011-2016-SA:

> *"Artículo 103.- De los productos biológicos*
>
> *El producto biológico contiene una sustancia biológica la cual se produce o se extrae a partir de una fuente biológica y que necesita, para su caracterización y determinación de su calidad, una combinación de ensayos físico-químicos y biológicos junto con el proceso de producción y su control.*
>
> *Los productos biológicos incluyen:*
>
> *a) Inmunológicos: vacunas, sueros y alérgenos;*
>
> *b) Derivados de sangre humana y plasma humano;*
>
> *c)* ***Productos obtenidos por procedimientos biotecnológicos*** *(productos biotecnológicos), tales como:*
>
> *- Técnica del ADN recombinante;*
>
> *- Técnicas de anticuerpos monoclonales e hibridoma;*
>
> *- Otros métodos que la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) determine de acuerdo al avance de la ciencia;*
>
> *d) Otros productos biológicos" (Resaltado agregado)*

Durante los últimos años, el gobierno aprobó reglamentos y directivas que regulan el registro sanitario de productos biotecnológicos, con requisitos más estrictos referidos a estudios que demuestran que los productos son seguros y eficaces.

En el presente trabajo de investigación se abordará el análisis de los cambios normativos aplicables específicamente a los productos biotecnológicos.

3.1.3. Reglamento de productos biotecnológicos y biosimilares

En el año 2016 por primera vez se incluye de manera amplía y detallada la exigencia de información técnica compleja que garantiza la seguridad y eficacia de los productos biológicos. Se exige que los solicitantes y titulares presenten información de estudios preclínicos y clínicos en fase III.

El Decreto Supremo N° 011-2016-SA regula a los productos biotecnológicos y el D.S. N° 013-2016-SA regula a los productos biotecnológicos que optan por la vía de la similaridad (en adelante biosimilares). Dichos reglamentos establecen que los titulares que contaban con registro sanitario vigente de productos biotecnológicos al momento de la entrada en vigencia de los mismos, debían comunicar si optan o no por la vía de la similaridad y, dependiendo de ello, cumplir con la actualización de la información técnica dentro de plazos legales específicos.

Específicamente, el Decreto Supremo N° 013-2011-SA estableció los requisitos para los productos que optan por la vía de la similaridad y entre las consideraciones a tomar en cuenta para la inscripción de los productos que optan por esta vía señala lo siguiente:

> *"El módulo de calidad del expediente de acuerdo al CTD debe contener datos completos, adicionalmente se debe presentar el ejercicio de comparabilidad entre el PBS y el PBR en cuanto a la calidad. La reducción de los requerimientos de datos sólo es posible para los aspectos pre-clínicos y/o clínicos."*

Es así que la reducción del volumen de datos no clínicos y clínicos dependen de la comparación de calidad entre el producto biológico similar (PBS) y producto biológico de referencia (PBR).

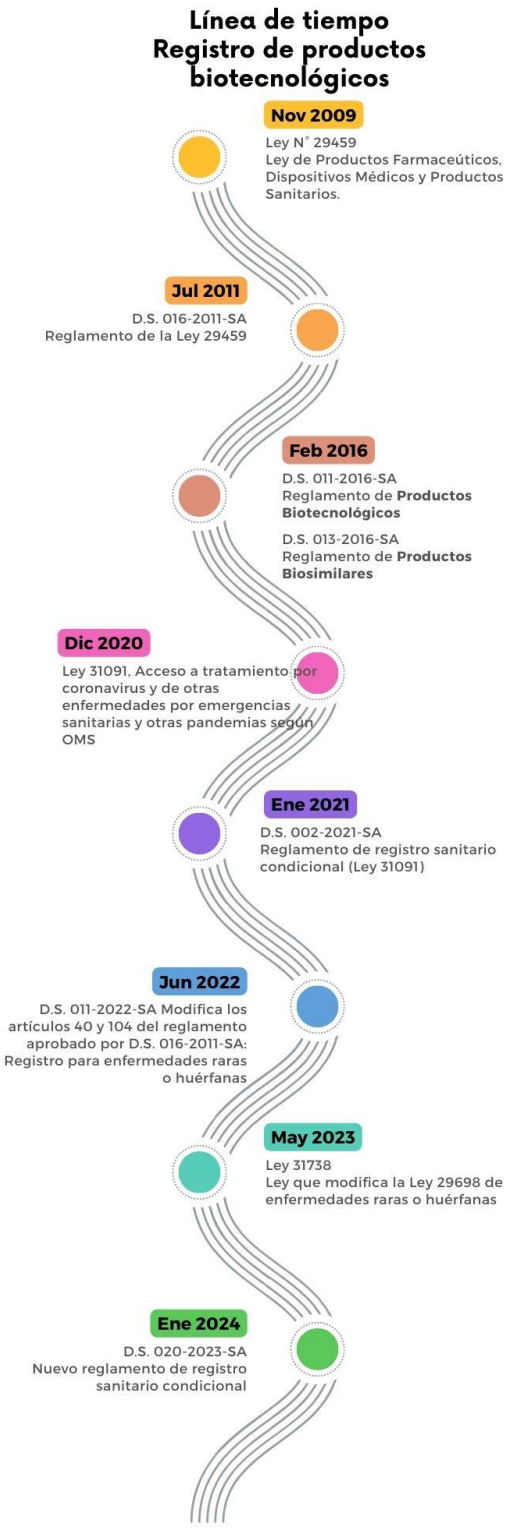
Por primera vez la norma exige la presentación de estudios preclínicos, clínicos (hasta la fase 3) y plan de gestión de riesgo. Dicha documentación garantiza que el producto ha sido sometido a un estudio riguroso antes de salir al mercado.

En el siguiente acápite analizaremos los nuevos requisitos exigidos en el procedimiento de registro sanitario.

3.2. Cambios normativos aplicables a los productos biotecnológicos

Los productos biotecnológicos son aquellos productos biológicos que son obtenidos por medio de procedimientos biotecnológicos, tales como: técnica del ADN recombinante; técnica de anticuerpos monoclonales e hibridoma; otros métodos que la autoridad determine de acuerdo al avance de la ciencia.

A continuación, se detalle la línea de tiempo de los cambios normativos aplicables a los productos biotecnológicos:



A efectos del análisis y el objetivo de la presente investigación, es necesario detallar los principales requisitos establecidos por los reglamentos especiales para el registro de productos biotecnológicos y biosimilares:

a) Requisitos de productos biotecnológicos:

Los requisitos para obtener el registro sanitario de productos biotecnológicos son los siguientes, según las exigencias del Decreto Supremo N° 011-2016-SA.

- ✓ Grupo terapéutico según el sistema de clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical).
- ✓ La fórmula cualitativa y cuantitativa
- ✓ Norma técnica de referencia vigente (farmacopea o propia) de las especificaciones técnicas y técnicas analíticas, del IFA, producto terminado y excipientes;
- ✓ Tipo de envase, tanto mediato como inmediato;
- ✓ Documentación de control de calidad del Ingrediente Farmacéutico Activo - IFA, producto terminado y excipientes, la que debe contener la siguiente información:
- ✓ Caracterización de impurezas del producto terminado.
- ✓ Documentación que contenga los estándares y materiales de referencia del IFA y producto terminado, debiendo incluir además sus especificaciones.
- ✓ Descripción del proceso de manufactura del IFA y producto terminado y su validación:

- ✓ Estudios de estabilidad del IFA y producto terminado, según lo establecido en la normatividad correspondiente.
- ✓ Certificado de producto farmacéutico o certificado de libre comercialización emitido por la Autoridad competente del país de origen o del exportador, considerando de modo preferente el modelo de la OMS, para productos importados.
- ✓ Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) del fabricante nacional o extranjero emitido por la ANM, de acuerdo a la normatividad vigente.
- ✓ Sistema envase-cierre.
- ✓ Proyecto de ficha técnica e inserto.
- ✓ Proyectos de los rotulados en idioma español del envase mediato e inmediato
- ✓ Estudios preclínicos
- ✓ Estudios Clínicos: Presentar los estudios clínicos fase 1, 2 y 3.
- ✓ Plan de Gestión de Riesgo, según lo establecido en la normatividad correspondiente.

b) Requisitos de productos biotecnológicos que optan por la vía de la similaridad aprobados por el D.S. 013-2011-SA:

- ✓ Objeto de la solicitud;
- ✓ Nombre del producto para el cual solicita el registro;
- ✓ Ingrediente Farmacéutico Activo - IFA, forma farmacéutica, cantidad de IFA (expresado en unidad de dosis o concentración) y vía de administración;

- ✓ Condición de venta;
- ✓ Nombre o razón social, dirección y país del fabricante;
- ✓ Listado de países en los que se encuentra registrado el producto como producto biológico similar.
- ✓ Grupo terapéutico según el sistema de clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical);
- ✓ La fórmula cualitativa y cuantitativa
- ✓ Norma técnica de referencia vigente (farmacopea o propia) Tipo de envase, tanto mediato como inmediato;
- ✓ Material del envase inmediato y mediato
- ✓ Sistema de codificación utilizado para identificar el número de lote, tratándose de producto importado;
- ✓ Tiempo de vida útil.
- ✓ Especificaciones técnicas utilizadas del (los) IFA (s).
- ✓ Justificación de especificaciones técnicas.
- ✓ Técnicas analíticas.
- ✓ Validación de técnicas analíticas.
- ✓ Análisis de lote.
- ✓ Especificaciones técnicas del producto terminado: Las especificaciones de un productos biolóicos similar (PBS) se determinan de acuerdo a lo descrito en las recomendaciones y las monografías establecidas en farmacopeas de referencia oficial cuando corresponda a la farmacopea. Las monografías farmacopeicas proporcionan un conjunto mínimo de requisitos

para un producto particular y puede requerir ensayos adicionales.

Se debe proporcionar y justificar la referencia de las técnicas analíticas empleadas y los criterios de aceptación para cada ensayo del PBS.

Las especificaciones captan y controlan los atributos importantes de calidad del producto biológico de referencia (PBR) de los que se tenga conocimiento; la determinación de las especificaciones se debe basar en la experiencia del fabricante en relación con el PBS y los resultados experimentales obtenidos mediante los ensayos y la comparación entre el PBS y el PBR. Las especificaciones de un PBS no son necesariamente las mismas que las del PBR

- ✓ Justificación de especificaciones técnicas.
- ✓ Técnicas analíticas.
- ✓ Validación de técnicas analíticas.
- ✓ Análisis de lote.
- ✓ Caracterización de impurezas del producto terminado.
- ✓ Especificaciones técnicas de los excipientes y justificación de especificaciones técnicas, cuando las especificaciones técnicas no se encuentren en Farmacopeas de referencia.
- ✓ Excipientes de origen animal o humano, cuando corresponda.

- ✓ Documentación que contenga los estándares y materiales de referencia del IFA y producto terminado, debiendo incluir además sus especificaciones.
- ✓ El fabricante del PBS debe recopilar toda la información disponible del PBR en cuanto al tipo de célula hospedera, la formulación y el sistema de cierre de los envases empleado para su comercialización. El fabricante del PBS debe determinar el potencial impacto de la modificación de cualquiera de estos elementos en la calidad, la seguridad y la eficacia del producto. La justificación para la aceptación de estas diferencias se debe basar en datos experimentales científicos y clínicos consolidados, ya sea que correspondan al PBS o al PBR.
- ✓ Descripción del proceso de manufactura del producto terminado
- ✓ Proporcionar estudios de estabilidad acelerados en igualdad de condiciones que comparen el PBS con el PBR mostrando un perfil de degradación comparable, que incluya datos primarios representativos que muestran los perfiles de degradación del producto. El periodo de vida útil del PBS puede ser el mismo que el del PBR, o ser distinto.
- ✓ Certificado de producto farmacéutico o certificado de libre comercialización emitido por la Autoridad competente del país de origen o del exportador, considerando de modo preferente el modelo de la OMS, para productos importados.

- ✓ Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) del fabricante nacional o extranjero emitido por la ANM, de acuerdo a la normatividad vigente.
- ✓ Ejercicio de comparabilidad como parte de la caracterización del IFA, se debe tener en cuenta los siguientes criterios: propiedades fisicoquímicas; actividad biológica; propiedades inmunoquímicas; impurezas. Se requiere de la realización de estudios de caracterización en igualdad de condiciones para comparar el PBS y el PBR. Las estructuras primarias del PBS y el PBR deben ser idénticas.

  Se deben proporcionar datos primarios representativos para todas las técnicas analíticas complejas, además de los datos tabulados que resuman el conjunto completo de datos y muestren los resultados de todos los análisis de liberación y caracterización llevados a cabo con el PBS y el PBR.

- ✓ Proyecto de ficha técnica e inserto, así como de rotulado.
- ✓ Estudios preclínicos
- ✓ Estudios clínicos: Farmacocinéticos, farmacodinámicos, farmacocinéticos/farmacodinámicos confirmatorios, eficacia, seguridad e inmunogenicidad.
- ✓ Plan de Gestión de Riesgo, según lo establecido en la normatividad correspondiente.
- ✓ Certificado que acredite estar exento de sustancias infecciosas que requiera la ANM. En el caso de productos biológicos

derivados de ganado bovino, ovino o caprino, se debe presentar el Certificado de Idoneidad de Encefalopatía espongiforme bovina.

Adicionalmente, es importante precisar que en las disposiciones transitorias finales el reglamento señaló que los productos biológicos que se encuentran en proceso de inscripción antes de la entrada en vigencia del reglamento (agosto del 2016) , el titular estaba obligado a comunicar a la Digemid si optan o no por la vía de la similaridad dentro de los 60 días calendario contados a partir de la obtención del registro sanitario.

Luego de que el titular cumpliera con informar que se acogía la vía de la similaridad, debía presentar la siguiente información dentro de plazos legales específicos:

- A los 6 meses el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) .
- A los 18 meses la siguiente documentación referida al IFA y el producto terminado: control de calidad, estándares y materiales de referencia, descripción del proceso de manufactura y su validación, estudio de estabilidad, sistema envase -cierre y caracterización del IFA y desarrollo farmacéutico del producto.
- Dentro de los 3 años los estudios preclínicos con información referida al ejercicio de comparabilidad en aspectos de calidad.

- Dentro de los 5 años los estudios clínicos.

Los plazos de evaluación, por parte de la Digemid, para evaluar el PGR es de 120 días calendario. La información presentada con relación a los estudios preclínicos y clínicos debía ser evaluadó por la autoridad en un plazo de hasta 180 días calendario.

Si el titular del registro sanitario no presentaba la documentación dentro del plazo legal respectivo, la autoridad debía proceder a la cancelación del registro sanitario.

Si de la evaluación la autoridad encuentra observaciones, las mismas debían ser notificadas al titular para que en un plazo de 30 días hábiles dé respuesta. En caso de no subsanar la información en el plazo señalado la autoridad debía proceder a la cancelación.

Cuando la autoridad concluya que la calidad, seguridad y eficacia del producto biológico es similar a un producto biológico de referencia, el producto tendrá la condición de producto biológico similar.

c) Modificación del artículo 104 del D.S. 016-2011-SA (D.S. 011-2022-SA)

En junio del 2022, se modificó el artículo que regula los requisitos para la inscripción o reinscripción de productos biológicos en general.

En dicha modificatoria se agregó, por primera vez, un procedimiento flexible para los productos biológicos indicados para el tratamiento de enfermedades raras y huérfanas. La nueva disposición señaló:

- Los productos biológicos autorizados en un país de alta vigilancia sanitaria con estudios clínicos como mínimo en fase II en los que se haya evidenciado un balance beneficio riesgo positivo.
- Una vez obtenido el registro sanitario, el titular debe remitir a la autoridad sanitaria, cada año, contado desde el otorgamiento del referido registro, la información disponible de los estudios clínicos nuevos o en curso declarados al obtener el registro sanitario, así como la información actualizada de seguridad del plan de gestión de riesgo presentado para la inscripción; ello a efectos de permitir la autoridad cada año, contado desde la renovación del referido registro, la información antes señalada debidamente actualizada.

  Si los nuevos datos alcanzados por el titular del registro sanitario muestran que los beneficios del referido producto biológico ya no superan sus riesgos, esto da lugar a la aplicación de las medidas de seguridad correspondientes.
- Si el titular del registro sanitario no presenta la información mencionada en los plazos señalados, se procede a la suspensión del registro sanitario y del certificado de registro sanitario vinculado al mismo, como medida de seguridad sanitaria.

La exposición de motivos de la modificatoria señala que la finalidad de realizar un procedimiento flexible es para favorecer a los pacientes cuya

enfermedades no cuentan con tantos pacientes objetos de investigación y que no cuentan con otra opción terapéutica en el país.

d) Ley que modifica la Ley de enfermedades raras y huérfanas (Ley 31738)

En mayo del 2023 se modificó el artículo 9 de la Ley 31738 que dispuso el registro sanitario de productos farmacéuticos (incluido los productos biológicos) indicados para tratamientos de enfermedades raras o huérfanas, así como oncológicos, y que cuentan con registro en cualquiera país de alta vigilancia sanitaria, sin más requisitos técnicos o médicos que la acreditación de dicho registro previo.

Asimismo, esta nueva disposición señala los siguiente:

- La información de seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos que presenten los titulares será aquella que sustentó el registro correspondiente en el país de alta vigilancia sanitaria.
- La Digemid deberá resolver la solicitud de inscripción o reinscripción en el registro sanitario, en un plazo no mayor de 45 días calendario sujeto a silencio administrativo positivo, bajo responsabilidad y sanción del funcionario correspondiente.

La implementación de esta nueva disposición requiere de la aprobación de su reglamento, el mismo que a marzo del 2024 no ha sido publicado. Por tanto, no es aplicable a la fecha de cierre del presente trabajo de investigación.

En el análisis de los cambios normativos antes señalados se evidencia la evolución de requisitos para obtener el registro sanitario de productos biotecnológicos que podemos resumir en el siguiente recuadro:

Normativa	Comentarios/ requisitos
Ley 29459 (Noviembre 2009)	Incluye a los productos biológicos dentro de la clasificación de productos farmacéuticos.
Reglamento de la Ley 29459, D.S. 016-2011-SA (Enero del 2012)	Los productos biológicos incluye a los productos biosimilares, con las siguientes definiciones: **Producto biológico**: contiene una sustancia biológica, obtenido a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos, cuyos métodos de fabricación pueden incluir uno o más de los siguientes elementos: a) Crecimiento de cepas de microorganismos en distintos tipos de sustratos a) Empleo de células eucariotas b) Extracción de sustancias de tejidos biológicos, incluidos los humanos, animales y vegetales c) Productos obtenidos por ADN recombinante o hibridomas y

	d) La propagación de microorganismos en embriones o animales, entre otros. **Producto biológico similar:** tendrá que presentar estudios preclínicos y clínicos que demuestren la comparabilidad del producto biológico similar con el producto biológico de referencia en eficacia, seguridad. Se presentará documentación que sustente la comparabilidad de la calidad del producto biológico similar con el producto biológico de referencia. Se debe justificar cualquier diferencia en los atributos de calidad del producto biológico similar versus el producto de referencia y sus implicancias en la seguridad y eficacia del producto. En el reglamento se señala expresamente la necesidad de aprobar e implementar directivas que regulen los requisitos de los productos biológicos.
Reglamento de productos biotecnológicos D.S. 011-2016-SA	Modifica la definición de producto biológico e incluye subclasificaciones, entre ellas, la de productos biotecnológicos. Los requisitos se deben adecuar al Documento Técnico Común (CTD) que contiene la

	información de eficacia, seguridad y calidad de un expediente (dossier) de productoa biotecnológicos, el cual está estructurado de la siguientes manera: Módulo 1: Información administrativa Módulo 2: Resúmenes Módulo 3: Calidad Módulo 4: (reporte de estudios no clínicos) Módulo 5: Reporte de estudios clínicos La estructura del CTD está de acuerdo con lo establecido en la Conferencia Internacional de Armonización (ICH). Los datos de calidad exigidos por el reglamento debe ir acompañado de un resumen que incluya información de todos los aspectos de calidad enfatizando los parámetros críticos, con un análisis de temas que integren la información de los datos de calidad y la documentación presentada de datos preclínicos y clínicos requeridos. Adicionalmente a la información de calidad, estudios preclínicos y clínicos, se debe presentar un Plan de Gestión de Riesgo.

	Para la inscripción o reinscripción de un producto biotecnológico aprobado en la EMA o en países de alta vigilancia sanitaria o productos precalificados por la OMS, el administrado deberá presentar toda la documentación que sustente la calidad, seguridad y eficacia con los que fueron autorizados, para que la Digemid lo evalúe en un plazo no mayor de 120 días hábiles.
Reglamento de productos biológicos que opten por la vía de la similaridad D.S. 013-2016-SA	Señala que un producto biológico similar (PBS) es aquel que en términos de calidad, seguridad y eficacia es similar a un producto biológico de referencia. Adicionalmente, define al producto de referencia (PBR) como aquel registrado y comercializado en el Perú o en un país de alta vigilancia sanitaria o en la EMA (agencia sanitaria de Europa) con datos completos de calidad, seguridad y eficacia que es utilizado como comparador en los estudios de comparabilidad en igualdad de condiciones con el PBS a fin de demostrar la similaridad.

	El reglamento, en su artículo 7, establece consideraciones generales que se debe tener en cuenta, tales como: - Los productos biológicos que pueden optar por la vía de la similaridad son aquellos cuyos IFAs están bien caracterizados. - La caracterización completa y la comparación con el PBR a nivel de calidad constituyen la base para la posible reducción de datos en el desarrollo preclínico y clínico. - Además de los datos completos de calidad, de acuerdo al CTD, se debe presentar el ejercicio de comparabilidad entre el PBS y el PBR en cuanto a la calidad. Al respecto, el reglamento de productos biosimilares define al ejercicio de comparabilidad como la *"comparación en igualdad de condiciones entre un producto biológico similar y un producto biológico de referencia registrado y comericalizado en el Perú o en países de alta vigilancia sanitaria o en la EMA , con datos completos de calidad, seguridad y eficacia, con el objeto de establecer su similaridad en cuanto a calidad, eficacia y seguridad".*

	- Adicionalmente, el reglamento señala que los estudios que se presentan son de tipo comparativo y deben emplear métodos sensibles para detectar las potenciales diferencias entre el PBS y el PBR. El reglamento también establece aspectos específicos a considerar para la comparabilidad de la calidad del producto biológico, referido a la caracterización completa fisicoquímica y biológica del PBS mediante comparaciones en igualdad de condiciones con el PBR. Si en el ejercicio clínico de comparabilidad se detectan diferencias importantes entre el PBS y el PBR, estas deben ser explicadas y justificadas por el fabricante y pueden requerir datos adicionales. La inmunogenicidad del PBS debe investigarse en seres humanos. En caso que el PBS y el PBR resulten similares en cuanto a eficacia y seguridad para una indicación clínica particular, será suficiente la extrapolación de esos datos a otras indicaciones del PBR.

D.S. 011-2022-SA modifica el artículo 104 del D.S. 016-2011-SA	El titular de un registro sanitario de enfermedades raras o huérfanas y que se encuentre autorizado en un país de alta vigilancia sanitaria (PAVS) con estudios clínicos (mínimo fase II) en los que se haya evidenciado un balance beneficio-riesgo positivo, debe tener en cuenta lo siguiente: - Luego de obtenido el registro y/o la renovación, cada año, debe presentar ante la Digemid lo siguiente: i) información disponible de los estudios clínicos nuevos o en curso declarados al obtener el registro sanitario; ii) información actualizada de seguridad del plan de gestión de riesgo presentado para la inscripción. Esta información permitirá la evaluación actual del beneficio-riesgo positivo. - Las especialidades farmacéuticas y los productos biológicos que cuenten con registro sanitario vigente, al momento de la entrada en vigencia de la modificatoria, dentro de 1 año deben presentar la información señalada en el punto anterior. - Si los nuevos datos alcanzados por el titular del registro sanitario muestran que los beneficios

	del referido producto ya no superan sus riesgos, esto da lugar a la aplicación de las medidas de seguridad correspondientes. Las medidas de seguridad están establecidas en la Ley 29459 y pueden ser: inmovilización, incautación, retiro del mercado, destrucción, suspensión y cancelación del registro sanitario. - Si el titular del registro sanitario no presenta la información mencionada en los plazos señalados, se procede a la suspensión del registro sanitario o del certificado de registro sanitario vinculado al mismo, como medida de seguridad sanitaria.
Ley 31738 modifica la Ley 29698, ley que regula las enfermedades raras o huérfanas	La Ley 31738 incorpora el artículo 9 en el que se dispone un procedimiento exclusivo de aprobación del registro sanitario a los productos destinados a tratamientos para enfermedades raras o huérfanas, bajo las siguientes condiciones: - Los productos destinados a la atención de enfermedades raras o huérfanas que cuenten con registro en cualquier país de alta vigilancia sanitaria obtendrán registro sanitario en Perú sin

	más requisitos técnicos o médicos que la acreditación del registro previo. - La información de seguridad y eficacia del producto será la que sustente el registro correspondiente en el país de alta vigilancia sanitaria. - La Digemid resolverá la solicitud de inscripción o reinscripción en un plazo de 45 días calendarios. - Esta ley aplica también a productos farmacéuticos para tratamientos oncológicos. Está pendiente la publicación del reglamento para que las disposiciones de dicha ley sean aplicables en los procedimientos de registro sanitario de productos biotecnológicos.

Desde el año 2009, con la publicación de la Ley de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, el marco normativo aplicable a los productos biológicos ha pasado por varios cambios y modificatorias con la finalidad de introducir nuevos requisitos que demuestren que los productos son sometidos a estudios preclínicos y clínicos que garanticen seguridad y eficacia.

Específicamente, con los productos biotecnológicos (subtipo de los productos biológicos), como se detalla en el recuadro y líneas anteriores, se publicaron

reglamentos especiales (biotecnológicos y biosimilares) que exigen información técnica y científica que se debe ceñir a las guías internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), de la Dirección General de Productos de Salud y Alimentos de Canadá (Health Canada) y/o de las Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (US FDA).

3.3. Información pública sobre los registros sanitarios de productos biotecnológicos

La Digemid pública en su página web oficial https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/ la información diversos datos y documentos sobre la aprobación de los registros sanitarios de productos.

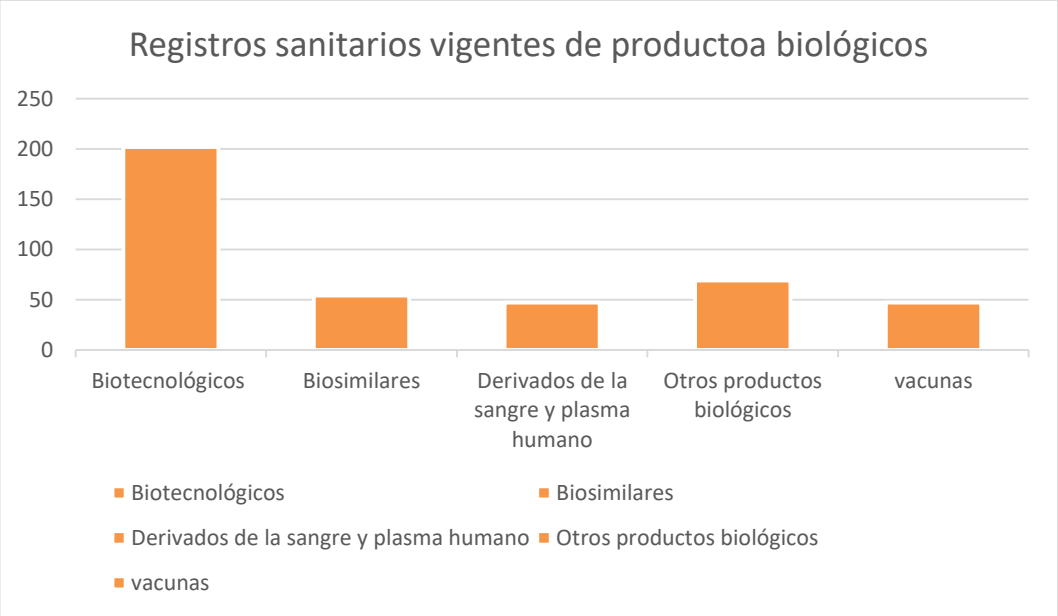
En esa línea, para efectos de la presente investigación se verificó información pública del portal digital de la autoridad con la finalidad analizar las estadísticas de los registros sanitarios de productos biológicos, así como las observaciones señaladas en las denegatorias de productos biotecnológicos. Cabe precisar que el portal digital de la autoridad no está actualizado al 100% y tiene un margen de error que se debe tener en cuenta.

3.3.1 Estadísticas de los registros sanitarios vigentes de biológicos

En la página web oficial de la Digemid, actualizada al 13 de diciembre del 2023, se encuentra la data pública con la cantidad de productos biológicos con registro sanitario vigente.

En dicha data se observa que, a la fecha de actualización de la información, existen 419 registros sanitarios de productos biológicos aprobados por la autoridad. Cabe precisar que, el reglamento aprobado por el D.S. 016-2011-SA establece que la autoridad sanitaria debe publicar en su portal de internet las fichas técnicas de los productos biológicos autorizados.

En cumplimiento de dicha disposición, la Digemid implementó un acceso libre y público a la lista de productos biológicos autorizados en la que podemos observar la siguiente información: 202 productos biotecnológicos, 54 biosimilares, 47 derivados de sangre y plasma humano, 47 vacunas y 69 otros productos biológicos.



https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/fichas-tecnicas-de-productos-biologicos/

Los registros sanitarios de los productos biotecnológicos y biosimilares actualmente vigentes (inscripción y reinscripción) fueron aprobados al amparo del Decreto Supremo N° 011-2016-SA y el Decreto Supremo N° 013-2016-SA aplicables desde agosto del 2016.

3.3.2. Principales argumentos de denegatoria de productos biotecnológicos y biosimilares

En la elaboración del presente trabajo de investigación se tuvo acceso a 30 resoluciones directorales emitidas por la Dirección de Productos Farmacéuticos de la Digemid, las mismas que se encontraron a través de buscador de base de datos pública en su página web.

En la revisión de las resoluciones se encontraron 20 que contienen análisis minucioso al dossier de reinscripción, evidenciándose la aplicación de las nuevas exigencias.

El detalle de la revisión y de las principales observaciones se detallan en el cuadro del Anexo 1. La revisión incluye resoluciones emitidas entre los años 2017, 2019, 2021 y 2022.

En la revisión de las resoluciones en mención se verificó que la Digemid realiza una evaluación detallada de toda la información y documentación presentada por las empresas solicitantes del registro (inscripción y reinscripción).

A continuación, detallamos los principales argumentos de denegatoria:

- El Plan de Gestión de Riesgo (PGR):

  No cumple con la estructura (secciones y módulos) según los estándares internacionales.

  La información contemplada en el PGR no ha sido identificada ni sustentada a través del ejercicio de comparabilidad entre el producto similar y el de referencia.

El PGR no contiene todos los ítems requeridos en la NTS 156-MINSA/2019/DIGEMID.

- Caracterización:

  No remite estudios de caracterización en igualdad de condiciones para comparar el producto similar con el de referencia.

  No se evidencian los análisis y resultados del ejercicio de comparabilidad de la caracterización del IFA entre el PBS y el PBR. No evidencia la similaridad .

- Farmacovigilancia:

  No se presenta una descripción detallada de cada proceso para la realización de las actividades de rutina.

  Los análisis de Farmacovigilancia deben estar contextualizados a Perú, teniendo en consideración la regulación vigente. Las actividades de farmacovigilancia de rutina deben ser descritas a detalle y deben estar contextualizadas.

  En el plan de farmacovigilancia no cumple con las exigencias.

- Estudios:

  No hay evidencia de información técnico científica del producto biológico que sustente y garantice el uso seguro y efectivo.

  Los estudios presentados no sustentan la eficacia y seguridad consignadas en el inserto.

Presenta información parcial de los ensayos preclínicos y clínicos, sin contar con los datos completos que permitan el análisis del sustento de la eficacia y seguridad del producto en reinscripción.

El contenido del inserto no es congruente con la documentación de eficacia y seguridad presentada a la Digemid. No cuenta con información suficiente para establecer el balance beneficio-riesgo del producto, indicado para el tratamiento a largo plazo.

La información clínica de estudios de farmacocinética/ farmacodinamia, inmunogenicidad, seguridad y eficacia no respaldan la biosimilaridad del producto. El estudio principal presentado que evalúa eficacia no cumple el diseño de fase III que declara, por lo que incluye 75 pacientes en una indicación no sensible, asimismo, no presenta brazo comparador, es decir no evalúa la eficacia comparativa con el PBR.

- Estabilidad:

  No presenta estudios de estabilidad acelerados en igualdad de condiciones que comparen el producto similar con el de referencia.

  No remite estudios de estabilidad acelerados en igualdad de condiciones que comparen el producto biológico similar con el producto de referencia mostrando un perfil de degradación comparable.

Adicionalmente, hemos encontrado casos en los que la Digemid canceló por no presentar la declaración jurada mediante la cual confirmaba si optaba o no por la vía de la similaridad dentro del plazo legal señalado en la primera disposición complementaria transitoria del D.S. 013-2016-SA.

IV. CONCLUSIONES

- En los últimos 15 años el marco normativo que regula el registro sanitario de productos biotecnológicos (un tipo de producto biológico) ha sido sometido a cambios importantes (8 cambio normativos) que incluyen nuevos requisitos.

- Se publicó el Decreto Supremo N° 011-2016-SA que aprobó el reglamento de productos biotecnológicos y el Decreto Supremo N° 011-2016-SA que aprobó el reglamento de productos biosimilares. Ambos reglamentos regulan el registro sanitario basados en estándares de guías internacionales tales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), de la Dirección General de Productos de Salud y Alimentos de Canadá (Health Canada) y/o de las Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (US FDA).

- El avance del uso de productos biotecnológicos para tratar enfermedades raras o huérfanas generó que se apruebe un marco normativo que permita el registro sanitario con estudios clínicos en fase II, cumpliendo con reportes anuales. Esto ha permitido que mediante un procedimiento corto se otorguen más registros sanitarios de productos para dichos tratamientos .

- A la fecha existen 419 registros sanitarios de productos biológicos aprobados aprobados y vigentes por la autoridad. Se observa la siguiente data: 202 productos biotecnológicos, 54 biosimilares, 47 derivados de sangre y plasma humano, 47 vacunas y 69 otros productos biológicos.

- En la revisión de las resoluciones directorales (años 2017, 2019, 2021 y 2022) emitidas por la Dirección de Productos Farmacéuticos de la Digemid, se advierte que la exigencia de la aplicación de nuevos requisitos ha generado la revisión exhaustiva de los dossier generando denegatorias con observaciones importantes a la documentación técnica que no cumple con las normas.

- Las principales observaciones notificadas se refieren al plan de gestión de riesgo, la caracterización, farmacovigilancia, estudios de seguridad y eficacia, así como los de comparabilidad para los casos de biosimilares, estudios de estabilidad.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTARA, D. (2020). IMPORTANCIA DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES. *Medico Diario*.

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Digemid. (01 de agosto de 2023). *Digemid- Productos Biológicos*. Obtenido de https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/registro-sanitario/productos-biologicos/

LOZADA, M. G. (2016). *Tesis para optar el grado de magister en políticas y gestión de las ciencia, tecnologia e innovación.* Lima.

Ministerio de Comercio Exterior y Turismo. (01 de agosto de 2023). *Acuerdo de Promoción Comercial PERÚ-EE.UU.* Obtenido de https://www.acuerdoscomerciales.gob.pe/En_Vigencia/EEUU/inicio.html

Ministerio de Salud. (01 de 08 de 2023). *Digemid- Normas legales - Decreto Supremo 011-2016-SA.* Obtenido de https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/normas-legales/2023/decreto-supremo-n-011-2023-sa/

Vasquez H, S. S. (2011). Retos para las nuevas regulaciones de productos farmacéuticos en el Perú . *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*.

Vasquez H, S. S. (2011). Retos para las nuevas regulaciones de productos farmacéuticos en el Perú. a. *Revista Peruana de Medicina Experimental y salud Públic.*

WHO. (2009). *Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs).* Geneva, Switzerland.

ANEXO VI

6.1. Glosario

ANM:	Autoridad Nacional de Medicamentos
DIGEMID:	Dirección General de Medicamento, Insumos y Drogas
EMA:	Agencia Europea de Medicamentos
Health Canada:	Dirección General de Productos de Salud y Alimentos de Canadá
ICH:	Conferencia Internacional de Armonización
TLC:	El Acuerdo de Promoción Comercial (APC) Perú – EE.UU
OMS:	Organización Mundial de la Salud
FDA:	Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos

6.2. Anexo 1:

N°	Resolución	Producto	Tipo de biológico	Titular	País	Fecha de RD	Estatus	Principales observaciones
1	RD 12916-2021-DIGEMID	FGM-FACTOR 480	Biosimilar	AC Farma S.A.	China	12.11.2021	Denegar reinscripción y actualización de información	Los estudios presentados no sustentan la eficacia y seguridad . El Plan de Gestión de Riesgo (PGR) no cumple con la estructura (secciones y módulos) según los estándares internacionales. No remite estudios de caracterización en igualdad de condiciones para comparar el producto similar con el de referencia. Con relación a la información de seguridad, no se remite la caracterización completa . La información contemplada en el PGR no ha sido identificada ni sustentada a través del ejercicio de comparabilidad entre el producto similar y el de referencia. Respecto a la farmacovigilancia no se presenta una descripción detallada de cada proceso para la

								realización de las actividades de rutina.

2	RD 12915-2021-DIGEMID	FGM-FACTOR 300	Biosimilar	AC Farma S.A.	China	12.11.2021	Denegar reinscripción y actualización de información	Los estudios presentados no sustentan la eficacia y seguridad . El Plan de Gestión de Riesgo (PGR) no cumple con la estructura (secciones y módulos) según los estándares internacionales. No remite estudios de caracterización en igualdad de condiciones para comparar el producto similar con el de referencia. Con relación a la información de seguridad, no se remite la caracterización completa . La información contemplada en el PGR no ha sido identificada ni sustentada a través del ejercicio de comparabilidad entre el producto similar y el de referencia. Respecto a la farmacovigilancia no se presenta una descripción detallada de cada proceso para la realización de las actividades de rutina.

3	RD 12157-2019-DIGEMID/DPF/UFPB/MINSA	IVF-M 75	Biológico	Cardio Perfusión E.I.R.L.	Corea del Sur	05.12.2019	Denegar reinscripción	No hay evidencia de información técnico científica del producto biológico que sustente y garantice el uso seguro y efectivo. El PGR no cumple con las exigencias del D.S. 016-2011-SA y modificatorias.
4	RD 12152-2019-DIGEMID/DPF/UFPB/MINSA	HUMOG-75	Biológico	Seven Pharma S.A.C.	India	05.12.2019	Denegar reinscripción	No hay evidencia de información técnico científica del producto biológico que sustente y garantice el uso seguro y efectivo. El PGR no cumple con las exigencias del D.S. 016-2011-SA y modificatorias.
5	RD 11795-2019-DIGEMID/DPF/UFPB/MINSA	PRIORIX	Vacuna	Gaxosmithkline Perú S.A.	Bélgica	03.12.2019	Denegada la reinscripción	Incumplimiento el D.S. 016-2011-SA

6	RD 11539-2019-DIGEMID/DPF/UFPB/MINSA	CLENOX	Biosimilar	Unimed del Perú S.A.	Colombia	27.11.2019	Denegar reinscripción	No se evidencia los análisis y resultados del ejercicio de comparabilidad de la caracterización del IFA entre el producto similar y el producto de referencia. No presentan evidencias de similaridad. Los estudios presentados no sustentan la eficacia y seguridad consignada en el inserto y la ficha técnica. El PGR no cumple con la estructura (sección y módulos) de las guías según los estándares internacionales propuestos. Los análisis de Farmacovigilancia deben estar contextualizados a Perú, teniendo en consideración la regulación vigente.Las actividades de farmacovigilancia de rutina deben ser descritas a detalle y deben estar contextualizadas.

7	RD 11437-2019-DIGEMID/DPF/UFPB/MINSA	CUTENOX 40	Biosimilar	Nordic Pharmaceutical Company S.A.C.	India	26.11.2019	Denegar reinscripción	No remite análisis de los resultados que demuestra la consistencia de producción. No remite estudios de estabilidad acelerados en igualdad de condiciones que comparen el producto biológico similar con el producto de referencia mostrando un perfil de degradación comparable. Respecto de la caracterización, no incluye la comparación de impurezas. Los estudios presentados no sustentan la eficacia y seguridad consignadas en el inserto. El PGR fue observado y no subsanado por el titular.

8	RD 11436-2019-DIGEMID/DPF/UFPB/MINSA	CUTENOX 60	Biosimilar	Nordic Pharmaceutical Company S.A.C.	India	26.11.2019	Denegar reinscripción	No remite análisis de los resultados que demuestra la consistencia de producción. No remite estudios de estabilidad acelerados en igualdad de condiciones que comparen el producto biológico similar con el producto de referencia mostrando un perfil de degradación comparable. Respecto de la caracterización, no incluye la comparación de impurezas. Los estudios presentados no sustentan la eficacia y seguridad consignadas en el inserto. El PGR fue observado y no subsanado por el titular.
9	RD 11088-2019-DIGEMID/DPF/UFPB/MINSA	BRONCHO VAXOM NIÑOS	Biológico	Om Pharma S.A.	Suiza	19.11.2019	Denegar reinscripción	No remite información correspondiente al módulo 4 (estudios preclínicos) y el módulo 5 (estudios clínicos) para la evaluación de eficacia y seguridad del producto, por lo que incumple el D.S. 016-2011-SA y modificatorias.

10	RD 11078-2019-DIGEMID/DPF/UFPB/MINSA	HIBOR	Biológico	Laboratorios Bago del Perú S.A.	España	18.11.2019	Denegar reinscripción	El PGR no subsana las observaciones notificadas. (D.S. 016-2011-SA y modificatorias)
11	RD 10880-2019-DIGEMID/DPF/UFPB/MINSA	MEPARINA 60	Biosimilar	Mega Labs Latam S.A.	Uruguay	13.11.2019	Denegar reinscripción	No remite la documentaciónn conforme el formato CTD. La vía de administración del producto biológico similar debe ser la misma que la del producto biológico de referencia. En el resumen de la información de calidad no incluye todos los aspectos de calidad según la norma. No remite documentos de control de calidad del IFA, producto terminado y excipientes. No presenta estudios de estabilidad acelerados en igualdad de condiciones que comparen el producto similar con el de referencia. Con relación a la caracterización del IFA referida a la determinación de la estructura y otras características e impurezas no consigna información según el reglamento

								D.S. 013-2016-SA. Los estudios presentados no sustentan la eficacia y seguridad consignadas en el inserto. No subsanaron las observaciones al PGR.
12	RD 10867-2020-DIGEMID/DPF/UFPB/MINSA	ZOSTAVAX	Vacuna	Merck Sharp & Dohme Perú S.R.L.	Holanda	18.11.2020	Denegar reinscripción	Incumplimiento el D.S. 016-2011-SA
13	RD 9693-2021-DIGEMID/DPF/EPB/MINSA	RIFACTAN	Biológico	J&M Especialidad Farmacéutica S.A.C	Argentina	27.08.2021	Denegar reinscripción	No remite técnicas analíticas de todos los ensayos, así como tampoco la validación de las técnicas propias. No remite descripción del proceso de manufactura. No remite caracterización del ingrediente activo y no remiten información de desarrollo farmacéutico del prodcuto terminado. La información presentada no corresponde a un PGR según normativa internacional y nacional . No remite información técnico-científica como base para generar la evidencia y sustento de la ficha técnica,

								según el D.S. 016-2011-SA, D.S. 016-2017-SA.
14	RD 8654-2019-DIGEMID/DPF/UFPBNDYO/MINSA	HUCOG 5000	Biológico	Seven Pharma S.A.C.	India	17.09.2016	Denegar reinscripción	D.S. 016-2011-SA y modificatorias.
15	RD 8550-2019-DIGEMID/DPF/UFPBNDYO/MINSA	CREON	Biológico	Farmindustria S.A.	Alemania	13.09.2019	Denegar reinscripción	D.S. 016-2011-SA y modificatorias.

16	RD 7835-2021-DIGEMID/DPF/UFPB/MINSA	ZOMACTON	Biotecnológico	Laboratorios Biopas S.A.C.	Alemania	09.07.2021	Denegar reinscripción	Presentó información parcial de los ensayos preclínicos y clínicos, sin contar con los datos completos que permitan el análisis del sustento de la eficacia y seguridad del producto en reinscripción. El contenido del inserto no es congruente con la documentación de eficacia y seguridad presentada a la Digemid. No cuenta con información suficiente para establecer el balance beneficio-riesgo del producto, indicado para el tratamiento a largo plazo en niños con baja talla debido a una secreción insuficiente de la hormona de crecimiento y para el tratamiento a largo plazo del retraso del crecimiento asociado al Síndrome de Turner. El PGR no incluye el responsable de farmacovigilancia en el país, así como tampoco no incluye información epidemiológica enmarcada en el contexto peruano, se declarar estudios postcomercialización que

								difieren de la información remitida, no se mantiene la contextualización de las actividades de farmacovigilancia de acuerdo a la farmacovigilancia
17	RD 10438-2017/DIGEMID/DPF/UFPBNDYO/MINSA	ERITROPOYETINA	Biológico	Pharmagen S.A.C.	China	24.10.2017	Cancelación de oficio	No cumplió con presentar la declaración jurada mediante la cual confirmaba si optaba o no por la vía de la similaridad dentro del plazo legal otorgado por el D.S. 011-2016-SA.
18	RD 10447-2017/DIGEMID/DPF/UFPBNDYO/MINSA	GOREDAX	Biológico	Daxley del Perú S.A.C.	China	24.10.2017	Cancelación de oficio	No cumplió con presentar la declaración jurada mediante la cual confirmaba si optaba o no por la vía de la similaridad dentro del plazo legal señalado en la primera disposición complementaria transitoria del D.S. 013-2016-SA.

19	RD 12851-2022-DIGEMID/DPF/EPB/MINSA	ABCERTIN 400	Biológico	Tecnofarma S.A.	Korea del Sur	15.011.2022	Aprobación de registro sanitario para enfermedad rara o huérfana	Se aplicó el D.S.011-2022-SA el que establece un procedimiento de registro sanitario flexible para los productos de enfermedades raras o huérfanas que no tienen estudios completos en fase 3 y están registrados en un país de alta vigilancia sanitaria. En la resolución de aprobación se señala que el titular debe remitir a la Digemid, cada año, la información disponible de los estudios clínicos nuevos o en curso declarados al obtener el registro sanitario, así como la información actualizada de seguridad del plan de gestión de riesgo presentado para la inscripción; ello a efectos de permitir la evaluación actual del beneficio riesgo positivo.

20	RD 2210-2022-DIGEMID/DPF/EPB/MINSA	REDITUX 500	Biosimilar	Farmindustria S.A.	India	01.03.2022	Denegar la reinscripción y actualización de información.	No cumplió con presentar estudios de estabilidad en igualdad de condiciones que comparen el PBS con el PBR que incluyan datos primarios representativos. La información clínica de estudios de farmacocinética/ farmacodinamia, inmunogenicidad, seguridad y eficacia no respaldan la biosimilaridad del producto. El estudio principal presentado que evalúa eficacia no cumple el diseño de fase III que declara, por lo que incluye 75 pacientes en una indicación no sensible, asimismo, no presenta brazo comparador, es decir no evalúa la eficacia comparativa con el PBR. El solicitante declara que tiene dos estudios en curso, sin embargo, no cuenta con la información completa para poder valorar el sustento de biosimilaridad requerido. La ficha técnica y el inserto no se encuentran sustentados en

								información clínica del producto. Se concluye que el producto no cumple con lo dispuesto para demostrar biosimilaridad. El PGR no contiene todos los ítems requeridos en la NTS 156-MINSA/2019/DIGEMID. En el plan de farmacovigilancia no cumple con las exigencias. Por tanto, de acuerdo con la evaluación de eficacia y seguridad no se ha determinado la biosimilaridad del producto, dado que no presentan estudios comparativos.