

**REPÚBLICA DE CUBA**  
**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA**  
**CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL**  
**DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS**

**REGULACIÓN No.56/2011**

**REQUISITOS PARA EL REGISTRO DE**  
**PRODUCTOS BIOLÓGICOS CONOCIDOS.**

## Contenido

1. Generalidades. ....	3
2. Definiciones. ....	4
3. Información general. ....	4
4. Información para la solicitud de registro. ....	5
5. Estudios de comparación de calidad. ....	6
6. Producto Biológico de Referencia. ....	7
7. Información No Clínica. ....	8
8. Información Clínica. ....	9
9. Consideraciones para el registro de anticuerpos monoclonales como PBCm. ....	10
10. Consideraciones para la aprobación del Registro Sanitario de un producto biológico conocido. ....	11
11. De los productos biológicos conocidos aprobados. ....	12
12. Bibliografía. ....	13

## 1. Generalidades.

- 1.1. El alto desarrollo alcanzado por la industria biofarmacéutica en el mundo ha permitido contar en la actualidad con medicamentos novedosos para el tratamiento de enfermedades crónicas y altamente debilitantes. Los productos biológicos, en particular las proteínas recombinantes y los anticuerpos monoclonales, representan un gran porcentaje dentro de los medicamentos utilizados para el tratamiento de enfermedades como el cáncer, la artritis, las disfunciones cardíacas y el SIDA.
- 1.2. El acceso a las terapias basadas en la utilización de los productos biológicos se ha visto limitada, en particular en los países del tercer mundo, como consecuencia de los altos costos establecidos para su comercialización. El vencimiento de las patentes y la protección de datos para muchos de estos productos en los próximos años, abre la oportunidad para otros fabricantes de producir y comercializar con precios aceptables medicamentos diseñados como similares a los originalmente registrados. Estos medicamentos han sido definidos por especialistas de diversos países como biosimilares, aunque también se han empleado otros términos.
- 1.3. En Cuba, el Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano (en lo adelante Reglamento), establece que el Registro Sanitario es la autorización expedida por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, en forma abreviada CECMED, Autoridad Reguladora de Medicamentos de la República de Cuba, para comercializar un determinado medicamento de uso humano en el territorio nacional. Esta autorización es emitida una vez evaluada como satisfactoria la calidad, seguridad y eficacia del medicamento y luego de comprobar mediante inspección, el cumplimiento del fabricante con las Buenas Prácticas de Fabricación vigentes.
- 1.4. Este documento establece la clasificación de los medicamentos de acuerdo a su grado de novedad en dos clases, nuevos y conocidos, sobre la base de las evidencias del nivel de calidad, seguridad y eficacia demostrada, así como del tiempo y volumen de uso. En la clase de medicamentos conocidos, se incluyen los productos biológicos considerados similares a otros ya registrados. Para estos medicamentos, en Cuba se adopta el término producto biológico conocido multiorigen, según la definición dada en el presente documento.
- 1.5. El presente documento establece los lineamientos para el registro de los productos biológicos conocidos multiorigen, en forma abreviada PBCm e incluye además, determinados elementos a considerar para la solicitud de autorización de ensayo clínico. Es una regulación complementaria a los requisitos para el registro vigentes.
- 1.6. Los requisitos establecidos en este documento son aplicables a productos biológicos de producción nacional o importación, clasificados en la categoría C de acuerdo al Reglamento, cuyo Ingrediente Farmacéutico Activo, en forma abreviada IFA, sea obtenido por técnicas del ADN recombinante (proteínas recombinantes o anticuerpos monoclonales), siempre y cuando cumplan con la definición dada en el apartado 2.3.
- 1.7. Este documento no es aplicable a las vacunas profilácticas, los productos hemoderivados, incluidos sus análogos recombinantes. En estos casos se tomarán en cuenta las regulaciones específicas vigentes.
- 1.8. Si un producto biológico no clasifica claramente en los apartados 1.5 y 1.6, se analizará caso a caso con el CECMED, de acuerdo a los procedimientos establecidos, para definir la clasificación aplicable.

## 2. Definiciones.

- 2.1. **Medicamento de uso humano:** Toda sustancia natural o sintética o mezcla de éstas que se destine a la administración en el hombre con fines de curación, alivio, tratamiento, prevención y diagnóstico de las enfermedades o de sus síntomas, para el restablecimiento, la corrección o la modificación de funciones orgánicas en el hombre.
- 2.2. **Producto Biológico:** Producto utilizado para fines de la prevención (vacunas), del tratamiento (citoquinas, hormonas) o del diagnóstico *in vivo* (anticuerpos monoclonales) de ciertas enfermedades, obtenido a partir de organismos vivos o de sus tejidos. Los productos biológicos incluyen a los virus, sueros terapéuticos, toxinas, antitoxinas, vacunas, sangre, componentes o derivados de la sangre, productos alergénicos, hormonas, factores estimulantes de colonias, citoquinas, anticuerpos y otros. Las fuentes y métodos de producción son variados, tales como cultivo de células de microorganismos, extracción a partir de tejidos biológicos, técnicas del ADN recombinante, transgénesis, técnicas de hibridoma, propagación de microorganismos en embriones o animales.
- 2.3. **Producto biológico conocido multiorigen:** Producto biológico producido por múltiples fabricantes, cuyo IFA posee estructura, perfil de seguridad y eficacia comparables al IFA de otro producto biológico (producto biológico de referencia), registrado en Cuba o en el extranjero. Se presenta con la misma forma farmacéutica, fortaleza o concentración e indicaciones del producto biológico de referencia.
- 2.4. **Producto biológico de referencia (en forma abreviada PBR):** Producto biológico registrado como un medicamento nuevo, o sea, sobre la base de la presentación de información completa de calidad, no-clínica y clínica.

## 3. Información general.

- 3.1. Los lineamientos establecidos en las disposiciones reguladoras vigentes para la presentación de la solicitud de registro, serán aplicables para las solicitudes de registro de PBCm.
- 3.2. El solicitante podrá contactar al CECMED desde etapas tempranas del desarrollo del PBCm, con el objetivo de presentar su estrategia o previo a la presentación de la solicitud de registro, para lo cual podrán utilizarse los mecanismos de consulta establecidos.
- 3.3. Durante el proceso evaluativo, el CECMED podrá convocar al solicitante para analizar aspectos específicos resultantes de la evaluación de la documentación, lo cual será previamente comunicado al solicitante.
- 3.4. Los estudios clínicos de los cuales se precisan resultados para el registro del PBCm, serán previamente autorizados por el CECMED. Para la solicitud del ensayo clínico correspondiente se tendrá en cuenta lo siguiente:
  - a) La información de calidad se presentará según lo establecido en los requisitos para la autorización y modificación de ensayos clínicos, específicamente para los de fase III. Adicionalmente, se presentará información de comparación según se detalla en el apartado 6 del presente documento.
  - b) La información no clínica estará en correspondencia con lo descrito en el apartado 7 del presente documento.
  - c) En la información clínica se presentará el protocolo que cumplirá lo establecido en las regulaciones vigentes correspondientes.

- 3.5. En el caso de productos de importación, se aceptará la información aprobada por la Autoridad Reguladora de Medicamentos del país de origen, siempre y cuando cumpla con los requerimientos establecidos en este documento. Si como resultado de la evaluación, se precisa la realización de un ensayo clínico en el territorio nacional, se cumplirá lo establecido en el apartado 3.4.
- 3.6. El proceso de producción del PBCm se realizará acorde a las regulaciones de Buenas Prácticas de Fabricación vigentes, en forma abreviada BPF, garantizando que tanto el IFA como el producto terminado sean consistentemente producidos y controlados.

El CECMED, como parte del proceso de evaluación, en los casos que considere pertinente, realizará inspecciones a los fabricantes nacionales o extranjeros del producto, para comprobar el cumplimiento de aspectos de BPF, según se establece en el Reglamento de Registro y en el "Reglamento sobre el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas y la Certificación de Buenas Prácticas de Fabricación".

#### **4. Información para la solicitud de registro.**

- 4.1. El expediente que respalda la solicitud de registro incluirá información sobre:
  - a) Parte I. Información Administrativa.
  - b) Parte II. Información Químico - Farmacéutica y Biológica.
  - c) Parte III. Información No Clínica.
  - d) Parte IV. Información Clínica.
- 4.2. La Parte I. Información Administrativa y la Parte II. Información Químico-Farmacéutica y Biológica cumplirán íntegramente, tanto para Ingrediente Farmacéutico Activo como para el producto terminado, lo establecido en los requisitos de registro vigentes.
- 4.3. La Parte I incluirá además, un anexo con información detallada sobre el estado epidemiológico y características de la enfermedad, marco terapéutico actual y nivel de desarrollo del producto.
- 4.4. En la Parte II se tendrán en cuenta también los siguientes elementos:
  - a) Se incluirá un bloque de información denominado "Información de Comparación de Calidad", donde se presentará toda la documentación relacionada con los estudios de comparación realizados para el PBCm con el PBR, en correspondencia con lo descrito en el apartado 6 del presente documento.
  - b) Las especificaciones de calidad para el PBCm se establecerán de acuerdo a los índices de calidad usualmente evaluados para otros productos biotecnológicos (identidad, actividad biológica, pureza, impurezas, etc). Los límites de especificación se establecerán a partir de la experiencia productiva y analítica con el PBCm, considerando además datos de eficacia y seguridad de los lotes utilizados en los ensayos clínicos. Estos límites no coincidirán necesariamente con los establecidos para el PBR, dadas las posibles diferencias en el proceso de fabricación y los métodos analíticos empleados; no obstante, no excederán el rango de variación mostrado por el PBR.
  - c) El material de referencia del PBCm a utilizar para la liberación de lotes se establecerá a partir de los lotes caracterizados comparativamente contra el PBR y utilizados en los ensayos clínicos.
  - d) El período de validez se establecerá a partir de estudios de estabilidad realizados en condiciones reales de temperatura y tiempo y no necesariamente coincidirá con el

aprobado para el PBR. Para este fin, se aceptará la presentación de resultados de estudios de estabilidad realizados de acuerdo a las regulaciones vigentes emitidas por el CECMED, en el caso de los productos nacionales; las emitidas por ICH y EMA, para los productos de importación o como apoyo para los productos nacionales u otras normativas emitidas por las autoridades competentes de los países de origen, siempre y cuando se ajusten a los conceptos y parámetros establecidos en las guías mencionadas anteriormente.

- 4.5. La Parte III. Información Preclínica y la Parte IV. Información Clínica, se presentarán según se describe en los apartados 7 y 8 del presente documento respectivamente. La magnitud y complejidad de esta documentación, dependerá del conocimiento existente sobre el PBR, de la clasificación farmacológica, de la indicación terapéutica solicitada, así como de las diferencias detectadas durante la caracterización comparativa de los estudios analíticos con el PBR.

Se tomará en cuenta la evaluación detallada de riesgo del PBCm y se incluirá información de seguridad y eficacia derivada de la realización de los estudios correspondientes.

- 4.6. Se presentará también el programa de manejo de riesgos y cronograma para la vigilancia post-comercialización activa, según se establece en las disposiciones reguladoras vigentes, para lo cual se tomarán en cuenta los riesgos identificados durante el desarrollo del producto, así como los potenciales.

## 5. Estudios de comparación de calidad.

- 5.1. Los estudios comparativos de calidad se realizarán mediante la caracterización en paralelo de los IFAs de ambos productos biológicos (conocido y referencia). Se incluirá la determinación de propiedades fisico-químicas, actividad biológica, propiedades inmunológicas, pureza, impurezas y contaminantes, así como otros índices que se consideren necesarios (por ejemplo, pH y osmolaridad para el producto final). Las diferencias detectadas serán debidamente justificadas.

- 5.2. Se utilizará más de un lote durante la realización de los estudios correspondientes y se demostrará que los excipientes no interfieren en las determinaciones o si se emplea un método para purificar o aislar el ingrediente activo, éste será descrito.

- 5.3. Será preciso utilizar una batería de métodos analíticos, basados en diferentes principios fisico-químicos y biológicos, de modo que un método detecte variantes que otro no pueda.

Se presentará la justificación de la selección de los métodos para la evaluación de cada parámetro y se hará referencia a las limitantes de cada técnica y la estrategia utilizada para superarla.

- 5.4. La documentación incluirá evidencias sobre:

- a) Propiedades fisico-químicas: peso molecular o tamaño, patrón de isoformas, coeficiente de extinción o absortividad molar, patrón electroforético.
- b) Caracterización estructural: estructura <sup>PRIMARIA</sup> 1<sup>ra</sup> y órdenes superiores; secuencia de aminoácidos evaluada experimentalmente y comparada con la deducida a partir de la secuencia del gen en el caso del PBCm y con la del PBR. Se evaluará además, composición de aminoácidos, secuencias N y C-terminal, grupos sulfhidrilos y puentes disulfuro. En el caso de glicoproteínas se aportará también información sobre, contenido de carbohidratos, estructura de la cadena de carbohidratos, patrón de oligosacáridos y sitios de glicosilación.

- c) Actividad biológica: Podrán utilizarse ensayos “in vitro” e “in vivo” con apropiada precisión y exactitud como medio importante para demostrar la ausencia de diferencias funcionales significativas.

Para productos biológicos con múltiples actividades, se utilizarán varios ensayos con el objetivo de evaluar el rango de actividades.

- d) Propiedades inmunológicas (si procede): Se aportará información sobre unión al receptor, afinidad, avidéz, inmunoreactividad incluyendo reactividad cruzada. Se identificará la(s) región(es) determinante(s) de complementariedad, así como el epítotope (identificación de la estructura y caracterización). La unión al complemento y otras funciones efectoras serán evaluadas aunque no estén relacionadas con la actividad biológica.
  - e) Pureza: Se comparará el patrón de heterogeneidad (oxidación, desamidación, glisocilación, etc.) y se demostrará consistencia.
  - f) Impurezas: Se identificarán y cuantificarán las impurezas relacionadas al proceso y al producto. Aunque se prevén ciertas diferencias debido a particularidades en los procesos de fabricación, su impacto en la seguridad y eficacia, incluida la inmunogenicidad, deberá evaluarse.
  - g) Perfil de estabilidad acelerada: Se compararán resultados de estudios de estabilidad acelerada con relación a los productos de degradación obtenidos, con el objetivo de evidenciar similitud al respecto.
- 5.5. Se incluirá también información sobre la evaluación del impacto en la calidad, seguridad y eficacia del producto, si se utiliza un sistema hospedero, formulación y sistema envase-cierre diferente al establecido para el PBR.
- 5.6. Con relación a las diferencias detectadas como resultado del estudio de comparación entre el PBCm y el PBR a nivel de calidad, se presentará información (resultados de estudios y/o reportes de literatura) sobre la evaluación del impacto en el perfil de seguridad y eficacia del producto. Podrán requerirse estudios adicionales pre o post-registro.
- 5.7. Cuando se detecten diferencias en los atributos de calidad cuyo impacto en la seguridad y eficacia es conocido, se reconsiderará la estrategia de desarrollo del medicamento, debido a que ameritaría un desarrollo completo del producto, lo cual se realizará en un análisis caso a caso.

## **6. Producto Biológico de Referencia.**

- 6.1. El PBR cumplirá con lo establecido en el apartado 2.3. Es preciso aclarar que un PBCm no puede ser elegido como PBR.
- 6.2. El PBR estará preferiblemente registrado en Cuba.
- 6.3. En el caso que el PBR no esté registrado en Cuba, cumplirá una de las siguientes condiciones:
  - a) Registrado en países o regiones con experiencia en la fabricación, control, regulación y vigilancia post-comercialización de productos biológicos/biotecnológicos.
  - b) Registrado por Autoridades Reguladoras de Medicamentos declaradas de referencia en la región de las Américas, según el proceso de evaluación establecido por la Organización Panamericana de la Salud, con experiencia en el control regulación y vigilancia post-comercialización de productos biológicos/biotecnológicos.

- 6.4. Se presentará la justificación de la selección del PBR y suficiente información, de modo que pueda establecerse comparación desde el punto de vista de calidad, seguridad y eficacia.
- 6.5. Se utilizará el mismo PBR en todos los estudios comparativos.
- 6.6. El CECMED valorará basado en su experiencia en el manejo de productos biológicos la información presentada por el solicitante sobre el PBR, así como la reportada en la literatura científica disponible.

## 7. Información No Clínica.

- 7.1. El diseño del proyecto no clínico tomará en consideración los resultados del módulo de calidad. En los casos en que existan diferencias entre ambos productos, la evaluación no clínica explorará su impacto en la seguridad y eficacia.
- 7.2. Para la realización de los estudios podrán consultarse las guías correspondientes emitidas por ICH.
- 7.3. Los estudios se realizarán en especies sensibles al efecto farmacodinámico de la molécula, serán comparativos con el PBR utilizado en la evaluación de calidad y utilizarán la formulación definitiva. Se cumplirá con las Buenas Prácticas de Laboratorio No Clínico y se presentará la descripción de los métodos de ensayo, incluyendo información sobre la especificidad y límite de detección de la sustancia de interés.
- 7.4. La documentación incluirá información sobre:
  - a) Farmacodinamia: resultados de estudios comparativos de determinación de actividad biológica y potencia. Los estudios explorarán las acciones efectoras de las moléculas y se establecerá la relación con el efecto terapéutico mediante una batería de estudios "in vitro" e "in vivo".
  - b) Farmacocinética: resultados de estudios comparativos de biodisponibilidad, vida media, área bajo la curva, así como la duración de la actividad farmacodinámica comparada después de la administración única, siempre que proceda. Se aceptará que estos resultados se obtengan a partir de otros estudios "in vivo" o de las evaluaciones toxicocinéticas tras la primera administración, si el esquema de dosis y la vida media del producto lo permiten. Estudios de metabolismo y excreción, no serán necesarios.
  - c) Seguridad: resultados de estudios de administración reiterada con una sola dosis alta de ambos productos. La duración del estudio estará acorde al uso clínico. Se incluirán determinaciones toxicocinéticas y vigilancia en la aparición (para ambas preparaciones) de anticuerpos, incluidos tiempo de aparición, resultados de niveles (títulos), capacidad neutralizante y reactividad cruzada con otras proteínas endógenas o tejidos.
    - La aparición de anticuerpos no requerirá estudios no clínicos adicionales. El impacto en la seguridad y eficacia serán analizados a partir de los estudios clínicos.
    - Las evidencias de tolerancia local pueden obtenerse como parte de otros estudios de farmacodinamia "in vivo" o toxicología.
  - d) Usualmente, no se requerirán los siguientes estudios:
    - Farmacología de Seguridad.
    - Genotoxicidad.
    - Efectos sobre el área reproductiva.
    - Carcinogenicidad.

## 8. Información Clínica.

La magnitud y complejidad de esta documentación, dependerá del conocimiento existente sobre el PBR, de la clasificación farmacológica, de la indicación terapéutica solicitada, así como de las diferencias detectadas durante la caracterización comparativa de los estudios analíticos con el PBR. Se presentará información sobre:

- 8.1. Evaluación de riesgo exhaustiva y comparada entre el PBCm y el PBR tomando en consideración:
  - a) Valoración del riesgo de la seguridad desde el punto de vista de calidad, seguridad y eficacia, basado en el análisis de los estudios reportados en la literatura para el PBR y los resultados obtenidos para el PBCm.
  - b) Implicaciones de riesgo potencial que pudiera presentar el PBCm, relacionado con sus características y el blanco terapéutico.
- 8.2. Evaluación exhaustiva de los resultados que fundamentan la eficacia del PBR.
- 8.3. Resultados de ensayos clínicos realizados para el PBCm, los cuales describirán las características farmacodinámicas y farmacocinéticas.
- 8.4. Los estudios clínicos serán comparativos con el PBR y el diseño podrá ser:
  - a) Equivalencia terapéutica.
  - b) No inferioridad.
  - c) Farmacocinética/Farmacodinamia (FC/FD) para casos específicos de acuerdo a las características, conocimiento de uso y blanco terapéutico del producto.  
Se presentará la justificación de la selección del diseño.
- 8.5. Evaluación de la caracterización de la inmunogenicidad, que incluirá como mínimo:
  - a) Niveles, clase y subclase y función de los anticuerpos producidos.
  - b) Tiempo de aparición y duración de los títulos obtenidos.
  - c) Inducción de la inmunidad producida por células.
  - d) Formación de anticuerpos neutralizantes.
  - e) Reacción cruzada de anticuerpos.
  - f) Formación de inmunocomplejos.
  - g) Otras interacciones que afecten el sistema inmune.
  - h) Propiedades Cinéticas (nuevos excipientes y adyuvantes).
- 8.6. El tamaño de muestra de los estudios brindará la posibilidad de valorar la seguridad del PBCm.
- 8.7. Los estudios clínicos que se realicen tomarán en consideración para la demostración de la eficacia, los marcadores subrogados validados para el uso clínico reportados en la literatura para el PBR.
- 8.8. Por las características de los estudios que se proponen realizar y la necesidad de la evaluación de seguridad del producto en un número de pacientes preestablecidos, no se considerará adecuado la utilización de métodos adaptativos en el análisis estadístico del ensayo clínico que evalúa el efecto terapéutico/ eficacia del PBCm.

## 9. Consideraciones para el registro de anticuerpos monoclonales como PBCm.

Teniendo en cuenta que los anticuerpos monoclonales son moléculas grandes y complejas, su actividad clínica está determinada por múltiples características, pueden tener diferentes actividades biológicas, la relación estructura-función no siempre está bien dilucidada y son generalmente utilizados para enfermedades que ponen en riesgo la vida del paciente o son mortales, se hace necesario enumerar una serie de aspectos a considerar para el registro de un anticuerpo monoclonal como PBCm.

9.1. Los requerimientos establecidos anteriormente en el apartado 4 de este documento, son aplicables.

9.2. En el caso de la "Información de comparación de calidad", adicionalmente se tomará en cuenta la evaluación de:

- a) Propiedades físico-químicas: determinación de clase, subclase, composición de la cadena ligera.
- b) Caracterización estructural: determinación cualitativa y cuantitativa de las estructuras de los glicanos presentes (G0, G1, G2).
- c) Actividad biológica: análisis detallado de las propiedades citotóxicas, unión a complemento y otras funciones efectoras. El mecanismo de acción y la importancia de las funciones efectoras con relación a la seguridad y eficacia será analizada.

9.3. En la información No Clínica se considerarán los siguientes lineamientos:

- a) Los estudios a realizar tomarán como base los resultados del estudio comparativo de calidad y serán comparativos.
- b) Farmacodinamia: se presentarán resultados de la evaluación "in vitro" de la capacidad y características del reconocimiento del antígeno/receptor y los relacionados con los mecanismos de acción descritos para el PBR (citotoxicidad, apoptosis, antiangiogénesis, etc). Se evaluará también la reactividad cruzada en tejidos.
- c) La realización de estudios "in-vivo" dependerá de los resultados obtenidos en los estudios de comparación de calidad, del diseño y resultados de los estudios "in-vitro", así como de las características de la molécula y la indicación propuesta. Se considerarán además, los siguientes casos:
  - Diferencias en los resultados del ensayo de potencia o en los ensayos considerados relevantes para el efecto terapéutico.
  - Diferencias en el perfil de impurezas relacionadas al proceso, debido a la utilización de sistema hospedero diferente al del PBR.
  - Presencia de impurezas relacionadas al proceso y al producto no caracterizadas.
  - La imposibilidad de evaluar la seguridad del producto en voluntarios sanos.
  - La disponibilidad de modelos animales relevantes.
- d) Para la realización de estudios "in-vivo" se tendrá en cuenta lo siguiente:
  - Serán diseñados para demostrar eficacia comparativa con el PBR en modelos animales.
  - Se presentará la justificación de la selección del modelo animal.

- Se evaluará el comportamiento de los *end-points* relevantes del producto relacionados con el efecto terapéutico.
  - Si se detectan diferencias en los resultados del ensayo de potencia o en los ensayos considerados relevantes para el efecto terapéutico, el impacto será evaluado empleando curvas dosis-efecto.
  - Si el anticuerpo genera otra molécula responsable de la acción farmacodinámica (por ejemplo anticuerpos antiidiotípicos), se caracterizará esta respuesta de forma comparativa.
  - En la evaluación farmacocinética se aplicará lo establecido en el apartado 7.4.b y adicionalmente se evaluará el impacto de las diferencias en la duración de la respuesta de los efectos farmacodinámicos después de la desaparición en sangre del anticuerpo monoclonal o se presentará la explicación correspondiente, en caso de no proceder.
  - En la evaluación de seguridad se aplicará lo descrito en apartado 7.4.c.
- e) Tomando en consideración que la especie relevante suele ser primates no humanos, será posible involucrar en un mismo estudio de seguridad requerimientos farmacodinámicos y farmacocinéticos, incluyendo en el diseño las especificaciones requeridas para estos estudios.
- 9.4. En la información Clínica son aplicables los lineamientos descritos en el apartado 8 y adicionalmente se considerará:
- a) La utilización de diseños de estudios clínicos no comparativos, sobre la base de un análisis caso a caso, siempre y cuando los resultados de los estudios de seguridad presentados en la información No Clínica evidencien que las diferencias detectadas en los estudios de comparación de calidad no tienen impacto negativo en el perfil de seguridad del producto. Se presentará la justificación de la selección de este diseño.
  - b) El tamaño de muestra de los estudios brindará la posibilidad de valorar la seguridad del producto.
  - c) Se compararán los resultados con los reportados en la literatura para el PBR.

## **10. Consideraciones para la aprobación del Registro Sanitario de un producto biológico conocido.**

- 10.1. El Registro Sanitario será otorgado una vez satisfechas las siguientes condiciones:
- a) Se demuestren niveles comparables en calidad, seguridad y eficacia entre el PBCm y el PBR.
  - b) Las diferencias detectadas no posean impacto deletéreo sobre el perfil de seguridad y eficacia del producto.
- 10.2. Se aprobará el Registro Sanitario para la indicación principal solicitada, coincidente con el PBR, en la cual se realizó el estudio clínico comparativo.
- 10.3. En el caso que el diseño del estudio clínico realizado sea no comparativo, se aprobará el Registro Sanitario para la indicación principal, coincidente con el PBR, utilizado en los estudios de comparación (calidad y no clínicos).
- 10.4. La aprobación de otras indicaciones se valorará sólo cuando se haya realizado un estudio clínico comparativo y sobre la base de un análisis caso a caso. Si se utiliza un diseño no comparativo en el estudio clínico, se precisará la realización de ensayos clínicos para solicitar otras indicaciones y su aprobación dependerá de los resultados obtenidos.

## **11. De los productos biológicos conocidos aprobados.**

11.1. Durante la vigencia del Registro Sanitario el solicitante presentará anualmente:

- a) Revisión Anual del Producto, en correspondencia con lo establecido en la Regulación 16/2006 "Buenas Prácticas de Fabricación para Productos Farmacéuticos".
- b) Informe periódico de seguridad, en correspondencia con lo establecido en las disposiciones reguladoras vigentes.

11.2. La vigilancia post-comercialización se desarrollará según lo establecido en las disposiciones reguladoras vigentes. La trazabilidad del producto se seguirá no sólo por la denominación común internacional, en forma abreviada DCI, sino también por el nombre del producto, número de lote, fabricante y titular.

## 12. Bibliografía.

- 12.1. PNO: 07.001 Metodología para la elaboración, aprobación y revisión de las regulaciones, CECMED, 2009.
- 12.2. Resolución 321 Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de uso humano, MINSAP, Cuba, 2009.
- 12.3. Resolución 168 "Requisitos para las solicitudes de inscripción, renovación y modificación en el registro de medicamentos de uso humanos, MINSAP, Cuba, 2000.
- 12.4. Regulación 21/2008 "Requisitos para la autorización y modificación de ensayos clínicos", Cuba, 2008.
- 12.5. Resolución 02 Reglamento sobre el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas y la Certificación de Buenas Prácticas de Fabricación, BRPS, Cuba, 2007.
- 12.6. "Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPS)", WHO/ECBS, 2010.
- 12.7. Guideline specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products Q6B, ICH/1999.
- 12.8. "Guideline on development, production, characterization and specifications for monoclonal antibodies and related products", EMEA/CHMP/BWP/15653/2007.
- 12.9. "Guideline on similar biological medicinal products containing Biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues", EMEA/CHMP/BWP/49348/2005.
- 12.10. "Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues", EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005.
- 12.11. "Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies" (draft), EMA/CHMP/BMWP/403543/2010.