



EL DEPARTAMENTO DE REGULACIÓN Y CONTROL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y AFINES DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE REGULACIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL DE LA SALUD DEL MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL

CONSIDERANDO:

Que la Constitución Política de la República de Guatemala, establece que el Estado controlará la calidad de los productos farmacéuticos, químicos y de todos aquellos que puedan afectar la salud y bienestar de los habitantes.

CONSIDERANDO:

Que el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, de conformidad con lo establecido en el artículo 9, literal a) del Código de Salud, tiene a su cargo la rectoría del Sector Salud para la conducción, regulación, vigilancia, coordinación y evaluación de las acciones e instituciones de salud a nivel nacional.

CONSIDERANDO:

Que el Acuerdo Gubernativo 712-99 Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines, Acuerdo Gubernativo 59-2023 Reglamento Orgánico del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social y Reglamento Técnico Centro Americano RTCA 11.03.59:18, facultan al Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines para la emisión de la Norma Técnica que establece el procedimiento y los requisitos para el trámite del Registro Sanitario de Referencia de medicamentos biológicos y biotecnológicos, por lo que se justifica la emisión de la presente disposición.

POR TANTO:

En el ejercicio de las funciones conferidas en el Artículo 32, literal b) del Acuerdo Gubernativo Número 59-2023 del Presidente de la República, Reglamento Orgánico del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, acuerda emitir:





**NORMA TÉCNICA 67
VERSIÓN 6-2023**

REGISTRO SANITARIO DE REFERENCIA PARA PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y BIOTECNOLÓGICOS

Artículo 1. Objeto. Establecer las condiciones y requisitos bajo los cuales se otorgará el Registro Sanitario de los productos biológicos y biotecnológicos, utilizados como medicamentos para uso humano.

Artículo 2. Ámbito de Aplicación. La presente Norma Técnica aplica para los productos biológicos (únicamente Vacunas y Hemoderivados) y biotecnológicos (innovadores y producto biosimilares) que se fabrican en el territorio guatemalteco y para los que se importan por personas naturales o jurídicas, que cuenten con Registro Sanitario otorgado por Autoridades Reguladoras de alta madurez y desempeño, definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y publicadas en los listados oficiales de El Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, en adelante El Departamento.

Artículo 3. Referencias. La presente Norma Técnica se complementa de las versiones vigentes del RTCA Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario, RTCA Productos Farmacéuticos. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso humano, RTCA Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso humano, RTCA Validación de Métodos Analíticos de Medicamentos y RTCA Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Verificación de la calidad y Acuerdo Gubernativo 712-99 Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines.

Artículo 4. Definiciones. Para la aplicación e interpretación de la presente Norma Técnica se presentan las siguientes definiciones:

- 4.1 Acondicionamiento:** Todas las operaciones, incluidas el llenado y el etiquetado, necesarias para convertir un producto a granel en un producto terminado.
- 4.2 Actividad biológica:** Es la habilidad o capacidad específica de un producto para desarrollar un efecto biológico definido. La potencia es una medida cuantitativa de la actividad biológica.
- 4.3 ADN recombinante:** Molécula de ADN formada por la unión de dos moléculas heterólogas, es decir, de diferente origen. Generalmente se aplica este nombre a moléculas producidas por la unión artificial y deliberada, *in vitro*, de ADN proveniente de dos organismos diferentes que normalmente no se encuentran juntos. Al introducirse este ADN recombinante en un organismo se produce una modificación genética que permite la adición de un nuevo ADN al organismo conllevando a la modificación de rasgos existentes o la expresión de nuevos rasgos. Este proceso es mediante técnicas de ingeniería dirigida y difiere de la recombinación genética que ocurre sin intervención del hombre dentro de la célula.





- 4.4 Adyuvante:** Componente inerte de un producto biológico que estimula el efecto de los restantes componentes.
- 4.5 Agente adventicio:** Material contaminante (químico, bioquímico o microbiano) introducido accidentalmente y que no es parte del proceso de manufactura del principio activo o del producto final.
- 4.6 Anticuerpo:** Proteína perteneciente a la fracción de las gammaglobulinas: inmunoglobulina (Ig) formada o secretada por los linfocitos B y las células plasmáticas en respuesta a un estímulo antigénico, que según la teoría de selección clonal es muy específica contra éstos.
- 4.7 Antígeno:** Denominación para cualquier sustancia (xenógena, alógena, isógena o autóloga) con grupos químicamente característicos que el organismo considera extraña y que posee la capacidad de desencadenar una respuesta inmunitaria. Es también la denominación de sustancias con capacidad de desencadenar una reacción inmunitaria (reacción antigénica – anticuerpo) pero sin capacidad inmunógena.
- 4.8 Autoridad Reguladora:** Es la autoridad responsable de la regulación sanitaria en cada país o región.
- 4.9 Autoridad Reguladora catalogada por la OMS (ACO) (WLA, Who-Listed Authority):** Autoridad Reguladora o un sistema regional de reglamentación que, según se haya documentado, cumple con todos los indicadores y requisitos pertinentes especificados por la OMS para el ámbito requerido de catalogación sobre la base de un proceso establecido de evaluación comparativo y de desempeño.
- Este tipo de clasificación reemplazará al concepto de Autoridad Reguladora Estricta (SRA) y al de las Autoridades Reguladoras con un alto nivel de desempeño en la reglamentación de vacunas (ARN funcionales).
- Las Autoridades Reguladoras que han alcanzado al menos un nivel de madurez 3 general (ML3), establecido mediante la Herramienta de evaluación comparativa mundial, son elegibles para ser consideradas como ACO.
- 4.10 Autoridad Reguladora con nivel de madurez 3 (ML3, Maturity Level 3):** Autoridad Reguladora que posee un sistema regulatorio estable, operativo e integrado; evaluada mediante la herramienta de evaluación comparativa mundial de la OMS (GBT).
- 4.11 Autoridad Reguladora con nivel de madurez 4 (ML4, Maturity Level 4):** Autoridad Reguladora que posee un sistema regulatorio operando con un nivel de desempeño avanzado y mejora continua; evaluada mediante la herramienta de evaluación comparativa mundial de la OMS (GBT).





- 4.12 Autoridad Reguladora en el listado transicional de la OMS (tWLA, transitional Who Listed Authority):** Autoridad Reguladora reconocida por la OMS que ha alcanzado niveles de operación necesarios para regular medicamentos y/o vacunas. Una Autoridad Reguladora puede pasar del listado transicional (tWLA) al listado permanente (ACO/WLA), al completar satisfactoriamente el proceso de evaluación.
- 4.13 Banco de células de trabajo:** Cultivo de células derivado de un banco de células maestro que son destinados a la preparación de los cultivos de producción.
- 4.14 Banco de células madre:** Un cultivo de células que se caracteriza por ser muy prolíficas y por tener una gran capacidad de renovación y regeneración. Son precursoras del resto de células de cuerpo humano, independientemente de cuál sea su función específica.
- 4.15 Banco de células maestro:** Cultivo de células caracterizadas, de origen conocido, que son distribuidos en contenedor o envases, en una misma operación, de tal manera que se asegura su uniformidad y estabilidad durante el almacenamiento.
- 4.16 Biotecnología:** Es toda aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos y organismos vivos o sus derivados para la creación o modificación de productos o procesos en usos específicos.
- 4.17 Caracterización:** Determinación de las propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, las propiedades inmunoquímicas, la pureza e impurezas de los productos biológicos, biotecnológicos y productos biosimilares con la utilización de técnicas analíticas apropiadas.
- 4.18 Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura:** Documento expedido por la Autoridad Reguladora del país en el cual se encuentra ubicado el laboratorio fabricante donde se certifica que el laboratorio cumple con las Buenas Prácticas de Manufactura.
- 4.19 Certificado de Libre Venta (CLV):** Documento expedido por la Autoridad Reguladora del país o región de origen, o procedencia, en donde se certifica que el medicamento al que se refiere el certificado posee registro sanitario vigente y está autorizado para la venta en ese país o región. En el caso de fabricación por terceros o filiales y que el producto no se comercialice en el país de origen, podrá ser expedido por la Autoridad Reguladora del país del titular.
- 4.20 Certificado de Producto Farmacéutico (CPP):** Certificación propuesta por la OMS y emitida por la Autoridad Reguladora del país o región de origen o procedencia, como parte del sistema de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional. En el caso de fabricación por terceros o filiales y que el producto no se comercialice en el país de origen, podrá ser expedido por la Autoridad Reguladora del país del titular.





- 4.21 Cepa:** Grupo de organismos de una misma especie que poseen una o pocas características distintivas; las cuales se mantienen artificialmente con propósitos de domesticación, para experimentos genéticos o para el control de calidad de medicamentos.
- 4.22 Cepa vacunal:** Cepa utilizada para la fabricación de una vacuna particular.
- 4.23 Contrato de fabricación:** Documento legal celebrado entre el titular del medicamento y el fabricante, en el cual se establecen las condiciones, compromisos y demás circunstancias para la fabricación de uno o más productos.
- 4.24 Cosecha o cultivo celular:** Resultado del crecimiento *in vitro* de células aisladas a partir de organismos multicelulares.
- 4.25 Ejercicio de biosimilitud:** Es un proceso que describe las actividades, incluyendo el diseño y conducción de estudios (preclínicos, clínicos y de calidad), y evaluación de los datos para demostrar que un producto biosimilar tiene un perfil similar en términos de calidad, eficacia, seguridad e inmunogenicidad que el producto biotecnológico innovador.
- 4.26 Empaque primario:** Recipiente dentro del cual se coloca directamente el medicamento en la forma farmacéutica terminada.
- 4.27 Empaque secundario:** Recipiente dentro del cual se coloca el empaque primario para su distribución y comercialización.
- 4.28 Estabilizador:** Sustancia empleada para la conservación del estado genuino de un material biológico evitando las alteraciones enzimáticas.
- 4.29 Estudio clínico:** Investigación realizada en seres humanos destinada a identificar o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y farmacodinámicos de un producto en investigación, y/o identificar reacciones adversas y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto en investigación, con el fin de garantizar su seguridad y eficacia. Los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos.
- 4.30 Estudio de eficacia clínica:** Estudio sobre el poder o capacidad del medicamento de producir el efecto deseado.
- 4.31 Estudio de inmunogenicidad:** Estudio de calidad, no-clínico o clínico para determinar la inmunogenicidad de un producto.
- 4.32 Estudio de seguridad:** Estudio que evalúa el riesgo médico asociado al uso del medicamento.





- 4.33 Estudio farmacocinético:** Estudio de la manera en que se absorben, distribuyen metabolizan y eliminan del cuerpo los medicamentos.
- 4.34 Estudio farmacodinámico:** Estudio de la forma en que se produce el efecto terapéutico de un medicamento.
- 4.35 Estudio preclínico:** Estudio para evaluar la actividad y los efectos del medicamento en animales de laboratorio.
- 4.36 Etiquetado o rotulado:** Toda inscripción o leyenda que identifica el producto, que se imprima, adhiera o grave en el empaque primario o empaque secundario.
- 4.37 Farmacovigilancia:** Actividad destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados del uso de medicamentos de uso humano una vez comercializados.
- 4.38 Hemoderivado:** Medicamento obtenido por procedimientos industriales, cuya materia prima sea la sangre o el plasma humano; dichos medicamentos incluyen, en particular, la albúmina, los factores de coagulación y las inmunoglobulinas de origen humano.
- 4.39 Herramienta de Evaluación Comparativa mundial (GBT, Global Benchmarking Tool):** Herramienta de la OMS para evaluar sistemas regulatorios de acuerdo a los datos de entrada, datos de salida y sus procesos; basada en criterios objetivos estandarizados que permiten identificar fortalezas y áreas de mejora. Esta herramienta reemplaza a las anteriores herramientas utilizadas por la OMS e incorpora el concepto de nivel de madurez del sistema regulatorio en una escala de 1 (existencia de algunos elementos del sistema regulatorio) a 4 (sistema regulatorio que opera con un alto nivel de desempeño y mejora continua).
- 4.40 Heterogeneidad:** Mezcla de modificaciones post-traduccionales (por ejemplo, glicofomas). Estas formas pueden ser activas o no y su presencia puede no afectar de forma negativa la seguridad y eficacia del producto. El productor deberá definir el patrón de heterogeneidad del producto deseado y deberá demostrar la consistencia con el utilizado en los lotes usados en las pruebas clínicas y preclínicas. La heterogeneidad puede producirse durante la manufactura y/o en el almacenaje del principio activo o el producto final. Tal heterogeneidad define la calidad de estos productos, así, el grado y perfil de dicha heterogeneidad deberá ser caracterizado para asegurar la consistencia de los diferentes lotes.
- 4.41 Hibridoma:** Célula híbrida cultivable *in Vitro* de forma indefinida, obtenida por fusión *in Vitro* de células plasmáticas tumorales (de mieloma) con células normales productoras de anticuerpos (Linfocitos B) de animales previamente inmunizados.





- 4.42 Inactivación viral:** Inhibición de la actividad biológica de los virus, básicamente a fin de obtener vacunas, por medios físicos (rayos UV, ultrasonidos, radiaciones ionizantes), fisicoquímicos (calor húmedo, pH extremos, tanto altos como bajos, y desecación) o químicos (formol, oxidantes, enzimas proteolíticas).
- 4.43 Inmunogenicidad:** La capacidad de un compuesto/medicamento de producir una respuesta inmune (por ejemplo, el desarrollo de anticuerpos específicos, una respuesta celular mediada por linfocitos T, o una reacción alérgica o anafiláctica) que puede neutralizar la actividad biológica del mismo medicamento, que afecte la respuesta clínica, que impacten negativamente el tratamiento subsiguiente o que causen reacciones adversas potencialmente fatales como auto inmunidad. También puede afectar la farmacocinética del producto biotecnológico.
- 4.44 Inmunoglobulina:** Proteína plasmática que actúa como anticuerpo para la defensa específica del organismo.
- 4.45 Línea celular:** Tipo de población celular que se origina por el subcultivo en serie de una población de células primarias, que pueden ser almacenadas.
- 4.46 Medicamento o Producto Farmacéutico:** Sustancia simple o compuesta, de origen natural, sintética, semisintética o mezcla de ellas, con forma farmacéutica definida, empleada para prevenir, diagnosticar, tratar enfermedades o modificar una función fisiológica en los seres humanos.
- 4.47 Medicamento Nuevo:** Aquel medicamento que no ha sido registrado en el país y que corresponde a nuevos principios activos, nuevas combinaciones fijas de principios activos y diferentes formas farmacéuticas, potencia o concentración de principios activos previamente registrados.
- 4.48 Modificación Post- Registro:** Es la modificación al registro sanitario de un producto farmacéutico, posterior al otorgamiento de su registro.
- 4.49 Modificación postraduccional:** Son las modificaciones a las que es sometida una proteína, en el interior de la célula productora, luego de que esta ha sido sintetizada en el ribosoma; estas modificaciones pueden ser glicosilaciones, fosforilaciones, acilaciones o formación de puentes disulfuro, entre otras. Estas modificaciones son llevadas a cabo en el propio retículo endoplásmico y/o en el aparato de Golgi y son muy dependientes de la línea celular en cuestión y sensibles a las condiciones intra- y extracelulares existentes.
- 4.50 Monografía del Producto:** Descripción científico-técnica del perfil de seguridad y eficacia de un medicamento o producto farmacéutico.
- 4.51 Nota de Revisión:** Documento emitido por el El Departamento solicitando el cumplimiento de aspectos técnicos y requisitos legales.





- 4.52 País de Origen:** Es el país donde se fabrica el producto. En el caso de que en la fabricación intervenga más de un laboratorio, el país de origen es aquel en que se realiza la fabricación de al menos el producto a granel.
- 4.53 País de Procedencia:** Es el país desde donde se distribuye, acondiciona o exporta el producto. Siempre que estos intervengan en el proceso de fabricación; al menos hasta el empaque primario.
- 4.54 País del titular:** País donde está domiciliado el titular del producto.
- 4.55 Plasma:** Porción líquida que queda tras la separación de los elementos celulares de la sangre total anticoagulada, mediante centrifugación, sedimentación o plasmaféresis.
- 4.56 Preservante:** Agente químico agregado para prevenir el deterioro por oxidación (antioxidantes) o para matar o inhibir el crecimiento de microorganismos introducidos accidentalmente durante el proceso de manufactura o su uso (conservante antimicrobiano).
- 4.57 Principio activo:** Es la sustancia o mezcla de sustancias que produce el efecto terapéutico.
- 4.58 Producto biológico:** Producto farmacéutico que ha sido elaborado con materiales de partida (de los cuales se fabrica o de los que se extrae el principio activo) de origen biológico, tales como microorganismos, órganos y tejidos de origen animal o vegetal, células o fluidos (incluyendo sangre y plasma) de origen humano o animal y los diseños celulares (sustratos celulares, sean o no recombinantes, incluidas las células primarias). Para efectos de la presente Norma Técnica se refiere a Hemoderivados y Vacunas.
- 4.59 Producto biosimilar:** Es aquel producto biotecnológico que ha demostrado mediante el ejercicio de biosimilitud que es similar o comparable en términos de calidad, seguridad, eficacia e inmunogenicidad al producto biotecnológico de referencia.
- 4.60 Producto biotecnológico:** Proteína o ácido nucleico que se obtiene a partir de un organismo modificado con tecnología de ADN recombinante (ADNr) o tecnología de hibridoma o líneas celulares transformadas.
- 4.61 Producto biotecnológico innovador:** es aquel medicamento que se autorizó primero para su comercialización en el primer país de origen sobre la base de documentación completa, de calidad, seguridad, eficacia e inmunogenicidad, aportada por el titular del producto farmacéutico y es el producto biotecnológico de referencia.
- 4.62 Producto biotecnológico de referencia:** es el producto biotecnológico con el cual el producto biotecnológico de prueba pretende demostrar ser producto biosimilar.





- 4.63 Profesional Farmacéutico Responsable:** Profesional Químico Farmacéutico responsable del trámite de Registro Sanitario ante la Autoridad Reguladora, autorizado por el titular del medicamento o su representante legal a través de un mandato o poder.
- 4.64 Prueba ELISA:** Es la abreviación de “**Enzyme-linked Immunosorbent Assay**” que significa “Ensayo inmunoabsorbente con enzima enlazada y se basa en la detección de un antígeno inmovilizado sobre una fase sólida mediante anticuerpos, que directa o indirectamente producen una reacción cuyo producto, puede ser medido espectrofotométricamente.
- 4.65 Prueba RIA:** (Ensayo Radio inmunológico) Método radioinmunológico para la determinación cuantitativa de cantidades de sustancias a escala de nanogramos.
- 4.66 Reactogenicidad:** Reacciones adversas locales o sistémicas que se considera que se han producido en relación causal a la aplicación de una vacuna.
- 4.67 Registro Sanitario de Referencia:** Aprobación por la Autoridad Reguladora de un país para la comercialización de un medicamento; una vez que el mismo ha pasado el proceso de evaluación relativo a la calidad, eficacia y seguridad.
- 4.68 Representante Legal:** Persona natural o jurídica, que reside en el país donde se tramita el registro, autorizada por el titular del medicamento, a través de un mandato o poder, para que responda ante la Autoridad Reguladora.
- 4.69 Sustancia auxiliar o excipiente:** Sustancia que, a las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, carece de actividad farmacológica, sin embargo, se añade intencionalmente al principio activo para asegurar la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración del producto terminado.
- 4.70 Sustancias relacionadas al producto:** Son variantes moleculares del producto deseado formadas durante la manufactura y/o el almacenaje, los cuales son activos y no tienen efecto negativo en la seguridad y eficacia del producto final. Estas variantes poseen propiedades similares a las del producto deseado y no se consideran impurezas.
- 4.71 Sustrato celular:** Células utilizadas para la manufactura de un producto.
- 4.72 Titular del producto o titular del registro:** Persona natural o jurídica propietaria del producto.
- 4.73 Trazabilidad:** Capacidad de rastrear cada unidad individual de sangre o componentes sanguíneos derivados desde el donante hasta su destino final, ya sea un receptor, un fabricante de medicamentos o su eliminación, y viceversa.





4.74 Vacuna: cualquier preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad estimulando la producción de anticuerpos. Puede tratarse de una suspensión de microorganismos muertos o atenuados o de productos o derivados de microorganismos. También se incluirán aquellas vacunas en las que se emplean ácidos ribonucleicos para lograr el desarrollo de la respuesta inmune.

Artículo 5. Símbolos y abreviaturas.

- 5.1 **C.I.:** Color Index, Índice de Color
- 5.2 **CPP:** Certificate of Pharmaceutical Product, Certificado de Producto Farmacéutico
- 5.3 **CLV:** Certificado de Libre Venta
- 5.4 **DCI:** Denominación Común Internacional
- 5.5 **DLNS:** Dirección del Laboratorio Nacional de Salud
- 5.6 **EMA:** European Medicines Agency, Agencia Europea de Medicamentos de la Unión Europea y Espacio Económico Europeo
- 5.7 **FDA:** Food and Drug Administration, Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América.
- 5.8 **FD & C:** Food, Drug and Cosmetic, (colorante que puede usarse en alimentos, medicamentos y cosméticos).
- 5.9 **HIV 1:** Virus de Inmunodeficiencia Humana 1
- 5.10 **HIV 2:** Virus de Inmunodeficiencia Humana 2
- 5.11 **ICH:** Conferencia Internacional de Armonización
- 5.12 **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- 5.13 **RIA:** Ensayo Radio inmunológico
- 5.14 **RTCA:** Reglamento Técnico Centroamericano





Artículo 6. Disposiciones Generales

- 6.1 El Registro Sanitario tendrá una vigencia de cinco años, reservándose la Autoridad Reguladora el derecho de cancelar el mismo, cuando haya razones sanitarias de carácter técnico científico o legales debidamente justificadas.
- 6.2 Si un mismo producto es fabricado en diferentes filiales o países, deberá de tramitar un Registro Sanitario por cada país o laboratorio fabricante.
- 6.3 Para el trámite de Registro Sanitario nuevo, renovación y modificaciones posteriores al registro, todos los Distribuidores deben contar con Licencia Sanitaria Vigente.
- 6.4 Para el trámite de renovación y modificaciones posteriores al registro, el producto deberá contar con Registro Sanitario vigente.
- 6.5 Todo certificado o documento requerido debe estar vigente en el momento de su presentación. Los documentos que no tengan un tiempo de validez declarado tendrán una validez de dos años a partir de la fecha de emisión.
- 6.6 No se permiten correcciones en las certificaciones o en los documentos oficiales presentados, a menos que estén sustentadas por la misma instancia que emitió el documento original.
- 6.7 Todos los documentos que se adjunten al expediente deben presentarse en idioma español o con su respectiva traducción jurada; en el caso de documentos provenientes del extranjero, deben cumplir con lo establecido en el Artículo 37 y Artículo 38 de la Ley del Organismo Judicial.
- 6.8 Todo documento oficial o legal debe presentarse en original o copia simple, de acuerdo a la legislación nacional vigente.
- 6.9 En aquellos casos en que aplique, se permitirá que el solicitante haga referencia a documentos originales vigentes que consten en los archivos de la Autoridad Reguladora. En este caso, el solicitante debe hacer referencia de la gestión en la cual se entregó el documento original, presentando copia simple del mismo.
- 6.10 El nombre del medicamento o vacuna a registrar no debe causar confusión con otro ya registrado, ya sea en su forma escrita o pronunciada.
- 6.11 El nombre del medicamento o vacuna a registrar debe coincidir con toda la documentación presentada, en caso contrario, se debe adjuntar una nota aclaratoria en original, firmada por el titular o su representante legal debidamente autorizado para ello, en donde especifique que todos los documentos corresponden al mismo producto.





- 6.12** Un medicamento puede designarse con un nombre de marca comercial o bien, con una Denominación Común Internacional (DCI). Cuando sea una marca comercial no puede confundirse con una denominación común internacional o que induzca a error sobre las propiedades terapéuticas o la naturaleza del medicamento.
- 6.13** En caso el Certificado de Producto Farmacéutico (CPP) tipo OMS o Certificado de Libre Venta (CLV) presentado ante El Departamento, difiera en lo consignado en el formulario de solicitud versión vigente, debe presentar lo siguiente:
- 6.13.1 Acondicionador primario/secundario:** en caso no se encuentre consignado en CPP o CLV deberá presentar contrato de manufactura entre el titular y el acondicionador que cumpla con lo indicado en numeral 7.7 y las Buenas Prácticas de Manufactura del Acondicionador que cumplan con lo indicado en el numeral 7.14.
- 6.13.2 Nombre del producto:** deberá presentar documento original emitido por el titular o el Representante Legal del producto en Guatemala, en el cual consigne el nombre con el que se comercializará en el país. El nombre deberá cumplir con la legislación nacional establecida por El Departamento.
- 6.13.3 Presentaciones:** En caso el CPP/CLV no consigne todas las presentaciones indicadas en el formulario de solicitud, las mismas podrán considerarse, siempre y cuando sean respaldadas por el esquema terapéutico.
- 6.13.4 Producto No Comercializado en el país emisor del Certificado:** Además de presentar el CPP o CLV indicado en el numeral 7.5 de la presente Norma Técnica, debe de adjuntar un CPP o CLV adicional, emitido por Autoridad Reguladora de alta madurez y desempeño del país donde está siendo comercializado el producto. Aplica únicamente si es el mismo si el fabricante del producto terminado es-consignado en ambos CPP o CLV.
- 6.13.5 Titular:** En caso no coincida el titular del CPP o CLV con el indicado en el formulario de solicitud, deberá cumplir:
- a) Si la relación entre el titular consignado en CPP/CVL y el titular solicitado comprende a la Casa Matriz y Filial o comprende relación entre filiales, cumplir con uno de los siguientes incisos:
- Si el titular consignado en CPP/CVL es filial y el titular solicitado en el país es la casa matriz: Documento original emitido por la casa matriz, que indique la relación entre la filial y la casa matriz.
 - Si el titular consignado en CPP/CVL es filial y el titular solicitado en el país es otra filial: Documento original emitido por la casa matriz, que indique la relación de ambas filiales con la casa matriz y que aclare quién será el titular del producto en el país.





- iii. Si el titular consignado en CPP/CVL es casa matriz y el titular solicitado en el país es filial: Documento original emitido por la casa matriz, que indique la relación entre la casa matriz y la filial solicitada.

De los casos anteriormente mencionados se acepta documento original emitido por el Representante Legal del producto en el país, que confirme la relación de la(s) filial(es) con la casa matriz y aclare quién será el titular del producto en el país. Aplica solamente si las facultades otorgadas al Representante Legal incluyen que pueda aclarar titularidades y pueda verificarse dicha facultad en el Poder de Representación Legal presentado como parte del trámite de solicitud de Registro Sanitario.

- b) Si la relación entre el titular consignado en CPP/CVL y el titular solicitado no comprende a la Casa Matriz y/o Filial(es), debe presentar uno de los siguientes incisos:

- i. Documento Legal de Cesión de Titularidad o
- ii. Contrato de manufactura entre el titular solicitado en el país y el fabricante

6.13.6 Vida Útil: En caso se consigne un tiempo de vida útil en el CPP o CLV diferente al consignado en el formulario de solicitud, deberá presentar los Estudios de Estabilidad correspondientes, de conformidad con el RTCA Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano, versión vigente (numeral 7.13).

- 6.14 El Departamento publicará en la página web oficial, el Listado de Productos Protegidos por Derechos de Patente y protección de datos prueba con Registro Sanitario vigente en Guatemala.
- 6.15 Los listados de Autoridades Reguladoras de alta madurez y desempeño definidas por la OMS serán publicados por El Departamento. Dichas autoridades están clasificadas según origen de la transición en **Autoridad Reguladora Estricta, Autoridad Reguladora Nivel IV, Autoridad Reguladora nacional con alto nivel de desempeño, Autoridad Reguladora Nacional funcional** o según nivel de madurez en Autoridad Reguladora con nivel de madurez 3, Autoridad Reguladora con nivel de madurez 4.
- 6.16 La totalidad de distribuidores del producto deben contar con Plan de Farmacovigilancia vigente, aprobado por el Programa Nacional de Farmacovigilancia.
- 6.17 En el caso de renovación de productos biológicos y biotecnológicos, el Informe Periódico de Seguridad (IPS), debe estar actualizado y aprobado por el Programa Nacional de Farmacovigilancia.
- 6.18 El nombre y datos generales del/los fabricantes del/los principios activos deben consignarse en el formulario de solicitud correspondiente.





- 6.19 El trámite del expediente de Registro Sanitario se mantendrá vigente durante el plazo estipulado en la legislación nacional aplicable vigente.
- 6.20 Los productos biológicos y biotecnológicos que soliciten el trámite de Registro Sanitario deberán cumplir con los requisitos establecidos por el DLNS. El oficio de aprobación de revisión documental emitido por el DLNS se adjunta al expediente correspondiente; la emisión del Certificado de Registro Sanitario queda sujeta únicamente a la evaluación profesional realizada por El Departamento.
- 6.21 Las solicitudes que cuenten con Certificado de Producto Farmacéutico emitido por FDA o EMA, y que cumplan con los requisitos de la presente Norma Técnica, El Departamento, en el término de diez (10) días hábiles, asignará el número de Registro Sanitario y emitirá la Certificación respectiva. En el caso del resto de solicitudes, se procederá según lo estipulado en la legislación nacional aplicable vigente.
- 6.22 Si el proceso de evaluación genera observaciones, se notificará al profesional responsable. En el caso de solicitudes que cuenten con Certificado de Producto Farmacéutico emitido por FDA o EMA, El Departamento, en el término de diez (10) días hábiles, realizará la evaluación y posterior notificación. En el caso del resto de solicitudes se procederá según lo estipulado en la legislación nacional aplicable vigente.
- 6.23 El profesional responsable del trámite deberá responder según lo estipulado en la legislación nacional aplicable vigente.

Artículo 7. Requisitos generales para solicitar Registro Sanitario de referencia para productos Biológicos y Biotecnológicos.

- 7.1 Boleta de pago por derecho de trámite (V-CC-G-001, versión vigente) y copia simple de los recibos 63 A2 emitidos por el DRCPFA y DLNS.
- 7.2 Solicitud firmada, sellada y timbrada por el profesional responsable en el formulario F-AS-f-04, versión vigente.
- 7.3 Fórmula cuali-cuantitativa completa del producto por unidad posológica y en unidades internacionales firmada y sellada por el profesional responsable en formulario de composición F-AS-d-01 versión vigente (en caso no esté incluida en el CPP o CLV).

Además, debe declarar:

- a) Composición del sistema de liberación para los productos de liberación modificada (prolongada o retardada).
- b) Composición cualitativa de las cápsulas vacías y el número de cápsula utilizada cuando aplique.





- c) Composición cualitativa de la tinta de impresión de las cápsulas, grageas y tabletas recubiertas cuando aplique.
 - d) Todos los componentes del medicamento deben ser descritos con su denominación común internacional aceptada y no deben presentarse con siglas ni abreviaturas.
 - e) Los pigmentos y colorantes utilizados deben incluir el código C.I. (Color Index), FD & C (Food, Drug and Cosmetic) u otro equivalente.
 - f) Los excesos de principios activos utilizados en la fabricación.
- 7.4 Documento que acredite la representación legal otorgada por el titular a la persona natural o jurídica responsable del producto a registrar.
- 7.5 Certificado de Producto Farmacéutico o documento equivalente donde establezca que el producto está autorizado y se comercializa en el país emisor. En caso el producto no se comercialice en el país emisor del Certificado, consultar numeral 6.13.4.

La Autoridad Reguladora que emite el Certificado debe estar incluida en los listados publicados por El Departamento. El tipo de producto consignado en el Certificado debe estar incluido en el alcance de la Autoridad Reguladora definido por la OMS (medicamento y/o vacuna).

Productos biotecnológicos: aplicarán las Autoridades que previamente eran denominadas Autoridades Reguladoras Estrictas (SRA).

Productos biológicos: aplicarán las Autoridades que previamente eran denominadas Autoridades Reguladoras Estrictas (SRA) y Autoridades Reguladoras Nivel IV (Autoridad de Referencia Regional), así como las Autoridades Reguladoras con nivel de madurez 3 y 4 (ML3 y ML4).

En caso la Autoridad Reguladora del país de origen no corresponda a una autoridad de alta madurez y desempeño, se acepta la presentación de Certificado de Producto Farmacéutico o Certificado de Libre Venta emitido por una Autoridad de alta madurez y desempeño, aunque ésta no sea del país de origen, procedencia o del titular.

Vacunas: si presenta CPP o CLV emitido por una Autoridad Reguladora que no es de alta madurez y desempeño o la categoría del producto de la Autoridad Reguladora no incluye vacunas, adicionalmente debe presentar el documento de precalificación del producto emitido por la OMS y que cumpla con lo indicado en numerales 6.7 y 6.8.





- 7.6** Con referencia a los productos protegidos por derechos de patente, cuando aplique:
- a) Declaración Jurada firmada por el Representante Legal del producto en el país, consignando que existe una o más patentes vigentes o pendientes de aprobación en Guatemala o el extranjero y que cubre al producto o sus usos, identificando tal patente o patentes, su fecha de expiración y estableciendo: 1) que la persona que solicita la aprobación de comercialización es el titular de la patente o patentes, o 2) que la persona que solicita la aprobación tiene la autorización por escrito del titular de la patente o patentes; o
 - b) Declaración Jurada firmada por el Representante Legal consignando que no hay patente o patentes vigentes en Guatemala que cubra al producto o sus usos.
 - c) En los casos anteriores (a y b) se debe presentar el reporte de búsqueda de antecedentes, emitido por el Registro de la Propiedad Intelectual del Ministerio de Economía de Guatemala.
- 7.7** Contrato de Fabricación y/o Acondicionamiento (la presentación de contrato no exime la presentación del CPP o CLV) o extracto relativo a las partes del contrato, cuando aplique. El contrato debe contener, al menos, la siguiente información:
- a) Firmado por el titular y el fabricante/acondicionador en forma conjunta o por separado.
 - b) Compromiso de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura/Acondicionamiento.
 - c) Que establezca las condiciones de producción y análisis cuando aplique, o cualquier otra gestión técnica relacionada con éstos.
 - d) Describa el manejo de materias primas, material de acondicionamiento, material a granel y producto terminado y en el caso que sean rechazados.
 - e) Permita el ingreso del contratante a las instalaciones del contratista (contratado) para auditorías.
 - f) Liste cada uno de los productos o servicios de análisis objeto del contrato.
- 7.8** Monografía actualizada del producto, fundamentada en literatura oficial o en Ficha Técnica Internacional publicada por una Autoridad Reguladora de alta madurez y desempeño, que cumpla con lo solicitado en el RTCA Productos Farmacéuticos. Medicamentos de Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario, versión vigente.
- 7.9** Especificaciones organolépticas, físicas, químicas, biológicas y microbiológicas del producto terminado que cumplan con lo establecido en el RTCA de Verificación de la Calidad, versión vigente.





- 7.10** Metodología analítica validada del producto según el RTCA de Validación de Métodos Analíticos de Evaluación de la Calidad de Medicamentos, versión vigente, adjuntando el informe del Estudio de Validación correspondiente. Únicamente en formato digital –PDF- en dispositivo de almacenamiento (memoria USB).
- 7.11** Etiquetado del empaque primario, secundario, en original o sus proyectos (a color), según el Reglamento Técnico Centroamericano de Etiquetado de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, versión vigente.
- 7.12** Inserto o prospecto legible (en caso aplique).
- 7.13** Estudio de Estabilidad conforme al RTCA de Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso humano, versión vigente.
- 7.14** Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de cada uno de los establecimientos que intervienen en la elaboración del producto, para la forma farmacéutica y tipo de producto específico a registrar, extendido por la Autoridad Reguladora del país o países donde se lleva a cabo el proceso de fabricación, éste debe indicar que cumple con Buenas Prácticas de Manufactura.
- 7.15** Procedimiento estructurado y completo, de todos los distribuidores sobre el manejo de desechos al ambiente.
- 7.16** Procedimiento estructurado y completo del fabricante y de todos los distribuidores sobre el manejo de la cadena de frío (cuando aplique).
- 7.17** Certificado de análisis de Albúmina (en caso el producto contenga albúmina de origen animal)
- 7.18** Método de fabricación: Presentar en formato digital –PDF- en dispositivo de almacenamiento (memoria USB). La descripción debe contener la siguiente información:
- a) Fórmula maestra, o de producción incluyendo el tamaño de lote.
 - b) Descripción de los materiales de partida de origen biológico tales como: cepas, líneas celulares, microorganismos, donaciones de plasma o componentes de sangre, células o sustratos celulares y medios de cultivo.
 - c) Especificaciones de control de calidad de los materiales de partida de origen biológico.
 - d) Métodos de análisis de los materiales de partida de origen biológico validados.
 - e) Métodos para la exclusión de agentes adventicios de los materiales de partida de origen biológico





- f) Descripción del proceso de fabricación:
- i. Diagrama del flujo de fabricación señalando los controles del proceso y cuando participe más de un fabricante, indicar en qué paso interviene cada uno.
 - ii. Descripción completa de todo el proceso, métodos de fabricación y sus controles. Información sobre los pasos de fermentación, cosecha y purificación, cuando aplique, incluyendo los criterios de aceptación y rechazo.
 - iii. Especificaciones de control del proceso y los métodos analíticos emitidos por el fabricante, los cuales deben estar validados.
 - iv. Criterios de reproceso para cada etapa.
 - v. Especificaciones de calidad que incluyan la caracterización y pureza de producto obtenido en cada etapa y las técnicas analíticas utilizadas para su comprobación.
 - vi. Descripción del proceso de inactivación viral y de microorganismos; agente empleado y método para verificar la efectividad del proceso, según aplique.
 - vii. Demostración de la consistencia de la fabricación con los protocolos de un mínimo de tres lotes consecutivos, con materiales de partida diferentes y con un tamaño de lote que corresponda con los de rutina de fabricación. Este punto debe ser evaluado tanto para los productos intermedios como los terminados.

7.19 Controles analíticos. Presentar en formato digital –PDF- y en dispositivo de almacenamiento (memoria USB). Los controles analíticos deben incluir:

- a) Información detallada de las especificaciones de calidad
- b) Métodos analíticos y certificados de:
 - i. Principio(s) Activo(s)
 - ii. Sustancia(s) auxiliar(es)
 - iii. Producto en proceso (si procede)
 - iv. Producto terminado
 - v. Material(es) de referencia (Estándares de referencia)
 - vi. La composición cuantitativa del medicamento y la de sus componentes se expresará en unidades de peso, o de actividad biológica según proceda.





- c) Los certificados de análisis deben incluir:
- i. Nombre de la sustancia o el producto y su etapa de elaboración.
 - ii. Fecha y lugar de fabricación del producto.
 - iii. Número del lote.
 - iv. Tamaño del lote.
 - v. Parámetros de calidad físicos, químicos, biológicos y microbiológicos con sus límites y resultados.
 - vi. Fecha de vencimiento.
 - vii. Fecha y lugar de análisis, nombre del responsable del análisis y decisión de conformidad de acuerdo con las especificaciones.
 - viii. Referencia bibliográfica.

Artículo 8. Requisitos específicos para el Registro Sanitario para productos Biológicos (Hemoderivados y Vacunas) y Biotecnológicos (Vacunas)

8.1 Productos Hemoderivados. Deben presentar, adicional a los requisitos generales establecidos en el numeral 7, en formato digital –PDF- en dispositivo de almacenamiento (memoria USB), lo siguiente:

- 8.1.1** Información sobre la selección y control de los donantes.
- 8.1.2** Descripción de los procedimientos utilizados para garantizar la trazabilidad del producto final hasta los donantes y viceversa. Esta descripción debe acompañarse de un Diagrama de flujo detallado.
- 8.1.3** Resultado de las pruebas realizadas para detectar anticuerpos de HIV1 y HIV2, anticuerpos para hepatitis C y la prueba de ELISA o RIA para hepatitis B que detecte 0.5 UI por ml de antígeno HBs (antígeno del virus de la hepatitis B) o menos.
- 8.1.4** Información sobre los centros en los que se obtiene el plasma:
 - a) Detallar el tipo de plasma obtenido
 - b) Tipo de donación
 - c) Información sobre el transporte del plasma
 - d) Localización de los centros de obtención del plasma
 - e) Información sobre las inspecciones realizadas en los centros.





8.1.5 Cualquier otro requisito de acuerdo a las normas internacionales que la autoridad reguladora considere necesario.

8.2 Vacunas (Biológicas y Biotecnológicas). Debe presentar adicional a los requisitos generales establecidos en el numeral 7, en formato digital –PDF- en dispositivo de almacenamiento (memoria USB), lo siguiente:

8.2.1 Listado de países donde ha sido previamente registrado el producto.

8.2.2 Estudios clínicos de reactogenicidad e inmunogenicidad.

8.2.3 Información sobre los Sistemas de Bancos de Células:

a) Preparación, descripción y controles realizados al Banco de Células Madre (BCM) y Banco de Células de Trabajo (BCT).

b) Descripción de los controles utilizados para verificar la ausencia de agentes adventicios.

c) Descripción y caracterización de estabilizadores, adyuvantes y preservantes.

d) Secuencia del ácido nucleico de la cepa y su estudio comparado con otras cepas, incluidas las cepas vacunales. Cuando aplique.

8.2.4 Cualquier otro requisito de acuerdo a las normas internacionales que la autoridad reguladora considere necesario.

8.3 Vacunas combinadas (Biológicas o Biotecnológicas): Debe presentar, adicional a los requisitos generales establecidos en los numerales 7 y 8.2, en formato digital –PDF- en dispositivo de almacenamiento (memoria USB), lo siguiente:

8.3.1 Información sobre la caracterización y controles de cada antígeno individual, estos deben cumplir con los mismos requisitos que se establecen para vacunas simples.

8.3.2 Información sobre las pruebas realizadas después de la combinación para verificar la interacción entre los antígenos.

8.3.3 Información acerca de los efectos de los adyuvantes y los agentes conservadores sobre la estabilidad y la actividad del producto final.





8.3.4 Los estudios de reactogenicidad e inmunogenicidad deben demostrar la seguridad en comparación con la de las vacunas por separado, pero administradas simultáneamente.

8.3.5 Cualquier otro requisito de acuerdo a las normas internacionales que la autoridad reguladora considere necesario.

Artículo 9. Requisitos específicos para el Registro Sanitario de Productos Biotecnológicos Innovadores (No aplica para vacunas biotecnológicas).

Debe presentar adicional a los requisitos generales establecidos en el numeral 7, en formato digital –PDF- en dispositivo de almacenamiento (memoria USB), lo siguiente:

9.1 Estudios de Calidad

Se debe presentar información de la calidad relacionada a las propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas del:

9.1.1 Principio activo

- a)** Descripción, estructura primaria y de orden superior (secundaria, terciaria y cuaternaria, si esta última aplica), modificaciones postraduccionales.
- b)** Descripción de los siguientes procesos:
 - i.** Fabricación (incluyendo todos los fabricantes que intervienen)
 - ii.** Controles durante el proceso
 - iii.** control del sustrato celular
 - iv.** control de las etapas críticas
 - v.** control de los productos intermedios
 - vi.** Validación de los procesos
 - vii.** Descripción de la caracterización, incluyendo la elucidación de la estructura química y las impurezas relacionadas con el producto, proceso y contaminantes.
 - viii.** Descripción de los controles del principio activo, incluyendo especificaciones, métodos analíticos, validación de los métodos analíticos, análisis de los resultados de lotes utilizados para las especificaciones y justificación de las especificaciones.
 - ix.** Descripción del tipo de envase, y evidencia que demuestre que no hay interacción con el Principio Activo.





- x. Cualquier otro requisito de acuerdo a las normas internacionales que la autoridad reguladora considere necesario.

9.1.2 Producto terminado

- a) Fórmula cuali-cuantitativa
- b) Descripción de:
 - i. Proceso de fabricación
 - ii. Fabricantes que intervienen
 - iii. Controles durante el proceso
 - iv. Control de las etapas críticas y de los productos intermedios
 - v. Validación o evaluación de los procesos que incluya proceso de esterilizado o condiciones asépticas
- c) Descripción del control, incluyendo:
 - i. Especificaciones
 - ii. Métodos analíticos
 - iii. Validación de los métodos analíticos
 - iv. Análisis de los resultados de los lotes utilizados para las especificaciones
 - v. Caracterización de impurezas, contaminantes y justificación de las especificaciones
- d) Descripción de los patrones o materiales de referencia.
- e) Descripción del tipo de material de envase y sistema de cierre, con estudios que demuestren que el producto mantiene su potencia, pureza y calidad.
- f) Estudios de estabilidad que cumplan con los parámetros internacionales vigentes, establecidos por entidades como la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América (FDA), Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Conferencia Internacional de Armonización (ICH), y/o Organización Mundial de la Salud (OMS) y además que incluya la actividad biológica, análisis de entidad molecular y detección cuantitativa de productos de degradación.
- g) Estudios de compatibilidad o interacción entre principio activo y excipientes, estabilizadores y/o con otro principio activo cuando aplique.





- h) Cualquier otro requisito de acuerdo a las normas internacionales que la autoridad reguladora considere necesario.

9.2 Estudios de eficacia, seguridad e inmunogenicidad

Los requisitos específicos para demostrar eficacia, seguridad e inmunogenicidad serán diferentes para cada clase de productos biotecnológicos y se determinarán caso por caso siguiendo las guías internacionales vigentes de la FDA, EMA, ICH, OMS y sus actualizaciones.

Se deben presentar los siguientes informes:

- a) Estudios pre clínicos
- b) Informes de los resultados de los estudios clínicos fase I, II y III.
 - i. Farmacocinéticos
 - ii. Farmacodinámicos
 - iii. Estudios de eficacia clínica
 - iv. Estudios de seguridad
 - v. Estudios de inmunogenicidad
- c) Cualquier otro requisito de acuerdo a las normas internacionales que la autoridad reguladora considere necesario.

Artículo 10. Registro Sanitario de Productos Biosimilares. En formato digital -PDF- y dispositivo de almacenamiento (memoria USB).

Dado que la elección de un producto biotecnológico de referencia es esencial para la evaluación de un producto biosimilar, se deben tener en cuenta los siguientes puntos:

10.1 Disposiciones generales de Registro de Productos biosimilares:

- 10.1.1 El producto biotecnológico de referencia debe estar autorizado en Guatemala y el mismo debe haber sido comercializado durante al menos cinco (5) años.
- 10.1.2 En caso que el producto biotecnológico de referencia no se encuentre registrado en Guatemala, El Departamento deberá indicar el producto biotecnológico de referencia, el cual debe estar registrado en una Autoridad Reguladora de alta madurez y desempeño.
- 10.1.3 El producto biotecnológico de referencia debe haber sido autorizado sobre la base de datos completos de calidad, seguridad, eficacia e inmunogenicidad. Por consiguiente, un producto biosimilar no debe considerarse elegible como producto biotecnológico de referencia.





- 10.1.4** Debe emplearse el mismo producto biotecnológico de referencia en todo el proceso de desarrollo del producto biosimilar y durante todas las etapas del ejercicio de biosimilitud debe demostrar la similitud en lo que respecta a calidad, seguridad, eficacia e inmunogenicidad.
- 10.1.5** La forma farmacéutica, dosis y la vía de administración del producto biosimilar deben ser las mismas que las del producto biotecnológico de referencia.
- 10.1.6** Todos los informes de los estudios no clínicos y clínicos deben referirse al mismo medicamento (con la misma concentración/potencia y forma farmacéutica) que se presenta para el trámite de registro sanitario.
- 10.1.7** Si se observan diferencias relevantes en los estudios de calidad, no clínicos y/o clínicos, es probable que el producto no satisfaga los requisitos de un producto biosimilar y en consecuencia se requerirá ampliar la información no clínica y clínica, a fin de sustentar la solicitud de Registro Sanitario. Estos productos, tal como se encuentra definido en el artículo 4 de la presente norma técnica, no deben ser considerados como productos biosimilares desarrollados mediante el ejercicio de comparabilidad y deberán, en este caso, cumplir con los requisitos necesarios para ser considerados como productos biotecnológicos innovadores.
- 10.1.8** Si los ejercicios de biosimilitud con el producto biotecnológico innovador no son llevados a cabo durante todo el proceso de desarrollo, el producto final no puede ser denominado producto biosimilar, por tanto, deberá ser registrado cumpliendo con todos los requisitos exigidos para el caso de productos biotecnológicos innovadores

10.2 Requisitos específicos del Registro Sanitario de Productos Biosimilares

10.2.1 Requisitos Generales (detallados en numeral 7)

10.2.2 Monografía, la cual debe incluir la siguiente información:

- a)** Especificar que el producto es un producto biosimilar
- b)** Tablas que muestran los resultados de las comparaciones pre clínicas y clínicas entre el producto biosimilar y el producto biotecnológico de referencia.
- c)** En caso de que alguna indicación haya sido extrapolada, debe indicarse.
- d)** El solicitante del registro sanitario de un producto biosimilar no podrá utilizar la monografía del producto biotecnológico innovador o producto biotecnológico de referencia en su totalidad, como si fuera su propio producto.





10.2.3 Requisitos específicos para productos Biotecnológicos Innovadores (solamente lo concerniente a Estudios de calidad del principio activo y producto terminado (detallados en numeral 9.1)).

10.2.4 Ejercicio de biosimilitud relacionado a la calidad en comparación al producto biotecnológico innovador para determinar que las diferencias no tienen implicaciones en su seguridad y eficacia. Para establecer la biosimilitud el fabricante debe realizar:

- a) Una caracterización comparativa fisicoquímica y biológica completa del producto biosimilar en comparación con el producto biotecnológico innovador.
- b) Todos los aspectos de calidad y heterogeneidad deben analizarse como: secuencia primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria de la proteína, el tamaño de la proteína, la carga de la proteína, la hidrofobicidad, los enlaces de disulfuro, las interacciones entre las subunidades, el grado de glicosilación y otras modificaciones postraduccionales, los productos de degradación tales como especies oxidadas y desaminadas y especies moleculares de alto y bajo peso molecular (formas agregadas y truncadas), entre otros-

Además, todos los dominios funcionales de la proteína deben evaluarse en cuanto a su bioactividad. Este ejercicio de biosimilitud deberá hacerse tanto para el principio activo como para el producto terminado a registrar y para esto se seguirán las guías internacionales vigentes de la FDA, EMA, ICH, OMS. Todos los ejercicios de biosimilitud deben realizarse en estudios cabeza-cabeza, de manera que los datos obtenidos de biosimilitud sean válidos.

10.2.5 Ejercicio de biosimilitud relacionado a la clínica: Los datos en este contexto deberán presentar el ejercicio desarrollado con su propio producto en cuanto a la evidencia de eficacia, seguridad e inmunogenicidad clínicas, mediante los estudios comparativos completos de calidad, estudios pre clínicos y clínicos incluyendo inmunogenicidad. El producto biosimilar deberá desarrollarse en el mismo tipo de célula huésped que el producto biotecnológico innovador.

10.2.6 Estudios de atributos de calidad comparativos con el producto biotecnológico de referencia.

10.2.7 Estudios no-clínicos ("*in vitro* e *in vivo*") comparativos con el producto biotecnológico de referencia.

10.2.8 Estudios clínicos comparativos cabeza a cabeza, con el producto biotecnológico de referencia, de preferencia de equivalencia; si bien otros diseños como, de no inferioridad o de superioridad pueden ser realizados





siempre que estén debidamente justificados; con el objetivo, no de establecer eficacia y seguridad del producto biosimilar por sí mismo, sino demostrar la similitud en aspectos de seguridad, eficacia e inmunogenicidad entre el producto biosimilar y el producto biotecnológico de referencia.

10.2.9 El tipo y la cantidad de estudios dependerán de las características del producto biotecnológico de referencia y las indicaciones terapéuticas que se estén solicitando, se seguirán las Guías Internacionales vigentes de la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América (FDA), Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y/o la Organización Mundial de la Salud (OMS), y los mismos contendrán:

- a) Estudios farmacocinéticos
- b) Estudios farmacodinámicos
- c) Estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos confirmatorios
- d) Estudios de eficacia clínica; los datos deberán ser obtenidos en un número suficiente de pacientes adecuadamente justificado por el solicitante.
- e) Estudios de seguridad; los datos deberán ser obtenidos en un número suficiente de pacientes debidamente justificado por el solicitante. La comparación con el producto biotecnológico de referencia deberá incluir el tipo, frecuencia y severidad de los eventos o reacciones adversas.
- f) Estudios de inmunogenicidad; la frecuencia y el tipo de anticuerpos inducidos, lo mismo que las posibles consecuencias clínicas de la respuesta inmune deben ser comparados entre el producto biosimilar y el producto biotecnológico de referencia como parte de estudios clínicos adecuadamente diseñados para tales efectos. Los datos de seguridad e inmunogenicidad pueden derivarse de los estudios clínicos de eficacia, cuando los plazos y el número de pacientes sea el adecuado.

10.2.10 Cualquier otro requisito de acuerdo a las normas internacionales que la autoridad reguladora considere necesario.

10.3 Extrapolación de indicaciones

10.3.1 Todas las indicaciones terapéuticas solicitadas en el registro, tanto para el producto biotecnológico innovador como para el producto biosimilar, deben estar demostradas en los informes de los estudios clínicos.





- 10.3.2** Para productos biosimilares es posible la extrapolación de indicaciones, siempre y cuando cumplan con lo establecido en las Guías Internacionales vigentes, de la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América (FDA), Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y/o la OMS.
- 10.3.3** La cantidad de datos no clínicos y clínicos, para un producto biosimilar en cada aprobación sometida por el solicitante, debe ser determinado caso por caso, de acuerdo con el perfil clínico y la experiencia con el producto biotecnológico de referencia y dependiendo de los datos clínicos suministrados por el solicitante del producto biosimilar. Los factores claves que determinan la posibilidad de extrapolación de indicaciones son:
- El mecanismo de acción y/o el (los) receptor(es) del producto biotecnológico de referencia son conocidos y son los mismos para todas las indicaciones para las que se solicita la extrapolación.
- 10.3.4** Estudios clínicos comparativos cabeza a cabeza, con el producto biotecnológico de referencia, de equivalencia, de no-inferioridad, para la indicación más sensible, o si es pertinente, en una población de pacientes bien definida y entendida, para detectar diferencias clínicas entre el producto biosimilar y el producto biotecnológico de referencia.
- 10.3.5** La indicación o población de pacientes más sensible, idealmente debe ser aquella que demuestre diferencias clínicamente relevantes, incluyendo diferencias pequeñas desde el punto de vista cuali-cuantitativo en términos de parámetros clave de eficacia, seguridad, e inmunogenicidad; entre el producto biotecnológico de referencia y el producto biosimilar.

Artículo 11. Modificaciones posteriores al Registro Sanitario.

- 11.1** Las modificaciones post-registro serán evaluadas de conformidad con lo establecido en el RTCA Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario, Requisitos para las modificaciones al Registro Sanitario, versión vigente.
- 11.2** Toda modificación debe presentarse en formulario F-AS-f-09 versión vigente, firmado y sellado por el profesional responsable.
- 11.3** En el caso de cambios realizados que afecten la calidad, seguridad y eficacia del producto y que no se vean reflejados en el Certificado de Producto Farmacéutico o Certificado de Venta Libre, adicionalmente deberá presentar documento emitido por una Autoridad Reguladora de alta madurez y desempeño donde consigne que el cambio solicitado fue aceptado y que cumpla con lo indicado en el numeral 6.7 y 6.8.





Artículo 12. Análisis y Notificación de primer lote.

Es responsabilidad del Representante Legal del producto en el país notificar a la Unidad de Vigilancia, Monitoreo y Control de El Departamento, en formulario F-AS-f-19 versión vigente, sobre la importación del primer Lote del producto, para proceder a la verificación de la calidad por parte de la Dirección del Laboratorio Nacional de Salud.

Artículo 13. Vigilancia Post-comercialización de los Productos Biológicos y Biotecnológicos.

Estos productos estarán sujetos al muestreo y análisis en el mercado, posterior a la emisión del Registro Sanitario.

En los casos en donde el resultado de la revisión documental y/o del análisis de la Dirección del Laboratorio Nacional de Salud No cumple, se procederá con la Cancelación del Registro Sanitario según lo estipulado en la legislación nacional vigente.

Corresponde la vigilancia y verificación de lo regulado en la presente Norma Técnica a El Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines.

El Departamento podrá exigir pruebas adicionales de identidad y calidad de los componentes del producto biotecnológico innovador y producto biosimilar y/o requerir nuevos estudios para comprobación de eficacia y seguridad clínica, en caso de que ocurran eventos que den lugar a evaluaciones complementarias, incluso después de la concesión del registro sanitario correspondiente.

Artículo 14. Renovación del Registro Sanitario.

- 14.1** Las renovaciones del Registro Sanitario serán evaluadas de conformidad con lo establecido en el RTCA Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario, versión vigente.
- 14.2** Toda renovación debe presentarse en formulario F-AS-f-05 versión vigente, firmado y sellado por el profesional responsable.
- 14.3** En caso que la aprobación del primer Registro Sanitario, haya sido realizada sin cumplir los requisitos establecidos en la presente Norma Técnica, el interesado deberá cumplir con todos los requisitos de la presente normativa al llevar a cabo la renovación (aplica para renovación con o sin cambios).
- 14.4** Si para la obtención del primer Registro Sanitario o renovaciones previas del producto, se presentó Certificado de Producto Farmacéutico o Certificado de Venta Libre emitido por Autoridad Reguladora nivel IV o estricta, para las sucesivas renovaciones se aceptará la presentación de Certificado de Producto Farmacéutico de Autoridad Reguladora de alta madurez y desempeño.





14.5 En caso la Autoridad Reguladora del país de origen no corresponda a una autoridad de alta madurez y desempeño, se acepta la presentación de Certificado de Producto Farmacéutico o Certificado de Venta Libre emitido por una Autoridad de alta madurez y desempeño, aunque ésta no sea del país de origen, procedencia o del titular.

14.6 Renovación con cambios:

14.6.1 Adicional a los requisitos establecidos en el RTCA Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario, versión vigente, debe presentar documento original emitido por el Representante Legal del producto en el país que declare los cambios a realizar.

14.6.2 Los documentos que respalden los cambios solicitados, deben cumplir con lo establecido en el RTCA Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario, Requisitos para las modificaciones al Registro Sanitario, versión vigente.

14.6.3 En el caso de cambios realizados que afectan la calidad, seguridad y eficacia del producto y que no se vean reflejados en el Certificado de Producto Farmacéutico o Certificado de Venta Libre, deberá presentar documento emitido por Autoridad Reguladora de alta madurez y desempeño donde consigne que el cambio solicitado fue aceptado cumpliendo con el numeral 6.7 y 6.8.

Artículo 15. Infracción.

En caso de infracciones a las normas, leyes sanitarias o reglamentarias, El Departamento procederá al no otorgamiento, cancelación del Registro Sanitario, o procedimiento administrativo correspondiente según lo establecido en la legislación nacional aplicable vigente.

Artículo 16. Vigilancia y Monitoreo

Corresponde la vigilancia y monitoreo de lo regulado en la presente Norma Técnica a el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

Artículo 17. Derogatoria.

Se deroga la Norma Técnica 67-2023 Versión 5, emitida en febrero del 2023.

Artículo 18. Vigencia. La presente Norma Técnica empieza a regir siete días calendario posterior a su publicación en la página web de El Departamento.



AB



Guatemala, julio de 2023

Licda. Karem Ermely Sagastume Aguirre
Jefe del Departamento de Regulación y Control
de Productos Farmacéuticos y Afines



Dr. Arnoldo Brinquez Aragón
Director de Regulación, Vigilancia
y Control de la Salud
MSPAS



Continúa Control de Cambios.