

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**



**DISEÑO DE UNA PROPUESTA DE LINEAMIENTOS PARA UNA
REGLAMENTACION DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES
EN EL SALVADOR.**

TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR

KARLA GUADALUPE ARAUJO BELTRAN

VINICIO ALEXANDER CARDOZA

**PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIADO(A) EN QUIMICA Y FARMACIA**

MARZO 2018

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA.

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO

SECRETARIO GENERAL

MAESTRO CRISTOBAL HERNÁN RÍOS BENÍTEZ

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANO

LIC. SALVADOR CASTILLO AREVALO

SECRETARIO

MAE. ROBERTO EDUARDO GARCIA ERAZO

DIRECCION DE PROCESOS DE GRADUACION

DIRECTORA GENERAL

MSc. Cecilia Haydeé Gallardo de Velásquez

TRIBUNAL CALIFICADOR

COORDINADORES DE AREA DE SALUD PUBLICA Y FARMACIA HOSPITALARIA

Lic. Roxana María Miranda de Quintanilla

COORDINADORES DE AREA DE CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS Y COSMETICOS

MSc. Eliseo Ernesto Ayala Mejía

DOCENTES ASESORES

MSc. Norma Esthela Molina Velásquez

Lic. Francisco Remberto Mixco López

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo de graduación realizado en la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador es un esfuerzo y un reto en donde participaron distintas personas que sugirieron, corrigieron y aportaron ideas demasiado valiosas.

En primer lugar, a nuestros asesores de tesis: MSc. Norma Esthela Molina Velásquez y Lic. Francisco Remberto Mixco López, quienes con su experiencia nos guiaron en todo este proceso de este trabajo, gracias por confiar en nosotros y apoyarnos en todo momento.

A la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM), un especial agradecimiento por abrir sus puertas y darnos la oportunidad de leer esta propuesta de lineamientos para el registro de biosimilares en El Salvador, gracias a quienes se tomaron el tiempo en compartir su experiencia en el tema de regulación y apoyar esta iniciativa.

Nuestros agradecimientos al jurado calificador por dar sus honestas opiniones y supervisar que este trabajo estuviera oportunamente orientado al registro de biosimilares en El Salvador.

A los jefes de farmacias de los hospitales a quienes entrevistamos, infinitas gracias por su tiempo que nos brindaron, por compartir sus experiencias y motivarnos en la realización de este trabajo.

DEDICATORIA

A Dios Todo Poderoso por darme la vida, oportunidad y sabiduría para poder concluir esta carrera y ser un profesional Farmacéutico.

A mi Madre que fue mi compañía, mi estímulo y fuerza para seguir adelante y culminar esta carrera.

A mis amigos que estuvieron cerca y orando por mí para poder seguir adelante y a los que me acompañaron personalmente hasta ver el triunfo de mucho esfuerzo.

A mi compañera de tesis, Karla que por su dedicación, esfuerzos y visión del futuro pudimos lograr este triunfo, gracias amiga por incluirme en esta travesía de conocimiento en la cual obtuvimos el logro máximo como profesional.

A todos los futuros farmacéuticos que desean innovar, crecer y ser mejores profesionales cada día, sigan adelante que no hay que desvanecer y sólo seguir luchando.

Vinicio Alexander Cardoza

DEDICATORIA

Noyita y Peter, los llevo siempre en mi corazón.

A mi mamá y hermana, gracias por confiar en mis sueños, donde ustedes estén, allí está mi hogar.

A Patricio Scaff, te agradezco demasiado por haber compartido conversaciones de las cuales saqué provecho. Sin duda alguna, fuiste quien me motivó a escribir este trabajo de graduación, tu experiencia, tus consejos y sobre todo tu amistad han sido muy valiosos.

A Mark Su, donde sea que la vida te lleve, siempre estaré agradecida contigo y espero seas feliz.

No puedo olvidar a mi compañero de tesis, Alex, infinitas gracias por haber confiado en mí y en este tema, por luchar juntos por un mismo propósito; definitivamente, este trabajo no habría sido posible sin tu ayuda. De verdad, gracias por tu amistad.

Las palabras nunca serán suficientes para expresar mi gratitud con todos y cada uno de mis amigos: a los que nos conocemos desde pequeños y a los que jamás pensé que se cruzarían en mi camino (o yo en el suyo) pero ahora están en mi corazón y compartimos historias muy locas y chistosas, gracias a ustedes quienes me dieron su apoyo de una u otra manera: un consejo, muchas risas, un momento para escuchar las cosas buenas y feas que han ocurrido en mi vida, en fin, los aprecio demasiado, no saben las ganas que tengo de gritar lo feliz que me siento.

Karla Araujo.

INDICE GENERAL

	Pág. N°
RESUMEN	
CAPITULO I	
1.0 INTRODUCCIÓN	xix
CAPITULO II	
2.0 OBJETIVOS	
CAPITULO III	
3.0 Marco Teórico	25
3.1 Definiciones	27
3.2 Lineamientos Internacionales para Medicamentos Biosimilares.	30
3.2.1 Directrices para la Evaluación de Medicamentos Biosimilares propuestas por la Organización Mundial de la Salud (OMS).	30
3.2.2 Directrices sobre Medicamentos Biológicos Similares Propuestas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).	36
3.2.3 Lineamientos para la Industria propuestos por la Food and Drug Administration (FDA).	40
3.2.4 Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) de Colombia.	42
3.3 Reglamento Especial para el Reconocimiento de Registros Sanitarios Extranjeros en El Salvador.	43
3.4 Estructura de una Reglamentación.	44

CAPITULO IV

4.0 Diseño Metodológico	54
4.1 Tipo de Estudio.	54
4.2 Investigación Bibliográfica.	54
4.3 Universo	55
4.4 Determinación del Número de Muestras.	55
4.5 Muestra	56
4.6 Investigación de Campo.	56
4.7 Métodos e Instrumentos de Recolección de Datos.	56
4.8 Análisis bibliográfico	57

CAPITULO V

5.0 Resultados y Discusión de Resultados	59
5.1 Determinación del uso de medicamentos biosimilares en los hospitales públicos Nivel III del Área Metropolitana de San Salvador y Hospitales Privados.	59
5.1.1 Entrevista a los jefes de farmacia de los hospitales para determinar el uso de medicamentos biosimilares.	59
5.2 Matriz de análisis comparativo entre los requisitos establecidos en los documentos oficiales de las Autoridades Reguladoras.	67
5.3 Componentes del diseño para la propuesta de lineamientos para registro de biosimilares.	73
5.4 Propuesta de lineamientos para una reglamentación de registro de medicamentos biosimilares en El Salvador.	75
5.5 Carta a DNM presentando propuesta de lineamientos.	96

CAPITULO VI

6.0 CONCLUSIONES	98
------------------	----

CAPITULO VII

7.0 RECOMENDACIONES

100

BIBLIOGRAFÍA

GLOSARIO

ANEXOS

INDICE DE CUADROS

Cuadro N°	Pág. N°
1. Diferencias entre medicamentos de síntesis química, genéricos, biotecnológicos y biosimilares.	28
2. Matriz de análisis comparativo de los documentos oficiales por las Autoridades Reguladoras nacional e internacionales.	71

INDICE DE FIGURAS

Figura N°	Pág. N°
1. Formato de la portada principal.	46
2. Formato del encabezado de página.	47
3. Formato para la sección de aprobación del documento y control de revisiones.	48
4. Formato del contenido de la propuesta de lineamientos para una reglamentación de registro de medicamentos biosimilares en El Salvador.	49
5. Gráfica que representa si han utilizado medicamentos biosimilares en los hospitales de muestra.	59
6. Gráfico que muestra cómo es la adquisición de los medicamentos biosimilares.	60
7. Gráfico de las razones para la justificación de adquisición de compra de los medicamentos biosimilares.	61
8. Gráfica del porcentaje de jefes de farmacia que conocen de alguna normativa para la adquisición de biosimilares.	62
9. Gráfico los procesos internos usados por los jefes de farmacia entrevistados para la adquisición de los medicamentos biosimilares.	63

10. Conocimiento sobre problemas relacionados al medicamento reportados por el paciente hacia el hospital en cuanto al uso de algún medicamento del tipo biosimilar.	64
11. Gráfico de enfermedades para las que está dirigido el tratamiento con medicamentos biosimilares en los hospitales.	65
12. Gráfico que muestra la necesidad de traer medicamentos biosimilares a los hospitales de El Salvador.	66
13. Gráfico que muestra el porcentaje del cumplimiento de requisitos para el registro de medicamentos biosimilares por parte de las autoridades regulatorias tomadas como referencia para esta investigación.	72

INDICE DE TABLAS

Tabla N°	Pág. N°
1. Contenido de los lineamientos para la propuesta de reglamentación de biosimilares.	73

INDICE DE ANEXOS

Anexo N°	Pág. N°
1. Entrevista	110
2. Resultados de las entrevistas realizadas a los jefes de farmacia de los hospitales públicos y privados	113
3. Carta dirigida a la titular de la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM).	119

ABREVIATURAS

EMA:	European Medicines Agency.
DNM:	Dirección nacional de Medicamentos.
EFG:	Equivalente Farmacéutico Genérico.
FDA:	U.S. Food and Drugs Administration.
INVIMA:	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.
INN:	International Nonproprietary Name.
ISSS:	Instituto Salvadoreño del Seguro Social.
OMS:	Organización Mundial de la Salud.
RAM:	Reacción Adversa al Medicamento.
RBP:	Reference Biological Product.
SBP:	Similar Biological Product.
PBS:	Producto Bioterapéutico Similar.
PBR:	Producto Bioterapéutico de Referencia.
MINSAL:	Ministerio de Salud de El Salvador.
PRCA:	Aplasia Eritrocitaria Pura.

RESUMEN

El interés principal que se persiguió con el desarrollo del presente trabajo de investigación fue proponer lineamientos para una reglamentación de registro de medicamentos biosimilares en El Salvador, de esta manera brindar una propuesta para la autoridad reguladora de medicamentos del país que pueda ser evaluada por ellos y ser tomada en su totalidad o parcial según su juicio.

Uno de los objetivos de la investigación fue determinar si utilizan medicamentos biosimilares en los hospitales públicos de Nivel III como en el Hospital Nacional Rosales, Hospital Nacional de Niños Doctor Benjamín Bloom, Hospital de la Mujer Dra. María Isabel Rodríguez, Hospital Médico Quirúrgico y Oncología del Instituto Salvadoreño del Seguro Social y en los hospitales privados Hospital de Diagnóstico y Hospital Centro Ginecológico del Área Metropolitana de San Salvador que gozan de representatividad en el área a nivel nacional por el tipo de especialidades que atienden. La investigación se inició con una entrevista a los jefes de farmacia de los hospitales seleccionados, en donde se obtuvo como resultado que solo los hospitales privados son los que en su mayoría usan estos medicamentos.

Posteriormente, se hizo una matriz comparativa entre los requisitos establecidos por Agencias Reguladoras Internacionales contra los requisitos que exige la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM); entidad reguladora de medicamentos de El Salvador.

Con lo cual se obtuvo el resultado, que del 100% de requisitos exigidos por las autoridades internacionales, la Dirección Nacional de Medicamentos solo cumple con exigir menos del 50% de dichos requisitos para el registro de medicamentos biosimilares, dejando de lado requisitos importantes como, el Plan Integrado de

Farmacovigilancia y Estudios de Inmunogenicidad, según propone la Organización Mundial de la Salud (OMS) en sus pilares fundamentales de regulación de biosimilares.⁽²⁴⁾

A partir de todos resultados obtenidos, se presenta el Diseño de una Propuesta de Lineamientos, como un aporte significativo a los documentos ya existentes en las bases de información de la Dirección Nacional de Medicamentos de El Salvador en el tema de registro de biosimilares para asegurar su calidad, eficacia, seguridad y similitud de estos mismos.

La investigación tuvo una duración desde el mes de abril al mes de junio del año 2017 para luego pasar al procesamiento de la información recolectada, con lo cual se obtuvieron los resultados de los cuales, se concluye que se determinó la presencia de medicamentos biosimilares en un 100% de la muestra de las instituciones hospitalarias del sector privado, pero al comparar los resultados de la matriz de los requisitos de las Entidades Reguladoras Internacionales, la Dirección Nacional de Medicamentos presenta algunas oportunidades de mejora en la aseguración de la calidad y seguridad en los medicamentos biosimilares.

Se recomienda a los hospitales que hacen uso de medicamentos de tipo biosimilar, realicen estudios de farmacovigilancia periódicamente y reporten los efectos adversos que puedan presentar estos medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

CAPITULO I
INTRODUCCION

1.0 INTRODUCCION

Los biosimilares son medicamentos que implementan nuevas técnicas sanitarias con propiedad en el entorno de la salud, cuentan con avanzados sistemas de producción que se basan en mecanismos de tecnología farmacéutica y comprende avances fármaco-económicos muy importantes para solventar problemas de abastecimiento.

Dada la característica principal de estos medicamentos; además de su novedad en el mercado farmacéutico con aplicación tecnológica, es su eficacia y costo, los medicamentos biosimilares deben tener datos específicos sobre estudios de calidad, estudios clínicos y no clínicos y estudios de Farmacovigilancia, así como una exigente labor de aprobación y registro por parte de las Autoridades Reguladoras.

El presente trabajo de investigación tuvo como finalidad abordar el tema de medicamentos biosimilares y su registro en El Salvador, a través de un estudio exploratorio, observacional, transversal y prospectivo, que determina si existe la utilización de estos medicamentos en el Sistema de Salud Salvadoreño, por medio de una entrevista a los jefes de farmacia de los hospitales seleccionados del sector público y privado.

El análisis bibliográfico se realizó a través de una matriz comparativa de los lineamientos de Agencias Reguladoras Internacionales de Medicamentos contra los requisitos que la Agencia Reguladora de El Salvador que exigen para poder registrar estos medicamentos en el país. Los datos obtenidos mostraron que la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) tuvo un déficit de cumplimiento significativo en los requisitos para el registro de medicamentos biosimilares en

comparación con las otras entidades internacionales, dejando de lado pilares importantes como por ejemplo el plan integrado de Farmacovigilancia.

De esta manera, se elaboró la propuesta de lineamientos que puedan ser evaluadas y tomadas en consideración por la Dirección Nacional de Medicamentos de El Salvador (DNM), para el sistema de registro de medicamentos biosimilares. La investigación bibliográfica y de campo se hizo en un período de tiempo de 3 meses a partir del mes de abril del 2017.

CAPITULO II
OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

Diseñar una propuesta de lineamientos para una reglamentación de registro de medicamentos biosimilares en El Salvador.

2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 2.2.1. Determinar el uso de medicamentos biosimilares en los hospitales públicos Nivel III del Área Metropolitana de San Salvador: Hospital Nacional Rosales, Hospital Nacional de La Mujer "Dra. María Isabel Rodríguez", Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, Hospital Médico Quirúrgico y Oncología del Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS); Hospital de Diagnóstico y Hospital Centro Ginecológico (sector privado).
- 2.2.2. Comparar las reglamentaciones establecidas por las agencias reguladoras de medicamentos de nivel IV certificadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) a cerca de los medicamentos biosimilares, con los requisitos de registro actuales que establece la Dirección Nacional de Medicamentos.
- 2.2.3. Establecer los componentes de la propuesta para el diseño de los lineamientos de los medicamentos biosimilares en El Salvador.
- 2.2.4. Elaborar la propuesta de lineamientos que contribuyan a una reglamentación de registro de medicamentos biosimilares en El Salvador.

2.2.5. Presentar la propuesta de lineamientos a la Dirección Nacional de Medicamentos, para su posterior estudio.

CAPITULO III
MARCO TEORICO

3.0 MARCO TEORICO

Un medicamento biosimilar es un medicamento similar; por su origen o sustancia activa, a un medicamento biológico de referencia, aunque no son idénticos. Los medicamentos biosimilares son normalmente difíciles de caracterizar a comparación de los medicamentos de síntesis química debido a su complejidad molecular, ya que son moléculas derivadas de ADN recombinante, de sangre o plasma, inmunológicos, productos de terapia génica/celular, etc. Además, algunos parámetros de los biosimilares como la estructura tridimensional, cantidad de variantes ácido-base o modificaciones post-traducción pueden alterarse de forma significativa debido a cambios en el proceso de fabricación.⁽¹⁶⁾

De manera general, el mecanismo de acción de los medicamentos biosimilares es múltiple si su origen es de anticuerpos monoclonales, esto contribuye en diferente grado al comportamiento clínico y varía de indicación en indicación y puede limitar la extrapolación de los datos preclínicos a la actividad clínica.⁽¹²⁾

Para conocer la posición de los países miembro de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) acerca del tema de regulación de medicamentos biosimilares, se ha realizado reuniones en las que las autoridades reguladoras de medicamentos de carácter mundial han abordado la idea de construir lineamientos para regular el uso de dichos medicamentos y que sus documentos sean de uso para Latinoamérica, y que sea la OPS quien retome la información proporcionada.

En este sentido, está claro que la biotecnología ha hecho posible el desarrollo de tratamientos para diversas enfermedades graves. La eficacia que muestran los medicamentos biosimilares frente a los medicamentos tradicionales de origen sintético y semisintético, es que estos ofrecen opciones de tratamiento para

enfermedades incapacitantes y que suponen un peligro para la vida, tales como el cáncer, las enfermedades infecciosas (como la hepatitis), los trastornos autoinmunes y las enfermedades neurodegenerativas y enfermedades raras. Sin embargo, el tratamiento con un medicamento biosimilar puede resultar muy costoso en relación con un medicamento químico “convencional”.⁽⁴⁾

Los primeros medicamentos biológicos aprobados en la década de los 80, ya vieron caducar sus patentes, y otros medicamentos más lo verán en los próximos 20 años. La expiración de las patentes ha dado lugar a la aparición de los medicamentos biosimilares. El valor de estos medicamentos, avalado por las autoridades reguladoras: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), European Medicines Agency (EMA), U.S. Food and Drugs Administration (FDA), entre otras de nivel IV según la OPS, ya observaron una importante aportación para la sostenibilidad de un sistema sanitario que afronta los elevadísimos costes de las nuevas terapias farmacológicas⁽¹⁴⁾ y la obligación a dar respuesta a la necesidad de acceso a salud a toda la población. La información que brindan las autoridades reguladoras de medicamentos de nivel IV son directrices y lineamientos se detallan los requisitos que se deben tener en cuenta en el desarrollo y aprobación de estos medicamentos. Se ha demostrado en otros artículos oficiales publicados por las Autoridades de Referencia que los medicamentos biosimilares no pueden considerarse medicamentos genéricos, siendo necesario realizar una serie de ensayos adicionales previos a la obtención de la autorización de comercialización para poder asegurar su calidad, eficacia, seguridad y similitud.

3.1 Definiciones.

La Unión Europea es la primera región de todo el mundo en definir un marco jurídico y una vía normativa para los medicamentos biosimilares o “medicamentos biológicos similares”. A lo largo del tiempo se había empleado otras denominaciones, como agentes biológicos follow-on (EE.UU) o agentes biológicos de entrada posterior (Subsequent Entry [SEB] en Canadá), sin embargo, para homogenizar el concepto de biosimilar fue introducido y definido en el Código Comunitario de Medicamento de Uso Humano. Actualmente el término biosimilar es mundialmente aceptado y ha sido adoptado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y empleado por sociedades científicas globalmente.⁽¹⁶⁾

Según la EMA, un medicamento biosimilar es un producto similar a un medicamento biológico que ya ha sido autorizado llamado “medicamento de referencia” cuya patente ha caducado. El principio activo de un medicamento biosimilar es un principio activo biológico conocido, y similar a la del medicamento de referencia. A un producto biológico similar y a su correspondiente medicamento de referencia se les presupone el mismo perfil de eficacia y seguridad, y son generalmente utilizados como tratamiento en las mismas condiciones.⁽¹²⁾

El principio activo de un biosimilar y su medicamento de referencia es esencialmente la misma sustancia biológica, aunque pueden existir ligeras diferencias entre ellos debidas a la complejidad de su naturaleza y a los métodos de producción. La EMA aplica criterios estrictos en la evaluación de los estudios que comparan la calidad, la eficacia y la seguridad a los medicamentos de este tipo. Se autorizan solamente cuando han demostrado que la variabilidad y las diferencias frente al medicamento de referencia no afectan a la calidad, ni a la seguridad, ni a la eficacia de los mismos.⁽⁴⁾

Mientras que para aprobar un genérico solo se necesitan estudios de bioequivalencia, para los biosimilares se precisa demostrar la comparabilidad con el medicamento biológico original, lo que incluye realizar estudios de calidad, no clínicos y ensayos clínicos en los que se comparan con el medicamento de referencia.

Para comprender de mejor manera las diferencias entre medicamentos de síntesis química, genérico, biotecnológicos y biosimilares se muestra a continuación una comparativa entre los mismos, ver Cuadro N°1:

Cuadro N° 1 DIFERENCIAS ENTRE MEDICAMENTOS DE SINTESIS QUIMICA, GENERICOS, BIOTECNOLOGICOS Y BIOSIMILARES.⁽¹⁰⁾

	Medicamento de Síntesis Química	Medicamento Genérico	Medicamento Biotecnológico	Medicamento Biosimilar
Obtención	Síntesis química	Síntesis química	Organismos vivos, fuente biológica	Organismos vivos, fuente biológica
Estructura molecular	Sencilla, Fácilmente reproducible Bajo peso molecular No provocan inmunogenicidad	Idéntica al de referencia, Sencilla, Fácilmente reproducible Bajo peso molecular No provocan inmunogenicidad	Compleja, método de producción difícil y única. Elevado peso molecular, molécula inmunogénica propiamente dicha.	Similar al de referencia. Compleja. Difícil de reproducir. Elevado peso molecular Capacidad inmunogénica
Vía principal de administración	Oral Parenteral	Oral	Parenteral (SC, IV, IM)	Parenteral (SC, IV, IM)

Cuadro N° 1 Continuación.

	Medicamento de Síntesis Química	Medicamento Genérico	Medicamento Biotecnológico	Medicamento Biosimilar
Desarrollo	2-6 años	2-3 años	2-10 años	6-7 años
Inversión	200-300 millones de Euros	0,6-4 millones de Euros	más de 100 millones de Euros	30-100 millones de Euros
Existe necesidad de ensayos clínicos	Si	No, solamente ensayos de bioequivalencia	Si	Si: Ensayos para demostrar biosimilitud
Farmacovigilancia	Estudios de Utilización de medicamentos específicos	Seguimiento habitual	Necesidad de un seguimiento a los medicamentos más un manejo especial de prevención en caso de haber una reacción adversa.	Seguimiento adicional (plan detallado de gestión de riesgos)

3.2 Lineamientos Internacionales para Medicamentos Biosimilares.

3.2.1 Directrices para la Evaluación de Medicamentos Biosimilares propuestas por la Organización Mundial de la Salud (OMS).^{(9),(18),(22)}

La Organización Mundial de la Salud propone cuatro pilares de la regulación para los medicamentos biológicos similares, los cuales son:

- a. Calidad.
- b. Estudios No-Clínicos.
- c. Estudios Clínicos.
- d. Farmacovigilancia.

a. Pilar de Calidad.

Este pilar se enfoca en comparación de la calidad, mostrando la similitud entre un medicamento biosimilar y su medicamento biológico de referencia, lo cual es indispensable para dar certeza en predecir que el perfil de seguridad clínica y eficacia del medicamento biológico de referencia también es aplicable al medicamento biosimilar, con ello reducir los requerimientos de datos no-clínicos y clínicos.

Idealmente, el desarrollo de un medicamento biosimilar implica una caracterización completa de un número de lotes representativos de medicamentos biológicos de referencia y luego la aplicación de ingeniería a un proceso de fabricación que reproducirá de manera similar al producto biológico de referencia en todos los atributos relevantes de calidad. Un medicamento biosimilar es generalmente derivado de un banco de células maestras independiente utilizando un sistema de fabricación con procesos y controles independientes. Estos deben ser seleccionados y diseñados para satisfacer los criterios de comparabilidad requerida. Las agencias reguladoras de

medicamentos deberán requerir un expediente de calidad completo tanto para el medicamento biosimilar como de su principio activo.

b. Pilar de Requerimientos para Estudios No-clínicos:

Requerimientos desarrollados en estudios in-vitro. Realizados necesariamente para tener una perspectiva primaria del comportamiento del medicamento. Como parte de los cuatro pilares de la regulación de Medicamentos Biosimilares posee principios generales:

- Dirigir la evaluación fármaco-toxicológica de los biosimilares.
- Debe ser conducida con la formulación final dirigida para uso clínico.
- Datos no-clínicos adicionales dependen de las especificaciones del producto en cuestión.

Se aclara que el propósito de los estudios In vitro es establecer la comparabilidad de la actividad biológica/farmacodinámica del medicamento biosimilar y el medicamento biológico de referencia, en donde se incluyen criterios de valoración con la actividad farmacodinámica relevante a la aplicación clínica y la toxicidad no-clínica según lo determinado por al menos un estudio de toxicidad de dosis repetidas, con una especie relevante e incluyendo medidas toxicocinéticas.

c. Pilar de Requerimientos para Estudios Clínicos:

La OMS establece a continuación los estudios clínicos que se deben demostrar en un medicamento biosimilar:

- Estudios de eficacia y seguridad, los cuales tienen que ser similares a los del medicamento biosimilar y al medicamento biológico de referencia. Además, los diseños de equivalencia son preferidos para la comparación de estos estudios.

- Ejercicio de comparabilidad clínica, seguido por ensayos clínicos esenciales.

La Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) y la Organización Mundial de la Salud establecen que: “el ejercicio de comparabilidad de un medicamento biosimilar está diseñado para demostrar que éste tiene atributos de calidad muy similares cuando es comparado con el producto bioterapéutico de referencia (PBR). Esto a su vez, incluye estudios no clínicos y clínicos para poder proporcionar datos comparables entre sí. Estos datos de comparabilidad puede considerarse como datos adicionales a los que normalmente se requieren para un producto innovador.”⁽¹⁵⁾. Así que, para la OMS, esta es la base para reducir los requisitos de datos no clínicos y clínicos.

Aunque el tema de calidad se tiene que demostrar en diferentes partes de la solicitud para un expediente de calidad, la OMS sugiere distinguir cuales son los requisitos de datos de calidad que usualmente se presentan y los requisitos que se deben mostrar como parte de los ejercicios de comparabilidad.

El ejercicio de comparabilidad entre el producto bioterapéutico biosimilar (PBS) y el producto bioterapéutico de referencia (PBR); que de preferencia tiene que ser con la misma forma farmacéutica y vía de administración del PBS y el PBR, representa un elemento adicional y de mucho valor al expediente de calidad.

- Resultados de los estudios clínicos hechos en grupos paralelos y al azar.
- Datos de seguridad y pre-licencia deben ser obtenidos de un número suficiente de pacientes.

Inmunogenicidad:

Como parte de uno de los pilares que representa más cuidado se presenta la inmunogenicidad; sin embargo, esto no les resta importancia a los demás. La inmunogenicidad se conoce biológicamente como la habilidad de una sustancia en particular de provocar una respuesta inmune. Los medicamentos de origen proteico pueden inducir a un tipo de respuesta inmune que puede o no ser significativa, o severa, tal es el caso de los medicamentos biosimilares.

Dentro de los requisitos a cumplir para determinar la inmunogenicidad es que en productos bioterapéuticos, esta debe ser investigada previo a una autorización. Esto a razón que puede diferir a la similitud de eficacia y seguridad que presenten los medicamentos biosimilares y los medicamentos biológicos de referencia.

Se tiene que estudiar como mínimo un año de administración el medicamento biosimilar de uso crónico antes de dar la licencia de comercialización, y se hará en busca de alguna incidencia de anticuerpos o posibles implicaciones clínicas del uso crónico. Además, los datos de inmunogenicidad de pre-licencia se tienen que analizar para formar un perfil de inmunogenicidad en el cual se necesitan los datos de post mercadeo y se busca algún indicio de relacionado con anticuerpos.

Extrapolación de Indicación.

La necesidad de extrapolar indicaciones requiere un análisis bien balanceado y puede no ser posible en muchos casos, debido a que los mecanismos de acción múltiples de los anticuerpos monoclonales contribuyen en niveles variados al desempeño clínico y pueden variar de indicación la indicación. Además, la extrapolación de una indicación a otra es generalmente no apropiada ya que la gran mayoría de las enfermedades donde los anticuerpos monoclonales son

aplicados, son complejas en relación a los factores del paciente, el régimen de tratamiento y las medicinas concomitantes.

Si se necesita extrapolar las indicaciones de un biosimilar, es posible hacerlo con justificación razonable, a otras indicaciones del producto de referencia, pero las justificaciones deben ser científicas y que cubran los siguientes temas⁽¹⁷⁾:

- Los mecanismos de acción de las distintas indicaciones terapéuticas, incluyendo evidencia de que las indicaciones terapéuticas son las mismas e involucran sitios farmacológicos activos y/o receptores de células objetivo.
- La indicación probada debe ser la más sensible para poder detectar diferencias significativas en seguridad y efectividad (incluyendo inmunogenicidad).
- Diferencias en los perfiles de seguridad esperados para cada condición y población de pacientes.
- La eficacia y seguridad del biosimilar puede, de ser necesario, demostrarse separadamente para cada una de las indicaciones para las que dice servir. El volumen de dichos datos debe ser evaluado a la luz de la totalidad de evidencia del ejercicio de comparabilidad y las potenciales incertidumbres que prevalezcan.

d. Pilar de Farmacovigilancia.

La farmacovigilancia es uno de los pilares importantes dentro de los lineamientos para la regulación de los biosimilares, ya que esta lleva a cabo procedimientos de control de seguridad estos medicamentos. Las medidas apropiadas de farmacovigilancia son requisito de seguimiento esencial para la licencia de todo producto biológico nuevo, por lo tanto, se necesita dar seguimiento de seguridad a largo plazo para poder identificar eventos adversos que no fueron identificados durante los estudios clínicos.

La OMS establece algunos requisitos para dar farmacovigilancia a los medicamentos biosimilares:

- Identificación del biosimilar: marca, INN o Denominación Común Internacional, número del lote, país de origen.
- El sistema de farmacovigilancia debe ser implementado en el momento de la autorización para la comercialización, teniendo en cuenta que el distribuidor o fabricante debe someter un plan de farmacovigilancia en el momento de someter el dossier.
- Los informes post comercialización deberán ser evaluados de forma científica, incluyendo frecuencia de los efectos adversos.

Intercambiabilidad y sustitución automática de los productos biológicos referentes.

Este parámetro de regulación no ha sido incluido por la organización Mundial de la Salud (OMS) en sus lineamientos para la evaluación de medicamentos biosimilares.

Intercambiable es la designación dada por la autoridad regulatoria luego que el biosimilar ha demostrado que produce los mismos resultados clínicos que el producto innovador de referencia en cualquier paciente y tiene *switching* entre el biosimilar y el innovador no presenta un riesgo mayor en términos de eficacia y seguridad que el continuo uso del producto de referencia. Sin embargo, los medicamentos biosimilares no son considerados intercambiables porque pueden ser similares, pero no idénticos. Los biosimilares tienen experiencia clínica limitada en el momento de aprobación.

3.2.2 Directrices sobre Medicamentos Biológicos Similares Propuestas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).^{(6),(7)}

La situación regulatoria para medicamentos biosimilares según la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) establece cuatro categorías de requerimientos, como se muestra a continuación:

- a. Datos para la aprobación.
- b. Requerimientos de datos de calidad.
- c. Requerimientos de datos no clínicos.
- d. Requerimientos de datos clínicos.

a. Datos para la aprobación.

Dentro de los datos de aprobación para un medicamento biosimilar se sugiere que:

- Se debe emplear el mismo medicamento de referencia para todas las partes del dossier para demostrar que el medicamento biosimilar y el de referencia tienen perfiles similares en términos de calidad, seguridad y eficacia.
- La secuencia de aminoácidos primarios de la proteína biosimilar tiene que ser idéntica a la secuencia de aminoácidos del producto de referencia.
- El laboratorio fabricante de medicamentos biosimilares debe justificar cada paso del desarrollo y su evaluación comparativa fisicoquímica y biológica con el producto de referencia.

- Son necesarios estudios toxicológicos y farmacológicos pre-clínicos comparativos, pero posiblemente abreviados.
- Son necesarios estudios comparativos de farmacocinética, farmacodinamia, eficacia y seguridad en humanos, pero posiblemente abreviados, que incluyan inmunogenicidad.
- Es necesario un Plan de Gestión de Riesgos, que incluya Farmacovigilancia.

b. Requerimientos de datos de calidad.

Las Buenas Prácticas de Fabricación y control del Proceso son indispensables para el aseguramiento de la calidad del medicamento biosimilar, en donde el proceso debe desarrollarse y optimizarse, considerando los avances tecnológicos actualmente disponibles en el proceso de fabricación, por lo tanto, se sugiere lo siguiente:

- Los estudios de la formulación deben demostrar la conveniencia de la formulación propuesta con respecto a la estabilidad, compatibilidad e integridad de la sustancia activa.
- Realizar estudios comparativos directos con el medicamento de referencia para los aspectos de calidad.
- Las comparaciones realizadas, por ejemplo, con monografías de farmacopea u otros datos científicos publicados, no son apropiados para demostrar la similitud en términos de calidad.
- Las desviaciones en el producto de referencia en cuanto a fuerza, forma farmacéutica, formulación, excipientes o presentación requieren justificación. Si es necesario, deben proporcionar datos adicionales. Cualquier diferencia no debe comprometer la seguridad.

c. Requerimientos de datos no clínicos.

Los estudios pre clínicos deben ser de naturaleza comparativa y se deben diseñar para detectar diferencias en las respuestas entre el producto biosimilar y el de referencia. El desarrollo pre clínico de un medicamento biosimilar puede ser abreviado y las características del producto y los resultados de los estudios comparativos de caracterización de la calidad deben tomarse en consideración al diseñar el programa preclínico.

Se aconseja seguir normas específicas para cada clase de medicamento biosimilar; sin embargo, se muestran a continuación las generalidades que incluyen los estudios pre-clínicos:

- Estudios comparativos de farmacodinámica in vitro.
- Estudios comparativos de farmacodinámica in vivo en modelos de animales pertinentes.
- Estudios comparativos pre clínicos de toxicidad repetida en especies pertinentes, y debe compararse la toxicocinética y la inmunogenicidad del animal.
- Tolerancia local, si corresponde.

d. Requerimientos de datos clínicos.

El desarrollo clínico de un medicamento biosimilar también es un procedimiento que debe empezar con los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos comparativos, ensayos comparativos clínicos de eficacia y seguridad, y un programa de gestión de riesgos luego de su aprobación. Aunque no se requieren estudios para descubrir la dosis; la posología y vía de administración de los

biosimilares deben ser las mismas que las del medicamento de referencia durante el estudio de comparabilidad.

Otros requisitos necesarios en esta categoría son:

- Demostración de eficacia equivalente.
- Los márgenes de equivalencia deben representar la mayor diferencia clínicamente aceptable.
- Datos comparativos previos a la autorización para evaluar el perfil de seguridad, incluida la inmunogenicidad. Sin embargo, estos datos de los estudios clínicos previos a la autorización no son suficientes para identificar todas las posibles diferencias de seguridad.
- Crear un Plan de Farmacovigilancia completo.

Los estudios comparativos tienen que ser modelos de prueba sensibles para detectar posibles diferencias y a su vez contar con un programa determinado para cada clase de producto biosimilar. Para el diseño del programa clínico se deben tomar en consideración los resultados de los estudios comparativos no clínicos de calidad. El desarrollo clínico de un medicamento biosimilar puede ser abreviado.

Según la Legislación para Medicamentos Biosimilares: Artículo 10 Directiva 2001/83/EC: “Si un producto medicinal biológico, que es similar a un Producto Biológico de referencia, no cumple con las condiciones contenidas en la definición de los productos medicinales genéricos, debido, principalmente, a diferencias en lo que respecta a la materia prima o a los procesos de fabricación del producto medicinal biológico y al producto medicinal biológico de referencia, deben proporcionarse los resultados de pruebas preclínicas o ensayos clínicos apropiados con relación a estas condiciones.” La sustancia activa de un biosimilar

debe ser similar, en términos moleculares y biológicos, a la sustancia activa del medicamento de referencia. Es decir, para una sustancia activa que es una proteína, la secuencia del aminoácido se espera que sea el mismo.

3.2.3 Lineamientos para la Industria propuestos por la Food and Drug Administration (FDA). ^{(19),(20),(21)}

La FDA ha creado una guía para la regulación de biosimilares, sin embargo, estos lineamientos con respecto a la evaluación de similitud (i.e. estructural, funcional, y clínico) no están bien definidos como claramente lo están con los genéricos de molécula pequeña. ⁽³⁾

La Ley de Protección al Paciente y Asistencia Asequible (Ley del Cuidado de Salud a Bajo Precio), promulgada por el Presidente Obama el 23 de marzo de 2010, modifica la Ley del Servicio de Salud Pública (PHS Act) para crear una vía abreviada de licenciamiento de productos biológicos que se demuestra biosimilar o intercambiable con un producto biológico con licencia de la FDA. Estas disposiciones legales también pueden ser referidas como la Ley de Competitividad e Innovación de Precios Biológicos de 2009 (Ley BPCI).⁽¹⁹⁾

Para que un producto sea revisado como biosimilar o intercambiable, los fabricantes deben presentar una solicitud de licencia biológica (en sus siglas en inglés BLA, Biological License Application) de tipo 351 (k); esto significa que es “abreviada”, es decir que el solicitante debe demostrar que su producto biológico es biosimilar a un producto de referencia aprobado y con licencia emitida por la FDA para establecer que el producto cumple con las normas para el comercio interestatal.

Sin embargo, hay otra información que es indispensable para que el medicamento demuestre que es biosimilar, como, por ejemplo:

- Estudios analíticos que demuestren que el producto biológico es "muy similar" al producto de referencia a pesar de las diferencias menores en los componentes clínicamente inactivos.
- Estudios en animales (incluida la evaluación de la toxicidad).
- Estudios clínicos (incluyendo la evaluación de la inmunogenicidad y la farmacocinética o farmacodinámica) suficientes para demostrar la seguridad, pureza y potencia en una o más condiciones apropiadas de uso para las cuales el producto de referencia está licenciado y para el cual la licencia se busca para el producto biosimilar.

Los requerimientos que FDA exige para que se revise el producto como intercambiable, las casas farmacéuticas productoras deben incluir la información pertinente que demuestre que el medicamento es biosimilar. Además, que la información permita asegurar que tiene los mismos efectos clínicos que el producto de referencia.

Para un producto biológico de uso crónico, se debe incluir por parte de la casa farmacéutica información sobre el riesgo que pueda producir el medicamento en términos de seguridad o eficacia disminuida de la alternancia o cambio entre el uso del producto intercambiable y el producto de referencia, demostrando que dicha diferencia no es mayor que el riesgo de utilizar el producto de referencia sin alternancia o conmutación.

3.2.4 Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) de Colombia. ^{(11),(15)}

INVIMA aprobó el Decreto 1782 del 18 de septiembre de 2014 “*Por el cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las evaluaciones farmacológica y farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite de Registro Sanitario*”. Aunque no haya un decreto como tal para biosimilares, el Artículo 21. Adaptación y adopción de guías establece que:

“El Ministerio de Salud y Protección Social adaptará y adoptará las últimas versiones de las guías que en adelante se relacionan.

21.1. Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares del Comité de Expertos de Estandarización Biológica de la Organización Mundial de la Salud”.⁽¹¹⁾

El 22 de septiembre de 2011, la Comisión Revisora de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la República de Colombia, estableció en la Acta No. 44 de la Sesión Ordinaria Presencial que: “no es adecuado evaluar un producto biosimilar, solo con la extrapolación de la información producida por el innovador, en lo que respecta a la seguridad y eficacia.

Por estas razones se ha considerado, como en la mayoría de los países del mundo, que para otorgar un registro sanitario a los productos biosimilares, deben presentar información propia que permita hacer una evaluación acertada sobre los beneficios y riesgos de tales productos y así lo recomendó al INVIMA, según consta en el acta mencionada”⁽⁹⁾. Sin embargo, estas exigencias son para todos los productos de competencia de los biotecnológicos innovadores, también son aplicables para los medicamentos biosimilares.

3.3 Reglamento Especial para el Reconocimiento de Registros Sanitarios Extranjeros en El Salvador.⁽⁵⁾

En El Salvador aún no se cuenta con un reglamento específico para la regulación de medicamentos biosimilares. Sin embargo, el 26 de febrero de 2013 la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) creó el Decreto Ejecutivo N° 34 publicado en el Diario Oficial tomo 398, titulado como: “*Reglamento Especial para el Reconocimiento de Registros Sanitarios Extranjeros*”.

Según el Art. 1 del Reglamento especial para el reconocimiento de registros sanitarios extranjeros la Dirección Nacional de Medicamentos podrá reconocer de manera oficial los registros sanitarios otorgados por autoridades sanitarias de países cuyas agencias reguladoras de medicamentos han sido certificadas de nivel IV por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) que son:

Argentina: ANMAT

Brasil: ANVISA

Cuba: CECMED

Colombia: INVIMA

México: COFEPRIS

Así como aquellos registros sanitarios otorgados por autoridades sanitarias de: Estados Unidos de Norteamérica, Canadá, Australia, Suiza, Japón y Agencia Europea de Medicamento.

Cabe mencionar que, para los medicamentos biotecnológicos, biosimilares y productos biológicos, se otorgará el registro respectivo, siempre y cuando hayan sido registrados por estos mismos países y que dichos países dispongan de reglamentación específica para éstos: Estados Unidos de Norteamérica, Canadá,

Agencia Europea de Medicamentos (proceso centralizado de registro), Argentina, Brasil, Cuba y México.

Los titulares de los medicamentos que soliciten el Reconocimiento de registros sanitarios extranjeros deben mantener las condiciones del registro de la entidad reguladora por la que fueron aprobados (indicaciones terapéuticas, concentración, material de empaque, inserto, etc.).⁽⁴⁾

3.4 Estructura de una Reglamentación. ⁽¹⁷⁾

Para el diseño de los lineamientos de la propuesta de reglamentación para biosimilares, se tomó como base la Guía Técnica para Elaborar o Actualizar Lineamientos de la Procuraduría Federal del Consumidor del Gobierno Federal de México, este es un documento oficial que resume los parámetros que propone la Organización Mundial de la Salud (OMS) a un lenguaje más comprensible y adaptado a la región latinoamericana. Se señala a continuación los apartados que deben contener estos lineamientos, los cuales sirvieron para homogenizar su estructura.

Tabla N° 1. CONTENIDO DE LOS LINEAMIENTOS QUE CONTIENE LA PROPUESTA DE REGLAMENTACION DE BIOSIMILARES.

APARTADO	CARÁCTER
Portada principal y cuerpo.	Obligatorio
Aprobación del documento y control de revisiones.	Obligatorio

Tabla N° 1. Continuación.

Contenido.	Obligatorio
Introducción.	Obligatorio
Glosario.	Obligatorio
Objetivo.	Obligatorio
Alcance.	Obligatorio
Marco Jurídico.	Obligatorio
Disposiciones Generales.	Obligatorio
Lineamientos.	Obligatorio
Anexos.	Opcional

El contenido para cada apartado quedará sujeto del alcance que tendrán los lineamientos, por lo que el diseño que se propone es enunciativo y no limitativo.

Para comprender más cada uno de los apartados, estos se describirán a continuación con sus partes que los componen:

1. Portada principal:

1.1 Logotipo de la institución.

1.2 Nombre de la institución.

1.3 Tipo y nombre del documento normativo (parte central).

1.4 Fecha de vigencia (parte inferior derecha).

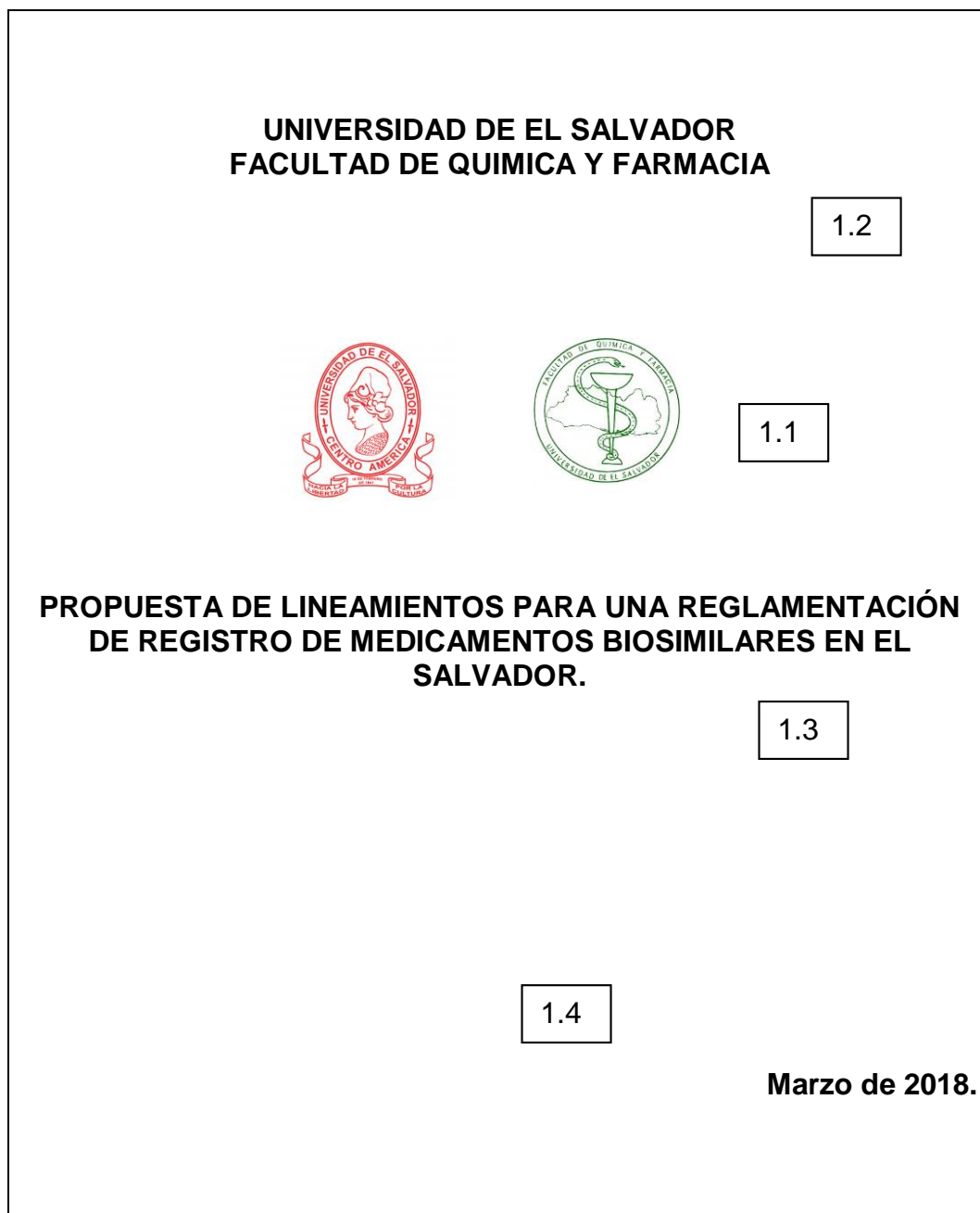


Figura N° 1. Formato de la portada principal.

2. Encabezado del cuerpo:

2.1 Logotipo de la institución (parte superior izquierda del encabezado).

2.2 Tipo y nombre del documento (parte derecha del encabezado).

2.3 Codificación, versión, vigencia y número de página (parte del encabezado).

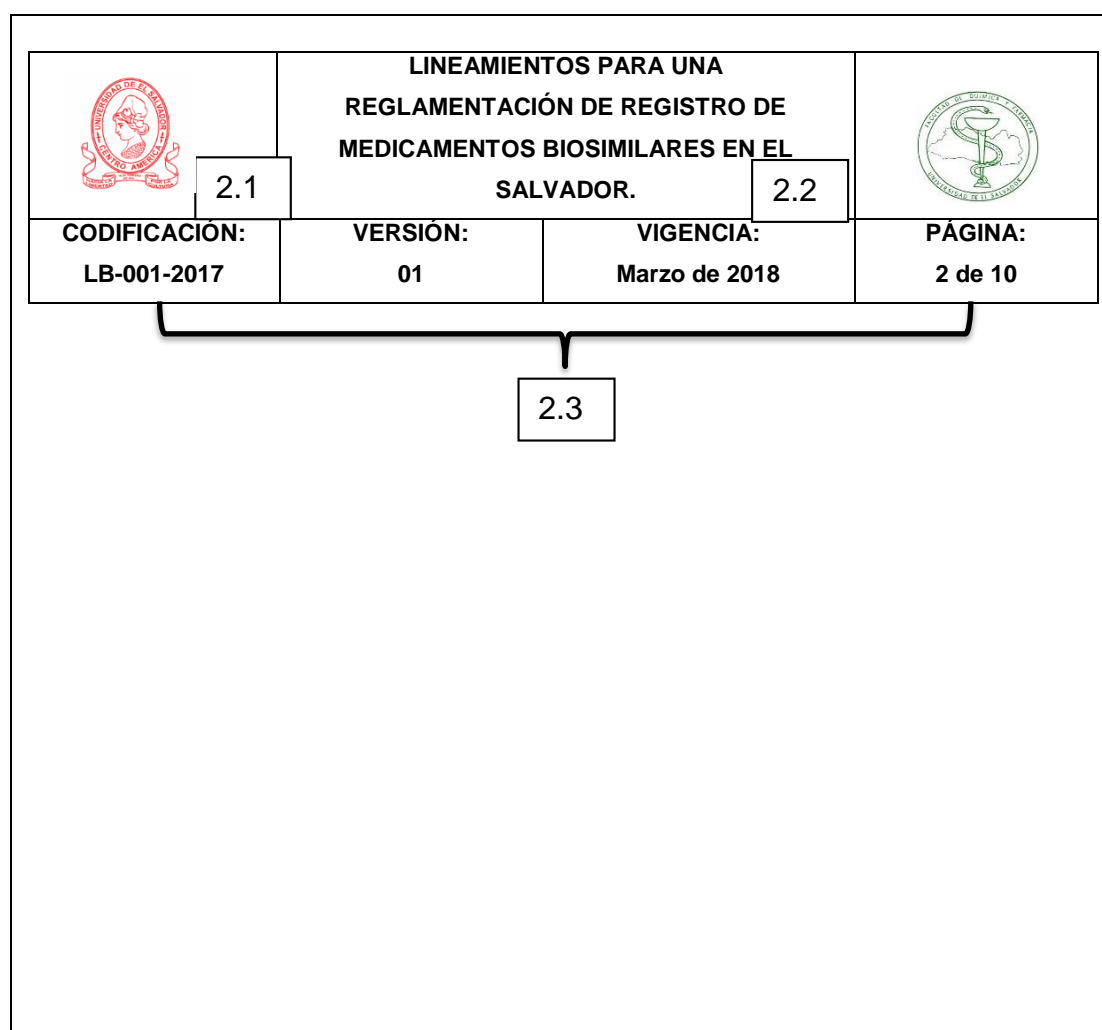


Figura N° 2. Formato del encabezado de página.



3. Aprobación del Documento y Control de Revisiones:

3.1 Aprobación del documento.

3.2 Revisión del documento por un comité especializado en el tema.

3.3 Visto bueno y autorización del jefe/a.

3.4 Control de revisiones, fechas de revisión.

	LINEAMIENTOS PARA UNA REGLAMENTACIÓN DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN EL SALVADOR.	
CODIFICACIÓN: LB-001-2017	VERSIÓN: 01	VIGENCIA: Marzo de 2018
		PÁGINA: 3 de 10

Aprobación del Documento 3.1

Firma

Elaboró:	3.2	
Revisó:		
Autorizó:	3.3	

Control de Revisiones 3.4

Revisión	Fecha de Revisión	Observación al documento
00	15 de febrero de 2016	xxxxx
01	1 de enero de 2017	xxx

Figura N° 3. Formato para la sección de aprobación del documento y control de revisiones.

4. Contenido:

Se deberá presentar de manera ordenada todos los apartados que comprenderán la propuesta de lineamientos. Esta sección será un índice, contemplando el número de página al cual corresponde cada apartado.



	LINEAMIENTOS PARA UNA REGLAMENTACIÓN DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN EL SALVADOR.		
CODIFICACIÓN: LB-001-2017	VERSIÓN: 01	VIGENCIA: Marzo de 2018	PÁGINA: 4 de 10
Contenido			
			Página
I.	Introducción	3	
II.	Glosario	4	
III.	Objetivo	7	
IV.	Alcance	7	
V.	Marco Jurídico	8	
VI.	Disposiciones Generales	9	
VII.	Lineamientos	10	

Figura N° 4. Formato del contenido de la propuesta de lineamientos para una reglamentación de registro de medicamentos biosimilares en El Salvador.

5. Introducción:

En este apartado se redactará de forma breve las razones que motivaron la elaboración de los lineamientos, para quién está dirigido el documento y la forma en que deberá utilizarse. Se sugiere utilizar un lenguaje sencillo para facilitar su entendimiento.

6. Glosario:

Esta sección servirá para incluir definiciones que serán utilizados en el documento normativo. Para redactar las palabras del glosario que tiene que definir con precisión y claridad los términos que se presten a confusión, se tienen que ordenar en forma alfabética.

7. Objetivo:

Se manifestará lo que se pretende alcanzar con el diseño de la propuesta para un lineamiento de reglamentación y qué se hará con dicha información. El objetivo deberá ser verbo infinitivo.

8. Alcance:

Se tiene que definir los puestos o áreas responsables de la elaboración de los diseños de la propuesta de lineamientos. Se tienen que seguir estos lineamientos y definir el territorio en el cual serán útiles y aplicables.

9. Marco Jurídico:

Se debe incluir los ordenamientos jurídicos que guían y regulan las actividades específicas a normar a través de los lineamientos. Deberán presentarse en secuencia ordenada en forma descendente de conformidad con la jerarquía legal correspondiente. Se pueden incluir leyes, códigos, reglamentos, decretos, convenios, acuerdos, circulares, documentos normativos-administrativos).

10. Disposiciones Generales:

Se deberán establecer el conjunto de etapas, requisitos, acciones, seguimiento o responsabilidades, necesarios para llevar a cabo la elaboración de la propuesta de lineamientos en forma clasificada.

11. Lineamientos:

Un lineamiento consiste en describir las etapas, fases y pautas para desarrollar una actividad. Se provee de los formatos necesarios para cumplir con los objetivos planteados.

Los lineamientos tienen que marcar los límites de inicio y fin de las actividades, responsabilidades y funciones involucradas. Para que un lineamiento funcione y cumpla su propósito, debe formularse adecuadamente, considerando un tema principal, puede desglosarse en subtemas y a su vez en apartados, las veces que sea necesario.

Los lineamientos tienen que responder las siguientes interrogantes: ¿qué?, ¿cómo?, ¿quién?, ¿cuándo?, ¿dónde? Y ¿en qué casos se pueden hacer las cosas?, desglosando todos los aspectos relacionados al tema. Se tiene que redactar de manera clara y precisa.

Cada párrafo tiene que estar bien explicado, evitando ambigüedades. Al desglosar los lineamientos por temas, subtemas y apartados, se deberá llevar el esquema de ordenación siguiente:

- Número y nombre del tema.
- Se colocarán los subtemas y apartados de la siguiente manera:
 - 1.
 2.
 - A.

- B.
 - a.
 - b.
 - i.
 - ii.

Un lineamiento correctamente redactado establece lo que se quiere o refiere que se haga, además que ayuda al profesional a tomar decisiones y orientarlas en una misma dirección y tiende a darle consistencia a la operación.

12. Anexos:

En esta sección se tiene que relacionar, incluir o mencionar cualquier documento que sea necesario para el desarrollo de los lineamientos, son formatos que están debidamente codificados e identificados, que contienen información necesaria de deben ser llenados.

CAPITULO IV
DISEÑO METODOLOGICO

4.0 DISEÑO METODOLOGICO

4.1 Tipo de Estudio.

El tipo de estudio que se efectuó fue de tipo:

- Exploratorio.
- Observacional-Transversal.
- Prospectivo.

Exploratorio: ya que se hizo una revisión general del tema sobre registro y regulación de medicamentos biosimilares, a través de entrevistas dirigidas, revisión de documentos y lineamientos sugeridos por las entidades regulatorias nivel IV por la Organización Panamericana de Salud (OPS) y otras autoridades regulatorias, siendo el Nivel IV el que permite a OPS designar al Organismo Regulador como Autoridad de Referencia en Medicamentos y Productos Biológicos.

Observacional-Transversal: ya que en la problemática se hizo una recopilación y revisión de las normativas y documentos propuestos por las entidades regulatorias de nivel IV para su análisis y posterior propuesta, y porque no existe continuidad en el eje del tiempo.

Prospectivo: ya que los resultados obtenidos en este trabajo podrán ser utilizados como referencia para posteriores estudios de registro de medicamentos biosimilares.

4.2 Investigación Bibliográfica.

Se realizó en las siguientes bibliotecas:

- “Dr. Benjamín Orozco” de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.
- Dirección Nacional de Medicamentos (DNM).
- Internet.

4.3 Universo.

Hospitales públicos y privados referentes de atención en salud de diferentes especialidades en el Área Metropolitana del departamento de San Salvador.

4.4 Determinación del Número de Muestras.

Se utilizó un muestreo estratificado simple y dirigido, esto con la intención de obtener información de los dos subsistemas que componen el Sistema de Salud a nivel Metropolitano: sector público y sector privado. De tal manera se seleccionaron tres hospitales del sector público de Nivel III del Área Metropolitana y uno del Instituto del Seguro Social Salvadoreño (ISSS); los cuales poseen representatividad en la atención a pacientes que requieren un diagnóstico más especializado, y dos hospitales del sector privado; ya que estas últimas instituciones de salud tienen mayor cobertura en la compra de medicamentos con mayor posibilidad de hacer compras directas y con diferentes servicios a disposición del paciente, quien es este último el que cubre los gastos del tratamiento que el médico indique.

Para los propósitos de este estudio, este número de muestras seleccionadas se consideró representativo porque en los hospitales del Área Metropolitana se concentra la tecnología más avanzada a nivel de salud en el país, al igual que los especialistas médicos que prescriben dichos medicamentos a pacientes que requieren tratamientos más específicos para su enfermedad.

4.5 Muestra

Para conocer la situación de los biosimilares, se entrevistaron en total seis jefes de farmacia de los siguientes hospitales:

- Nacional Rosales.
- Nacional de La Mujer "Dra. María Isabel Rodríguez".
- Nacional de Niños Benjamín Bloom.
- Médico Quirúrgico y Oncología del Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS),
- De Diagnóstico y
- Centro Ginecológico (sector privado).

4.6 Investigación de Campo.

Se determinó el uso de medicamentos biosimilares al escoger cuatro hospitales públicos Nivel III del Área Metropolitana, de San Salvador: Hospital Nacional Rosales, Hospital Nacional de la Mujer "Dra. María Isabel Rodríguez", Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, Hospital Médico Quirúrgico y Oncología del Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS); Hospital de Diagnóstico y Hospital Centro Ginecológico (sector privado), de esta manera se hizo una entrevista al jefe de farmacia de cada hospital para conocer sobre su experiencia en la adquisición de estos medicamentos.

4.7 Métodos e Instrumentos de Recolección de Datos.

Se realizó una entrevista dirigida de 8 preguntas cerradas y abiertas, a un total de 6 jefes de farmacia que pertenecen a los hospitales antes mencionados, los resultados se graficaron con el porcentaje de jefes de farmacia que conocen si hay en uso medicamentos biosimilares en sus hospitales, la manera de

adquisición y si existió algún protocolo para su compra. (Ver entrevista en anexo N° 1).

4.8 Análisis Bibliográfico.

Se diseñó una matriz (Ver Página N° 71) para el análisis comparativo entre los requisitos para la regulación de registro de biosimilares establecidos en los documentos oficiales aprobados por las entidades regulatorias de nivel IV como el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos Alimentos de Colombia (INVIMA), y otras autoridades reguladoras como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la U.S. Food and Drugs Administration de Estados Unidos (FDA), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Dirección Nacional de Medicamentos de El Salvador (DNM).

A partir de esos resultados, se seleccionaron los requisitos aplicables al diseño de los lineamientos para una reglamentación de registro de biosimilares en base a los que más se asemejan a la realidad de El Salvador.

La estructura del documento propuesto, se hizo tomando en cuenta los parámetros expuestos en la Guía Técnica para Elaborar o Actualizar Lineamientos y el Manual para la Elaboración de Guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se redactó una carta dirigida a la Dra. Leonor de Acosta, quién es la directora de la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM); la cual da a conocer la propuesta de lineamientos para la reglamentación de registro de biosimilares como un aporte a la Autoridad Reguladora de Medicamentos del país para su posterior estudio, esta propuesta será presentada después de la tercera evaluación del presente trabajo de graduación.

CAPITULO V
RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

5.0 RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Determinación de la existencia de medicamentos biosimilares en los hospitales públicos Nivel III del Área Metropolitana de San Salvador, Hospital Médico Quirúrgico y Oncología del Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS) y Hospitales Privados de Diagnóstico y Hospital Centro Ginecológico (sector privado).

5.1 Entrevista a los jefes de farmacia de los hospitales para determinar el uso de medicamentos biosimilares.

5.1.1 Hospitales que han utilizado medicamentos biosimilares.

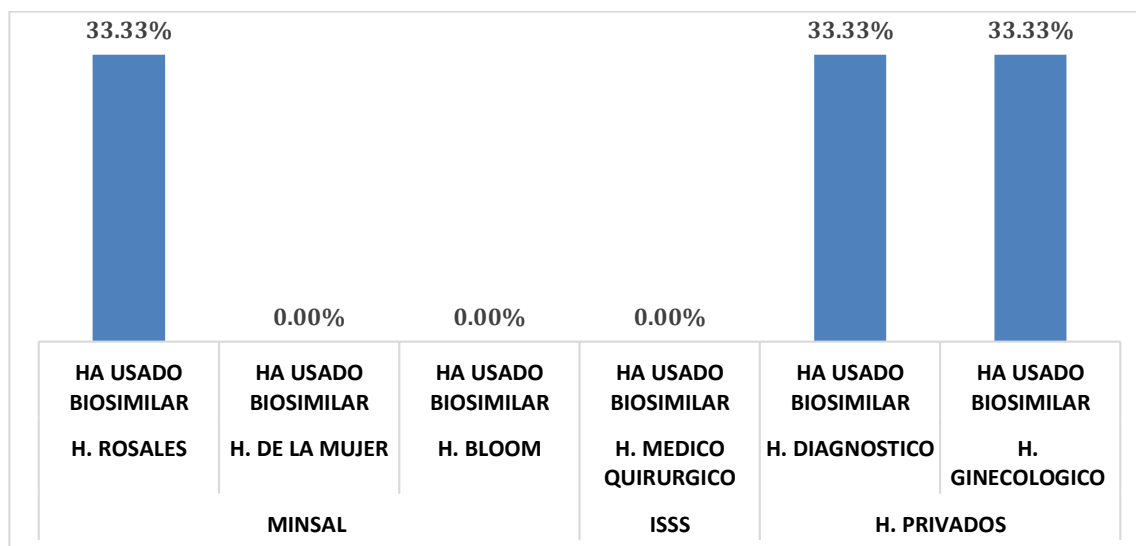


Figura N° 5. Gráfica que representa si han utilizado medicamentos biosimilares en los hospitales incluidos en el estudio.

Se reportó el uso de medicamentos biosimilares en el 33.33% del sector público, es decir solo en el Hospital Nacional Rosales; sin embargo, al momento de la investigación se dio a conocer por el entrevistado que actualmente no se está

utilizando medicamentos biosimilares, mientras el 66.6% de la muestra del sector privado, reportaron que si utilizan medicamentos biosimilares.

Con respecto al Hospital Nacional Rosales, aunque en el inventario actual no tiene en existencia biosimilares, este reportó uso de un medicamento biosimilar del Rituximab 10mg/mL (Reditux™) en el año 2015.

5.1.2 Formas de adquisición de medicamentos biosimilares.

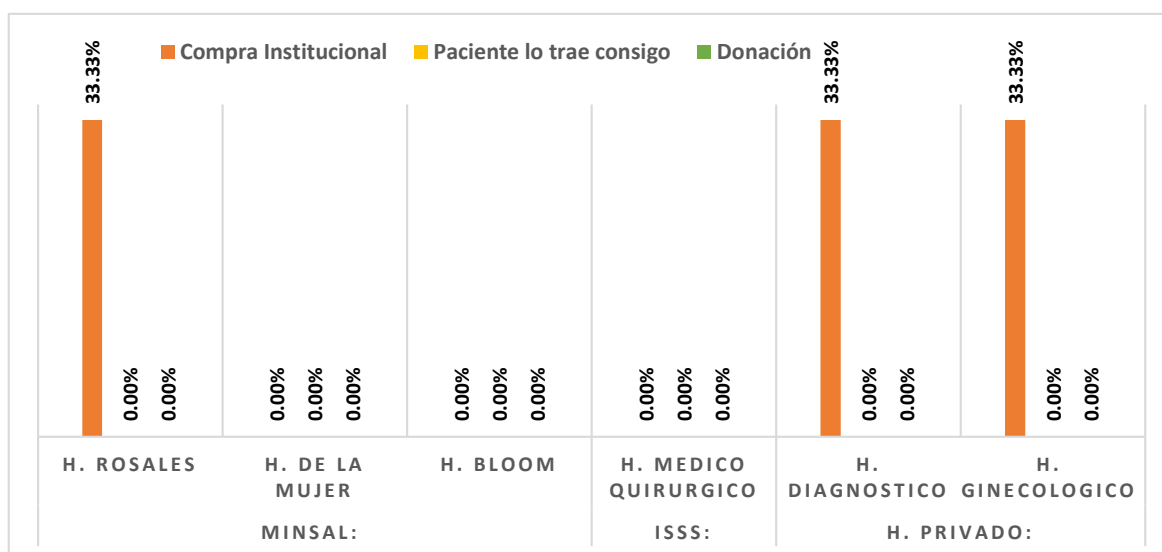


Figura N° 6. Gráfico que muestra cómo es la adquisición de los medicamentos biosimilares.

Los hospitales que cuentan con medicamentos biosimilares los adquirieron a través de una compra institucional. El sector privado tiene capacidad directa de compra de medicamentos que el médico considera prescribir para el tratamiento del paciente y es este quien asume los costos de su terapia en la mayoría de ocasiones.

5.1.3 Razones para la justificación de la adquisición del medicamento biosimilar.

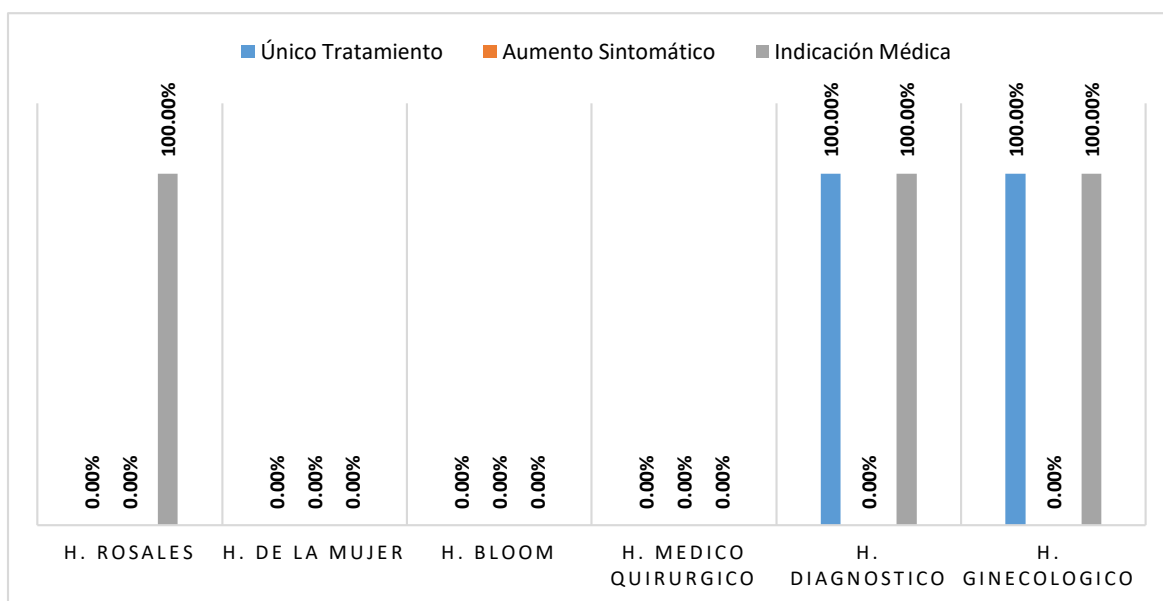


Figura N° 7. Gráfico de las razones para la justificación de adquisición de compra de los medicamentos biosimilares.

La adquisición de los medicamentos biosimilares en el sector privado se justifica al ser una opción entre la indicación médica (50%) y al ser la única opción de tratamiento considerada eficaz para el paciente (50%). Los pacientes que fueron tratados con los medicamentos biosimilares en los hospitales privados, usualmente cuentan con un seguro médico o capacidad económica que les permite cubrir el costo hospitalario. Este tipo de medicamentos normalmente los han utilizado en patologías crónicas, como cáncer, en la que la situación del paciente requiere esquemas terapéuticos no tradicionales.

Con respecto al Hospital Nacional Rosales, la razón de adquisición fue por petición del jefe de la Unidad de Oncología. Se desconoce los motivos clínicos que respaldaron esta petición.

5.1.4 Porcentaje de jefes de farmacia que conocen normativa para la adquisición de biosimilares.

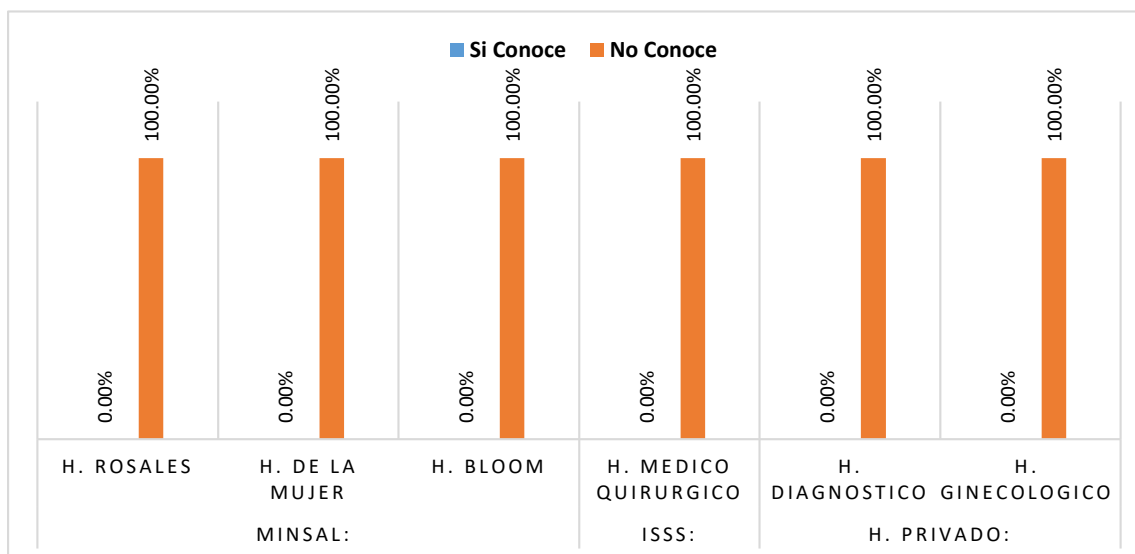


Figura N° 8. Gráfica muestra el porcentaje de jefes de farmacia que conocen de normativas para adquirir biosimilares.

El 100% de los profesionales entrevistados en este estudio, no conoce una normativa vigente en el país sobre medicamentos biosimilares. Sin embargo, en el momento que se realizó esta investigación solo estaba disponible el Decreto Ejecutivo No. 34 para el Reconocimientos de Registros Sanitarios Extranjeros, con el cual se puede reconocer los Registros Sanitarios que han sido otorgados por Autoridades Regulatoras que son certificados de nivel IV por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y otras Autoridades Sanitarias como Estados Unidos, Canadá, Australia, Suiza, Japón y la Agencia Europea de Medicamentos.

5.1.5 Procesos internos que amparan la adquisición de medicamentos biosimilares.

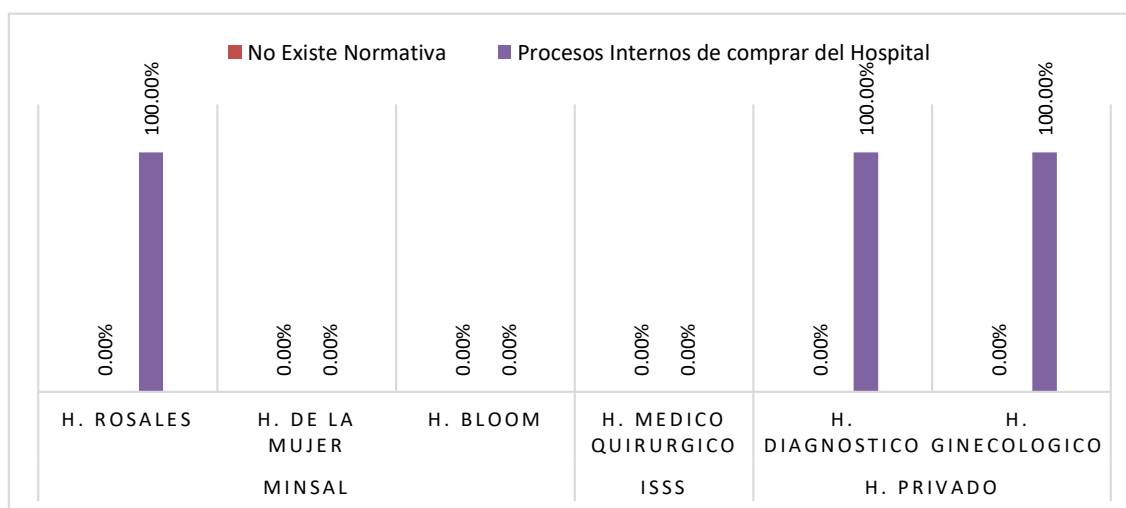


Figura N° 9. Gráfico de los procesos internos que amparan la adquisición de medicamentos biosimilares.

El 100% de los entrevistados coinciden que ellos trabajan bajo sus propios procesos internos de compra, con lo cual afirma que no hay normativas institucionales que amparen su adquisición. Los hospitales que han adquirido biosimilares, solicitan al proveedor un certificado de control de calidad, para asegurar la calidad del mismo, el cual es presentado al encargado que hace la compra. Para el sector público el Listado Institucional de Medicamentos (LIME) para el Ministerio de Salud y el Listado Oficial de Medicamentos (LOM) para el Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS) no consideran la inclusión de este tipo de medicamentos que permita el conocimiento previo de normativas para la adquisición de los medicamentos biosimilares.

5.1.6 Conocimiento sobre problemas relacionados al medicamento reportados por el paciente hacia el hospital en cuanto al uso de algún medicamento del tipo biosimilar.

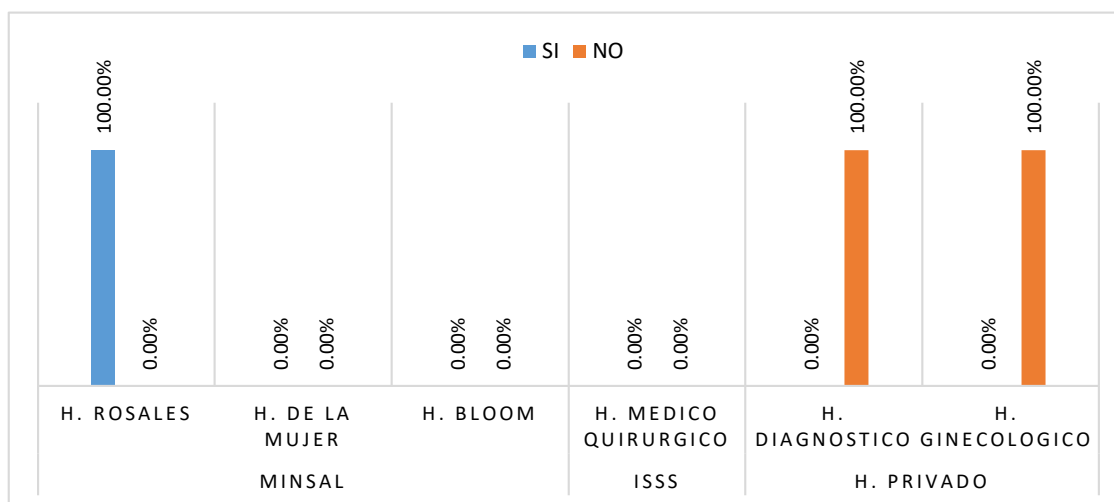


Figura N° 10. Conocimiento sobre problemas relacionados al uso de medicamentos biosimilares reportados.

Se conoció que, en el Hospital Nacional Rosales, el medicamento biosimilar Reditux™ 10mg/mL, tuvo que ser suspendido por orden del jefe de la Unidad de Oncología. En Latinoamérica, el medicamento Reditux™ 10mg/mL ya presentaba una alerta de farmacovigilancia hecha por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos de Colombia (INVIMA).

Sin embargo, los jefes de farmacia de los hospitales privados, aunque no reporten problemas o inconvenientes, no significa que no puedan existir dada la complejidad de estos medicamentos y la particularidad de respuesta de cada paciente ante el tratamiento; si no que aún no existe un método conocido y adecuado para reportar problemas o inconvenientes.

5.1.7 Enfermedades en las que se considera el uso posible de medicamentos biosimilares.

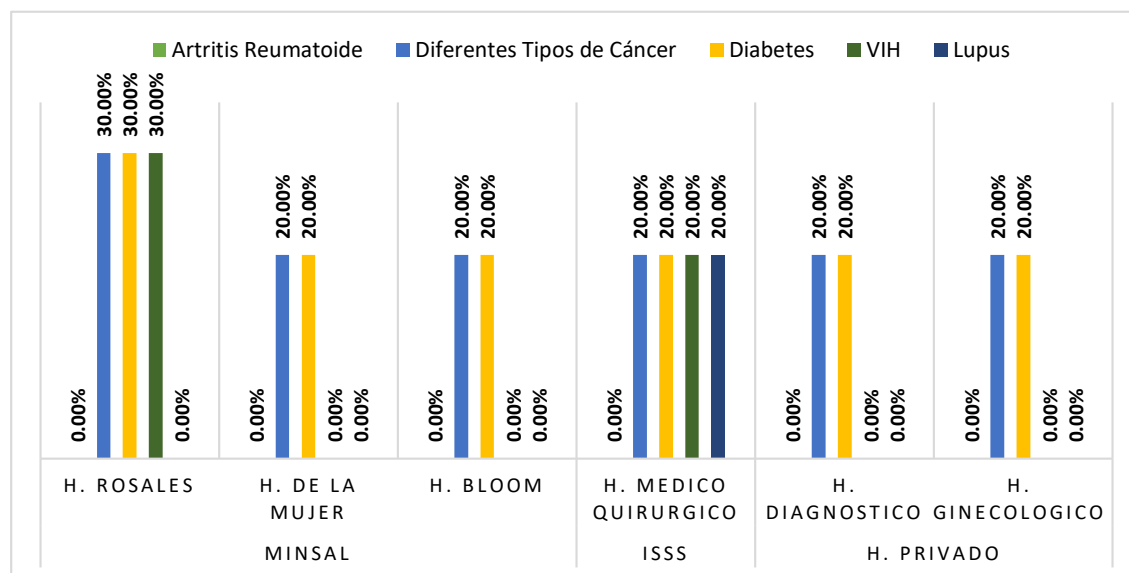


Figura N° 11. Gráfico de enfermedades en las que se considera el uso de medicamentos biosimilares.

Dentro de las patologías que consideran posible el uso de medicamentos biosimilares, los jefes de farmacia de los hospitales públicos de Nivel III, el Hospital Médico Quirúrgico y Oncología del Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS) y los hospitales privados Hospital de Diagnóstico y Hospital Centro Ginecológico del Área Metropolitana de San Salvador, comentaron que pueden ser utilizados en enfermedades crónicas avanzadas, como por ejemplo diferentes tipos de cáncer, diabetes, VIH, artritis reumatoide y lupus, en donde el uso de medicamentos de síntesis química o medicamentos genéricos no es eficiente.

5.1.8 Necesidad actual de traer medicamentos biosimilares a los hospitales de El Salvador.

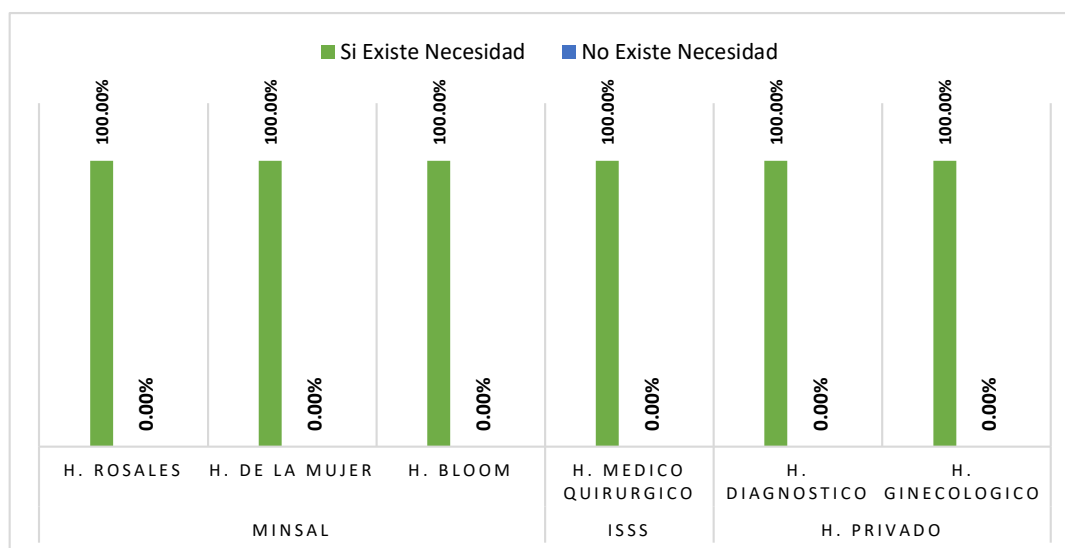


Figura N° 12. Gráfico sobre la necesidad actual de traer medicamentos biosimilares a los hospitales de El Salvador.

Según los resultados de la gráfica, se puede observar que los entrevistados coinciden en que hay necesidad en adquirir medicamentos biosimilares, lo cual sería completamente beneficioso para el Sistema de Salud Salvadoreño en el sentido de brindar medicamentos más específicos para las enfermedades crónicas. Si se optara por la compra de medicamentos biosimilares, reflejarían un 20% de ahorro con respecto al de referencia.

Es necesario que existan lineamientos para la regulación de los medicamentos biosimilares en El Salvador, ya que el contexto normativo en el país es sumamente débil y la literatura internacional deja claro que debe haber una evaluación físico-química, microbiológica, biotecnológica y clínica, basada en seguridad y eficacia para los medicamentos biosimilares, para poder ser incorporados en los hospitales, deberá ser verificada entonces la eficacia en los

medicamentos biosimilares a través de los siguientes parámetros: las indicaciones, contraindicaciones, interacciones, precauciones y advertencias, farmacodinamia, dosificación, relación beneficio-riesgo; dentro de la seguridad se evaluarán: efectos adversos, inmunogenicidad, condiciones de comercialización, restricciones especiales. Se deben crear y reforzar los métodos farmacovigilancia que permitan darle un seguimiento adecuado a los mecanismos que garantizan la trazabilidad, que permitan detectar a tiempo señales de seguridad que puedan evitar daños irreparables en la salud de los pacientes.

Comparación de las reglamentaciones propuestas por las Agencias Reguladoras de Medicamentos de nivel IV certificadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) a cerca de los medicamentos biosimilares, con los requisitos de registro actuales que establece la Dirección Nacional de Medicamentos.

5.2 Matriz de análisis comparativo entre los requisitos establecidos en los documentos oficiales de las Autoridades Reguladoras.

Para la elaboración de la matriz de análisis comparativo se seleccionaron los requisitos de regulación para el registro de biosimilares más frecuentes usados por las autoridades reguladoras como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la U.S. Food And Drugs Administration (FDA) y el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos Alimentos (INVIMA), con ello se comparó la normativa que existe en El Salvador para medicamentos biológicos y biotecnológicos propuesta por la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM), ya que hasta la fecha no existe una normativa para el registro de los medicamentos biosimilares.

Los requisitos de registro para medicamentos biosimilares que se proponen a la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) que están incluidos dentro de la matriz comparativa son los siguientes: (1),(3),(4),(5),(6).

- Descripción completa del método de fabricación:
Con este requisito se puede revisar el conjunto de operaciones necesarias para la fabricación del medicamento biosimilar, materias primas, equipos y reactivos utilizados para la fabricación de un lote de productos de este tipo.
- Buenas Prácticas de Manufactura (BPM):
A través de este requisito se puede asegurar que el medicamento biosimilar ha sido manufacturado y controlado consecuentemente de acuerdo a estándares de calidad. Este sistema de Buenas Prácticas de Manufactura es diseñado para minimizar los riesgos involucrados en cualquier proceso de producción.
- Caracterización total del proceso y producto:
Esto servirá para determinar los atributos y puntos críticos en el proceso de producción del medicamento biosimilar.
- Estudio comparativo con el Medicamento Biológico de Referencia:
El requisito servirá para demostrar que existe una comparación integral entre el producto biosimilar y el medicamento de referencia en términos de calidad, seguridad y eficacia de las características fisicoquímicas y de la actividad biológica
- Estudios abreviados en base a la complejidad de cada producto In vitro e In vivo:

Servirán para verificar que la empresa fabricante del medicamento biosimilar garantice que a pesar de la reducción de los estudios clínicos in vitro e in vivo se mantengan resultados confiables (cuando se desee extrapolar otras indicaciones del medicamento).

– Estudios Clínicos Fase I, II, III y IV:

A través de este requisito se demostrará la seguridad y eficacia del medicamento biosimilar, ya que a este se le exigen nuevos ensayos que cubran estos aspectos en cada una de las fases de la investigación.

Actualmente, la autoridad reguladora del país no puede comprobar por sí misma algunos requisitos como los estudios de Fase IV porque las empresas fabricantes nacionales no cuentan con las herramientas para realizar este estudio.

Otro requisito que la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) no cumple en su totalidad es la farmacovigilancia, porque no cuenta con un protocolo de seguimiento de un sistema integrado de farmacovigilancia.

– Estudio de Inmunogenicidad:

Por medio de este requisito se verificará que la empresa farmacéutica demuestre que el medicamento biosimilar no tiene el potencial o capacidad de una sustancia o antígeno de provocar una reacción/respuesta inmune al ser usado en los pacientes.

– Problemas Relacionados con Medicamentos (PMR) y Sistema de integrado de Farmacovigilancia (IPS):

A pesar de que no se puede dar cumplimiento al Sistema Integrado de Farmacovigilancia, no se excluirá este requisito en la propuesta de lineamientos que presentará en esta investigación, ya que es uno de los

pilares para la regulación del registro de medicamentos biosimilares, en el que se le da seguimiento al medicamento cuando ya es usado con el paciente que lo necesita.

A continuación, se reflejan los resultados del análisis comparativo que se realizó a las agencias reguladoras de medicamentos antes mencionadas, ver cuadro N° 2:

Cuadro N° 2. Matriz de análisis comparativo entre los requisitos establecidos en los documentos oficiales del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos Alimentos (INVIMA), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la U.S. Food And Drugs Administration (FDA), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Dirección Nacional de Medicamentos (DNNM) ⁽¹⁾, ⁽⁵⁾, ⁽⁶⁾, ⁽⁷⁾, ⁽⁹⁾, ⁽¹³⁾, ⁽²¹⁾, ⁽²⁵⁾, ⁽²⁶⁾, ⁽²⁸⁾

Con una “X” se marca el requisito que si se cumple.

REQUISITOS DE REGULACIÓN	AUTORIDAD REGULATORIA				
	ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)	AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS (EMA)	U.S. FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION (FDA)	INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS (INVIMA)	DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS (DNNM)
Descripción completa método fabricación	X	X	X	X	X
Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)	X	X	X	X	-
Caracterización total del proceso y producto	X	X	X	X	-
Estudio comparativo con el Medicamento Biológico de Referencia	X	X	X	X	-
Estudios abreviados en base a la complejidad de cada producto In vitro e In vivo	X	X	X	X	-
Estudios abreviados en base a la complejidad de cada producto In vivo	X	X	X	X	-
Estudios Clínicos Fase I	X	X	X	X	X
Estudios Clínicos Fase II	X	X	X	X	X
Estudios Clínicos Fase III	X	X	X	X	X
Estudio de Inmunogenicidad	X	X	X	X	X
Problemas Relacionados con Medicamentos (PMR)	X	X	X	X	-
Sistema de integrado de Farmacovigilancia (IPS)	X	X	X	X	-

La matriz de comparación que corresponde al Cuadro N° 2, está compuesta por 12 requisitos obligatorios para el registro y regulación de medicamentos biosimilares; las agencias reguladoras de medicamentos como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la U.S. Food And Drugs Administration (FDA) y el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos Alimentos (INVIMA) cumplen cada uno de los 12 requisitos, que corresponden al 100% para aprobar el registro de un medicamento biosimilar, mientras que la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) cumple con 5 requisitos para el registro de biosimilares, es decir con un 41.67% de lo solicitado.

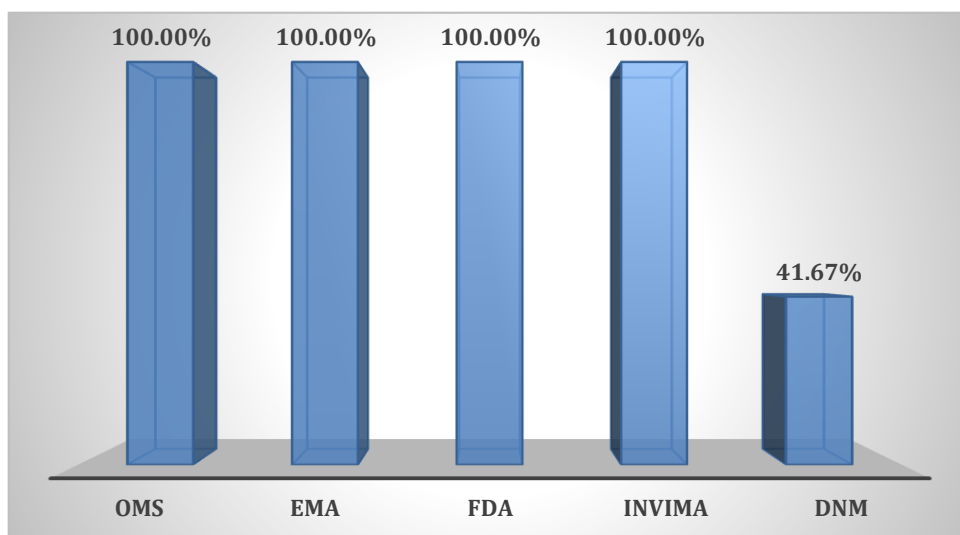


Figura N° 13. Gráfico de porcentaje del cumplimiento de requisitos para el registro de medicamentos biosimilares por parte de las autoridades regulatorias tomadas como referencia para esta investigación.

Con éste análisis comparativo se puede observar los requisitos para el registro de biosimilares en El Salvador que deben ser incluidos en la propuesta de lineamientos.

En El Salvador, para poder llevar a cabo un seguimiento y control de la calidad, que asegure la efectividad y seguridad de los medicamentos biosimilares es necesario que la entidad reguladora cuente con tecnologías de análisis que permitan realizar un adecuado control de calidad y una comparación con el medicamento de referencia, lo que actualmente según la matriz, no se está haciendo, ya que es evidente que los requisitos que detallan las diferentes normativas para regulación del registro de biosimilares van orientadas a evaluar seguridad farmacológica, dentro de ella lo referente a seguridad y eficacia, que permite asegurar que el medicamento biosimilar cumple con las características de calidad, seguridad y eficacia.

Componentes del diseño para la propuesta de lineamientos para registro de biosimilares.

El contenido de la propuesta de lineamientos, toman en cuenta los apartados propuestos en la Guía Técnica para Elaborar o Actualizar Lineamientos de la Procuraduría Federal del Consumidor del Gobierno Federal de México, la cual es adaptable a la región latinoamericana.

En la Tabla N° 12, se describe cada uno de los apartados que conforman la propuesta de lineamientos para la regulación de medicamentos biosimilares en El Salvador⁽²⁰⁾.

Tabla N° 12 CONTENIDO DE LOS LINEAMIENTOS PARA LA PROPUESTA DE REGLAMENTACIÓN DE BIOSIMILARES.

APARTADO	COMPONENTES	CARÁCTER
Portada principal y cuerpo.	Logotipo de la institución. Nombre de la institución. Tipo y nombre del documento normativo (parte central).	Obligatorio

APARTADO	COMPONENTES	CARÁCTER
	<p>Fecha de vigencia (parte inferior derecha).</p> <p>Codificación, versión, vigencia y número de página (parte del encabezado).</p>	
Aprobación del documento y control de revisiones.	<p>Aprobación del documento.</p> <p>Revisión del documento por un comité especializado en el tema.</p> <p>Visto bueno y autorización del jefe/a.</p> <p>Control de revisiones, fechas de revisión.</p>	Obligatorio
Contenido.	<p>Introducción</p> <p>Glosario</p> <p>Objetivo</p> <p>Alcance</p> <p>Marco Jurídico</p> <p>Disposiciones Generales</p> <p>Lineamientos</p>	Obligatorio
Introducción.	<p>Razones por las cuales se dio la elaboración de los lineamientos, para quién está dirigido el documento y la forma en que deberá utilizarse.</p>	Obligatorio
Glosario.	<p>Definiciones que serán utilizadas en el documento normativo.</p>	Obligatorio
Objetivo.	<p>Redactar lo que se pretende alcanzar y qué se hará con la propuesta de lineamientos.</p>	Obligatorio
Alcance.	<p>Definir el territorio en el cual será útil y aplicable la propuesta de lineamientos</p>	Obligatorio

Tabla N° 12 Continuación.

APARTADO	COMPONENTES	CARÁCTER
Marco Jurídico.	Ordenamientos jurídicos que guían y regulan las actividades específicas a normar a través de los lineamientos.	Obligatorio
Disposiciones Generales.	Conjunto de etapas, requisitos, acciones, seguimiento o responsabilidades, necesarios para llevar a cabo la elaboración de la propuesta de lineamientos.	Obligatorio
Lineamientos.	Redacción de los requisitos que formarán parte de la propuesta de lineamientos, tomando en cuenta adaptar estos requerimientos con la situación actual sobre regulación de medicamentos en El Salvador.	Obligatorio
Anexos.	Cualquier documento que sea necesario para el desarrollo de los lineamientos.	Opcional

Elaboración de la propuesta de lineamientos que contribuyan a una reglamentación de registro de medicamentos biosimilares en El Salvador.

El contenido de la propuesta de lineamientos se elaboró a partir de los resultados del análisis comparativo de los requisitos de regulación establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos Alimentos (INVIMA), al ser estos quienes tienen requisitos que fueron más favorecedores a la situación actual de El Salvador.

También, tomando en cuenta el análisis de resultados de las entrevistas dirigidas a los jefes de farmacia de los hospitales públicos nivel III del Área Metropolitana de San Salvador: Hospital Nacional Rosales, Hospital Nacional de la Mujer “Dra. María Isabel Rodríguez”, Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, Hospital Médico Quirúrgico y Oncología del Instituto del Seguro Social; Hospital de Diagnóstico y Hospital Centro Ginecológico del sector privado, se analizó que los medicamentos biosimilares utilizados en los hospitales que se determinó su existencia tuvieron una desventaja de no contar con la calidad y seguridad respectiva, porque no hay una regulación exclusiva para biosimilares que exija requisitos específicos para su registro y utilizan mecanismos internos de compra para estos, por lo tanto, esta propuesta de lineamientos se espera a que contribuya a fortalecer la estructura con la que ya cuenta el registro de medicamentos en El Salvador a través de la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM), y aportar herramientas capaces de regular la entrada y uso de biosimilares en el país.


A continuación, la propuesta de lineamientos para una reglamentación de registro de biosimilares en El Salvador:

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**



**LINEAMIENTOS PARA UNA REGLAMENTACIÓN DE REGISTRO DE
MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN EL SALVADOR.**

CIUDAD UNIVERSITARIA, MARZO DE 2018

	LINEAMIENTOS PARA UNA REGLAMENTACIÓN DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN EL SALVADOR.		
CODIFICACIÓN: LB-001-2017	VERSIÓN: 01	VIGENCIA: Marzo de 2018	PÁGINA: 2 de 19
APROBACIÓN DEL DOCUMENTO			
			FIRMA
ELABORADO POR: KARLA GUADALUPE ARAUJO BELTRAN VINICIO ALEXANDER CARDOZA			
ASESORADO POR: MSC. NORMA ESTHELA MOLINA VELASQUEZ LIC. FRANCISCO REMBERTO MIXCO LÓPEZ			
REVISADO POR:			
CONTROL DE REVISIONES			
REVISIÓN	FECHA DE REVISIÓN	OBSERVACIÓN AL DOCUMENTO	



**LINEAMIENTOS PARA UNA REGLAMENTACIÓN
DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS
BIOSIMILARES EN EL SALVADOR.**



CODIFICACION:
LB-001-2017



VERSION:
01

VIGENCIA:
Marzo de 2018

PÁGINA:
3 de 19

CONTENIDO

	Página
I. Introducción	4
II. Glosario	5
III. Objetivo	7
IV. Alcance	7
V. Marco Jurídico	8
VI. Disposiciones Generales	11
VII. Lineamientos	12
Bibliografía	18



	LINEAMIENTOS PARA UNA REGLAMENTACIÓN DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN EL SALVADOR.		
CODIFICACIÓN: LB-001-2017	VERSIÓN: 01	VIGENCIA: Mazo de 2018	PÁGINA: 4 de 19

I. INTRODUCCION

El presente documento es una propuesta técnico-administrativa que tiene por objeto facilitar al usuario la inscripción de productos de biosimilares en El Salvador, de igual forma aportar requisitos que enriquezcan la Guía para el Registro de Medicamentos Biológicos y Biotecnológicos. Esta propuesta de lineamientos, consta de requisitos específicos contemplados en la regulación, que están basados en normativas de entidades reguladoras establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la U.S. Food and Drugs Administration (FDA) y el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos Alimentos (INVIMA), los cuales han sido adaptados a la realidad institucional de la Dirección Nacional de Medicamentos y de El Salvador.

Los siguientes lineamientos describen los requisitos de *Calidad, Estudios Pre Clínicos, Estudios Clínicos, y Farmacovigilancia*, que aseguren la calidad, seguridad, eficacia y similitud de los medicamentos biosimilares.

La Dirección Nacional de Medicamentos (DNM), será la instancia que proporciona la asesoría técnica sobre el registro de medicamentos biosimilares en el país, revisará los presentes lineamientos y si considera oportuno, retomará los aspectos necesarios que contribuyan a la regulación de tecnologías sanitarias actuales en el sistema de salud de El Salvador.

	LINEAMIENTOS PARA UNA REGLAMENTACIÓN DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN EL SALVADOR.		
CODIFICACIÓN: LB-001-2017	VERSIÓN: 01	VIGENCIA: Marzo de 2018	PÁGINA: 5 de 19

II. GLOSARIO⁽²⁾


Biosimilitud: Es la propiedad del medicamento para mostrar similitud y falta de diferencias significativas en términos de calidad, eficacia y seguridad respecto al medicamento biológico de referencia con el que se realiza la comparación.



Calidad: Es un criterio de aprobación necesario para los medicamentos y que sin ser aprobado no puede ser comercializado.



Inmunogenicidad: Capacidad de una sustancia específica de inducir la producción de anticuerpos en el organismo humano. La respuesta biológica a dicha sustancia se denomina respuesta o reacción inmunitaria.

Intercambiabilidad: consiste en cambiar un medicamento por otro equivalente que se espera que obtenga el mismo efecto clínico en un determinado cuadro clínico y en cualquier paciente con el consentimiento del médico que la prescribe, sin el riesgo de que un resultado adverso ocurra a consecuencia del intercambio.

Farmacovigilancia: La ciencia y las actividades relativas a la detección, la evaluación, la comprensión y la prevención de cualquier reacción adversa a los medicamentos colocados en el mercado.

	LINEAMIENTOS PARA UNA REGLAMENTACIÓN DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN EL SALVADOR.		
CODIFICACIÓN: LB-001-2017	VERSIÓN: 01	VIGENCIA: Marzo de 2018	PÁGINA: 6 de 19
<p>Medicamento Biosimilar: Medicamento aprobado por las autoridades regulatorias como similar en términos de calidad, eficacia y seguridad con respecto a un medicamento biológico de referencia con el cual se lo ha comparado.</p> <p>Reacción Adversa al Medicamento: Son las reacciones adversas al medicamento que no son previstas y que no surgen intencionalmente por el uso del medicamento.</p> <p>Usuario: Profesional Químico Farmacéutico, Representante Legal o Apoderado debidamente autorizado e inscrito ante esta Dirección, como responsable de la documentación técnica del producto farmacéutico debidamente autorizado.</p>			

	LINEAMIENTOS PARA UNA REGLAMENTACIÓN DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN EL SALVADOR.		
CODIFICACIÓN: LB-001-2017	VERSIÓN: 01	VIGENCIA: Marzo de 2018	PÁGINA: 7 de 19
<p>III. OBJETIVO</p> <p>Proponer los requisitos que faciliten el registro de medicamentos biosimilares a los Usuarios, adecuando los criterios establecidos por las Autoridades Reguladoras de medicamentos internacionales.</p> <p>IV. ALCANCE</p> <p>Son sujetos de los presentes Lineamientos:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. La Dirección Nacional de Medicamentos (DNM). b. Usuario debidamente autorizado a tramitar el registro sanitario de biosimilares ante la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM). 			

	LINEAMIENTOS PARA UNA REGLAMENTACIÓN DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN EL SALVADOR.		
CODIFICACIÓN: LB-001-2017	VERSIÓN: 01	VIGENCIA: Marzo de 2018	PÁGINA: 8 de 19

V. MARCO JURIDICO^{(4),(5)}

Leyes

- **Ley de Medicamentos de El Salvador.**

Decreto N° 1008, creado el 20 de junio de 2012.

Art. 14:

Quedan sujeto a las regulaciones de la presente Ley todos los medicamentos, cosméticos y sustancias que ofrezcan una acción terapéutica fabricadas en el país o importados del extranjero.



Art. 15:

Para los efectos de la presente Ley, los medicamentos se clasifican según su origen, desarrollo y prescripción requerida, establecidos en el Art. 15 de la Ley de Medicamentos.

Art. 29:

Todo medicamento que se comercialice en el país debe tener una autorización previa por la Dirección Nacional de Medicamentos.

Todos los productos, deben tener un registro autorizado y vigente para su comercialización. Deben ser renovados cada cinco años y cualquier modificación al registro original se considera un Trámite Post Registro.

	LINEAMIENTOS PARA UNA REGLAMENTACIÓN DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN EL SALVADOR.		
CODIFICACIÓN: LB-001-2017	VERSIÓN: 01	VIGENCIA: Marzo de 2018	PÁGINA: 9 de 19

- **Reglamento General de la Ley de Medicamentos.**

Art. 19: El Registro Sanitario de Productos farmacéuticos estará bajo la responsabilidad de la Dirección Ejecutiva, con el respaldo técnico de la Unidad de Registro y Visado de la Dirección.



Art. 20:

La Dirección, a través de la Unidad de Registro y Visado, otorgará el registro sanitario respectivo, siempre y cuando cumplan con todos los requisitos y se presente toda la documentación establecida en el Art. 20 del Reglamento General de la Ley de Medicamentos.

Art. 22:

Una vez verificados los requisitos establecidos en el presente Capítulo, la Unidad de Registro y Visado procederá a la codificación del registro sanitario de los Productos Farmacéuticos.

	LINEAMIENTOS PARA UNA REGLAMENTACIÓN DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN EL SALVADOR.		
CODIFICACIÓN: LB-001-2017	VERSIÓN: 01	VIGENCIA: Marzo de 2018	PÁGINA: 10 de 19
<p>- Reglamento Especial para el Reconocimiento de Registros Sanitarios Extranjeros en El Salvador.</p> <p>Decreto Ejecutivo N° 34, creado el 26 de febrero de 2013.</p> <p>Art. 1:</p> <p>La Dirección Nacional de Medicamentos, podrá reconocer de manera oficial los Registros Sanitarios otorgados por autoridades sanitarias de países cuyas Agencias Reguladoras de Medicamentos han sido certificadas de nivel IV por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), que son: Argentina-ANMAT, Brasil- ANVISA, Cuba-CECMED, Colombia-INVIMA y México: COFREPRIS, así como aquellos Registros Sanitarios otorgados por autoridades sanitarias de los Estados Unidos de Norteamérica, Canadá, Australia, Japón y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).</p> <p>El reconocimiento será aplicable a todos los medicamentos que hayan sido registrados por los países citados en el inciso anterior. Sin embargo, para los medicamentos Biotecnológicos o biosimilares y productos biológicos, se otorgará el registro respectivo, siempre y cuando hayan sido registrados por estos mismos países y que dichos países dispongan de reglamentación específica para estos.</p>			

	LINEAMIENTOS PARA UNA REGLAMENTACIÓN DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN EL SALVADOR.		
CODIFICACIÓN: LB-001-2017	VERSIÓN: 01	VIGENCIA: Marzo de 2018	PÁGINA: 11 de 19



VI. DISPOSICIONES GENERALES

De la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM)

1. La Dirección Nacional de Medicamentos (DNM), es la entidad rectora, publica-autónoma, competente a nivel nacional y referente regional, que asegura la calidad productos para la salud, a fin de garantizar su acceso, seguridad y eficacia, fomentando el uso racional de medicamentos.

De la Unidad de Registro y Visado.

2. La Unidad de Registro y Visado de la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM), es la unidad técnica encargada de asegurar la accesibilidad y registro de los medicamentos para la población.

	LINEAMIENTOS PARA UNA REGLAMENTACIÓN DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN EL SALVADOR.		
CODIFICACIÓN: LB-001-2017	VERSIÓN: 01	VIGENCIA: Marzo de 2018	PÁGINA: 12 de 19



VII. LINEAMIENTOS^{(1),(3),(4),(5),(6)}



Para el registro, aprobación y aseguramiento de la calidad, seguridad, eficacia y similitud de un medicamento biosimilar en El Salvador, se solicitan los siguientes documentos a las empresas farmacéuticas que deseen registrar su producto, los cuales se han dividido en los cuatro pilares que la Organización Mundial para la Salud (OMS) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) establecen, de esta manera fortalecer los avances que tiene la Dirección Nacional de Medicamentos en el tema de biosimilares:



REQUISITOS GENERALES



Formulario firmado por el solicitante titular del registro sanitario de Productos Farmacéutico. En caso que se actúe por medio de apoderado, se deberá presentar en original o copia certificada, el poder que acredite su personería.


Poder o Nombramiento a favor del químico farmacéutico responsable del Producto Farmacéutico, en original o copia certificada, el cual deberá cumplir con las formalidades establecidas en la legislación y normativa correspondiente

	LINEAMIENTOS PARA UNA REGLAMENTACIÓN DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN EL SALVADOR.		
CODIFICACIÓN: LB-001-2017	VERSIÓN: 01	VIGENCIA: Marzo de 2018	PÁGINA: 13 de 19
Requisitos de Calidad			
<p>a. Certificado de Producto Farmacéutico, según lo establecido por la OMS. En caso que no se disponga de este certificado, se debe presentar:</p> <p>Certificado de Venta Libre emitido por el país o región de origen. En el caso de un origen compartido, se admitirá el Certificado de Venta Libre del país de procedencia, siempre y cuando el producto esté comercializado legalmente en dicho país.</p> <p>Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de cada uno de los establecimientos que intervienen en la fabricación y acondicionamiento del producto, para la forma farmacéutica y tipo de producto específico a registrar, extendido por la Autoridad Reguladora del país o países en donde se lleva a cabo el proceso de fabricación.</p> <p>b. Fórmula(s) cuali-cuantitativa(s) completas, firmadas en original por el titular o el fabricante:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descripción completa método fabricación: <p>Caracterización total del proceso, de los controles durante el proceso, del control del sustrato celular, del control de las etapas críticas y de los productos intermedios y de la validación de los procesos.</p>			

	LINEAMIENTOS PARA UNA REGLAMENTACIÓN DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN EL SALVADOR.		
CODIFICACIÓN: LB-001-2017	VERSIÓN: 01	VIGENCIA: Marzo de 2018	PÁGINA: 14 de 19
Requisitos de Calidad			
<ul style="list-style-type: none"> - Caracterización y descripción del principio activo y del producto farmacéutico: Proporcionar detalles sobre estructura primaria y de orden superior, modificaciones postraduccionales (incluyendo, pero no limitadas a glicofomas), actividad biológica (variantes), y propiedades inmunoquímicas, cuando sea relevante, propiedades fisicoquímicas (incluidas propiedades inmunoquímicas), composición del producto farmacéutico. - Actividad biológica del principio activo. <p>c. Certificado de análisis externo para materias primas y producto terminado.</p> <p>d. Proyecto de etiquetado del empaque primario y secundario.</p>			

	LINEAMIENTOS PARA UNA REGLAMENTACIÓN DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN EL SALVADOR.		
CODIFICACIÓN: LB-001-2017	VERSIÓN: 01	VIGENCIA: Marzo de 2018	PÁGINA: 15 de 19
Requisitos de Calidad			
<p>e. Especificaciones de Producto Terminado:</p> <p>f. Impurezas: Prueba de endotoxinas bacterianas, prueba de pirógenos, proteínas de células anfitrionas, otras impurezas proteicas (medios), ADN, proteínas mutantes, anticuerpos monoclonales (valoraciones inmunológicas), sustituciones de aminoácidos (análisis de aminoácidos, mapeo de péptidos).</p> <p>g. Descripción del tipo de materias primas empleadas.</p> <p>h. Validación del proceso de fabricación.</p> <p>i. Estudios de propiedades inmunoquímicas y de unión al receptor: el fabricante puede aplicar varios métodos tales como resonancia de plasmón superficial, microcalorimetría o análisis clásico de Scatchard pueden proporcionar información sobre la cinética y la termodinámica de la unión.</p> <p>j. Estudios de Estabilidad para zona climática IV.</p>			

	LINEAMIENTOS PARA UNA REGLAMENTACIÓN DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN EL SALVADOR.		
CODIFICACIÓN: LB-001-2017	VERSIÓN: 01	VIGENCIA: Marzo de 2018	PÁGINA: 16 de 19
Requisitos Pre-Clínicos			
<p>a. Estudios In vitro:</p> <ul style="list-style-type: none"> Estudio de unión a receptor Ensayo de proliferación celular <p>b. Estudios In vivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Estudios biológicos/farmacodinámicos relevantes para la aplicación clínica. <p>c. Estudios comparativos con el medicamento Biológico de Referencia: para detectar diferencias significativas entre el producto biosimilar y el producto de referencia.</p> <p>d. Toxicidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> Por lo menos un estudio de toxicidad de dosis repetidas en una especie relevante, incluyendo estudio toxicocinético, medición de anticuerpos. 			

	LINEAMIENTOS PARA UNA REGLAMENTACIÓN DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN EL SALVADOR.		
CODIFICACIÓN: LB-001-2017	VERSIÓN: 01	VIGENCIA: Marzo de 2018	PÁGINA: 17 de 19
Requisitos Clínicos			
<ul style="list-style-type: none"> a. Estudios Farmacocinéticos. b. Estudios Farmacodinámicos. c. Ensayos de Eficacia Clínica y Seguridad. d. Estudios de Inmunogenicidad. e. Estudio de Intercambiabilidad. <p>La extrapolación a otras indicaciones del fármaco de referencia puede ser posible si la eficacia y la seguridad son similares se establecen en un modelo de prueba sensible y científicamente justificadas.</p>			
Farmacovigilancia			
<ul style="list-style-type: none"> a. Estudios de Farmacovigilancia post comercialización a los productos nuevos introducidos en el mercado nacional, siguiendo los lineamientos establecidos por el MINSAL. b. Reportes de sospechas de Reacciones Adversas a medicamentos conforme al mecanismo establecido por el Centro Nacional de Farmacovigilancia. c. Informes Periódico de Seguridad y Planes de gestión de riesgos (presentar de manera semestral durante los primeros dos años y de manera anual, durante los siguientes tres años de comercialización del producto en El Salvador y posteriormente en cada renovación del registro o cuando el Centro Nacional de Farmacovigilancia lo estime conveniente). 			

	LINEAMIENTOS PARA UNA REGLAMENTACIÓN DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN EL SALVADOR.		
CODIFICACIÓN: LB-001-2017	VERSIÓN: 01	VIGENCIA: Marzo de 2018	PÁGINA: 18 de 19

BIBLIOGRAFÍA.

1. Agencia Europea de Medicamentos, EMA. Guideline on similar biological medicinal products. [Internet] 2014 [acceso 10 de diciembre de 2016]; Revisión 1. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf
2. Comisión Europea. (2013). Lo que debe saber sobre medicamentos biosimilares. [acceso el 3 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/8242/attachments/1/translations/es/renditions/native>
3. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. Acta 44 de la Comisión Revisora de la Sala Especializada De Medicamentos y Productos Biológicos. [Internet]. 2011. [acceso el 11 de diciembre de 2016]. Disponible en: https://www.invima.gov.co/images/pdf/salas-especializadas/Sala_Especializada_de_Medicamentos/acta2011/ACTA_No_44_DE_2011.pdf
4. República de El Salvador en América Central. (2012), (2014, Enero 28). “Reglamento General de La Ley de Medicamentos”. [Internet]. Disponible en: http://www.medicamentos.gob.sv/index.php?option=com_content&view=article&id=134&Itemid=195. Págs: 11, 32 – 37. San Salvador, El Salvador. Imprenta Nacional, Diario Oficial.

	LINEAMIENTOS PARA UNA REGLAMENTACIÓN DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN EL SALVADOR.		
CODIFICACIÓN: LB-001-2017	VERSIÓN: 01	VIGENCIA: Marzo de 2018	PÁGINA: 19 de 19

5. República de El Salvador en América Central. (2012), (2012, Marzo 2). “Ley de Medicamentos”. [Internet]. Disponible en: <https://www.asamblea.gob.sv/eparlamentoindice-legislativo/buscador-de-documentos-legislativos/ley-de-medicamentos>.

6. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA). Information for Industry (Biosimilars). [sede Web]. Estados Unidos de América; FDA: 2016. [actualizada el 10 de mayo de 2016; acceso el 23 de diciembre de 2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm241720.htm>

7. World Health Organization. Guidelines On Evaluation Of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). [Internet]. Geneva: Expert Committee On Biological Standardization; 2009. [acceso el 23 de diciembre de 2016]. Disponible en: http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf

3.5 Carta a DNM presentando propuesta de lineamientos para una reglamentación de registro de medicamentos biosimilares a la autoridad reguladora de medicamentos de El Salvador, para su posterior estudio.

Se presentó una carta dirigida a la Dra. Leonor de Acosta, quien es la titular de la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM), con el fin de buscar apertura para mostrar los resultados de esta investigación, de esta forma exponer el aporte de trabajo profesional de parte de los futuros profesionales Químico-Farmacéuticos en materia de regulación y registro de biosimilares en El Salvador (Ver Anexo N° 3).

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES

1. Se determinó la presencia de medicamentos biosimilares en un 100% de la muestra de las instituciones hospitalarias del sector privado: Hospital de Diagnóstico y Hospital Centro Ginecológico, adquiridos mediante procesos de compra directa entre el hospital y el proveedor.
2. Se determinó que solamente el 33.3% de las instituciones hospitalarias del sector público, el Hospital Nacional Rosales utilizó en el año 2015 medicamentos biosimilares.
3. La Dirección Nacional de Medicamentos cumple para el registro medicamentos biosimilares con un 41.67% contra un 100% de los requisitos establecidos que ya solicitan las entidades internacionales para su registro.
4. Los estudios de inmunogenicidad, intercambiabilidad, el plan integrado de Farmacovigilancia y el seguimiento a los problemas relacionados a los medicamentos son requisitos adecuados para asegurar el uso seguro, eficaz y de calidad de biosimilares.
5. Los requisitos propuestos en estos lineamientos se apegan a la situación actual del país y proponen fortalecen la guía actual para medicamentos de “Guía para el Registro de Medicamentos Biológicos y Biotecnológicos” para garantizar una adecuada regulación de medicamentos biosimilares.

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

7.0 RECOMENDACIONES

1. A las autoridades pertinentes de seleccionar la inclusión y exclusión de los medicamentos, considerar el uso de medicamentos biosimilares en los hospitales públicos nivel III para las enfermedades en las cuales se puede sustituir al medicamento de síntesis química por el medicamento biosimilar.
2. A los centros hospitalarios, fomentar la importancia de reportar eventos adversos sobre el uso de medicamentos biosimilares y realizar un trabajo en conjunto con el centro nacional de Farmacovigilancia para este fin.
3. A la Dirección Nacional de Medicamentos, llevar a cabo actualizaciones para esta o una nueva propuesta de lineamientos para la reglamentación de registro de medicamentos biosimilares en El Salvador (como mínimo cada tres años), a través de mesas de discusión conformadas por jefes de farmacias de hospitales públicos y privados, la Universidad de El Salvador, otras autoridades de salud, autoridades de regulación de medicamentos y el sector privado de empresas farmacéuticas del país, en donde se compartan experiencias regulatorias y planes para mejorar los avances en el registro de biosimilares.
4. Realizar estudios de fármaco economía a medicamentos biosimilares, que permitan valorar la relación costo-beneficio en la calidad de los medicamentos que el proveedor ofrece, que ayuden a los hospitales con precios más bajos y a los pacientes para que cuenten con mayor acceso a tratamientos modernos.

BIBLIOGRAFIA

1. Agencia Europea de Medicamentos, EMA. Guideline on similar biological medicinal products. [Internet] 2014 [acceso 10 de diciembre de 2016]; Revisión Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf
2. Calvo, B., Zúñiga, L. (2010). Medicamentos Biotecnológicos: Requisitos Exigidos para el Desarrollo y Aprobación de Biosimilares. Universidad del País Vasco. Vol. 21(6), 125-132. [acceso el 25 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/infotec/v21n6/art14.pdf>
3. Chow, S., (2014). Biosimilars: Design and analysis of follow-on biologics. Boca Raton, FL: Chapman & Hall. CRC Press.
4. Comisión Europea. (2013). Lo que debe saber sobre medicamentos biosimilares. [acceso el 3 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/8242/attachments/1/translations/es/renditions/native>
5. Dirección Nacional de Medicamentos. Decreto 34, Reglamento Especial para el Reconocimiento de Registros Sanitarios Extranjeros. [Internet]. 2013. [acceso el 23 de diciembre de 2016]. Disponible en: <http://medicamentos.gob.sv/Descargas/uía%20para%20el%20reconocimiento%20de%20registros%20extranjeros.pdf>.
6. Dirección Nacional de Medicamentos. Guía del Usuario para la Inscripción de Nuevo Registro Sanitario de Medicamento. [Internet]. 2016. Versión 2. [Internet]. 2013. [acceso el 11 de junio de 2017]. Disponible en: <http://www.medicamentos.gob.sv/index.php/es/servicios-m/descargables/category/3->

productosfarmaceuticos?download=258:uía-del-usuario-para-la-inscripcion-de-nuevo-registro.

7. European Medicines Agency. Preguntas y respuestas sobre medicamentos biosimilares (medicamentos biológicos similares). [Internet]. 2012. [acceso el 23 de diciembre de 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf
8. European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products. [Internet]. 2013. [Acceso el 3 de febrero de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500142978.pdf
9. Feijó Azevedo, V., Mysler, E., Aceituno Álvarez, A., Hughes, J., Flores-Murrieta F. y Ruiz de Castilla, E. Recomendaciones para la reglamentación de biosimilares y su implementación en Latinoamérica. [Internet]. Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal); 2014;3(3) [acceso el 13 de diciembre de 2016]. Disponible en: <http://gabi-journal.net/wpcontent/uploads/GJ3-09-Azevedo-Biosimilars-V14H29md-S.pdf>
10. García, R. Regulación de los Medicamentos Biológicos. [Internet]. 2015. [acceso el 20 de diciembre de 2015]. Disponible en: <https://www.iapo.org.uk/sites/default/files/files/1%20Ricardo%20Garcia%20IAPO%20Aug%202015.pdf>
11. Información Farmacoterapéutica de la Comarca. Medicamentos Biosimilares: Aclarando Conceptos. [Internet]. País Vasco: Osakidetza; Volumen 24, Nº 03; 2016. [acceso el 14 de diciembre de 2016]. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_Infac/es_cevime/adjun

tos/INFAC_Vol_24_n_3_biosimilares.pdf

12. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. Acta 44 de la Comisión Revisora de la Sala Especializada De Medicamentos y Productos Biológicos. [Internet]. 2011. [acceso el 11 de diciembre de 2016]. Disponible en: https://www.invima.gov.co/images/pdf/salas-especializadas/Sala_Especializada_de_Medicamentos/acta2011/ACTA_No_44_DE_2011.pdf
13. Instituto Roche. Biosimilares: aspectos científicos y marco regulatorio. [Internet]. 2011. [acceso el 10 de diciembre de 2016]. Disponible en: http://contenidos.institutoroche.es/pdf/2011/Biosimilares/biosimilares_texto_completo.pdf
14. Jódar Masanés, R., Perayre Badia, M. [Internet]. 2008. [acceso el 3 de febrero de 2017]. Cataluña: Generalitat de Catalunya Departament de Salut. Volumen 20, N° 8; 2008. [acceso el 3 de febrero de 2017]. Disponible en: http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/boletin_informacion_terapeutica/documents/arxiu/bit_v20_n08e.pdf
15. Medicines for Europe. Manual para Medicamentos Biosimilares. [Internet] 2016. [acceso el 14 de diciembre de 2016]. Disponible en: http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/EGA_BIOSIMILARS_handbook_es.pdf
16. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Decreto Número 1782 de 2014. [Internet]. Colombia. Título V – Guías. Artículo 21. Adaptación y

- adopción de guías. [actualizada el 18 de septiembre de 2014, acceso 20 de diciembre de 2016]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto%201782%20de%202014.pdf
17. Monteagudo N., Romero, J. y Tejada F. Medicamentos biosimilares. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha. [Internet] 2015; XVI (4):1-8. [acceso el 20 de diciembre de 2016]. Disponible en: http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/boletin_4_2015.pdf
 18. Procuraduría Federal del Consumidor. Guía Técnica para Elaborar o Actualizar Lineamientos. [Internet]. México: Coordinación General de Administración del Gobierno Federal de México. 2014. [acceso el 3 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/101230/GT-EAL-610.pdf>
 19. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF). Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS). [Internet]. Washington: Grupo de Trabajo de Productos Biotecnológicos de la Red PARF; 2011. [acceso el 25 de diciembre de 2016]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19941es/s19941es.pdf>
 20. Secretaría del Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica y República Dominicana (SE-COMISCA). Acta adjudicación de la Negociación Conjunta de precios y compra de medicamentos para Centroamérica y República Dominicana. Evento 2 – 2016. [Internet]. San Salvador. [acceso el 1 de julio de 2017]. Disponible en: <http://comisca.net/sites/default/files/ACTA%20ADJUDICACION%20EVENTO%2002-2016%20firmada%202.pdf>

21. Senate and House of Representatives of the United States of America. Patient Protection and Affordable Care Act. [Internet]. 2009. [acceso 20 de diciembre de 2016]. Title VII – Improving Access to Innovative Medical Therapies. Subtitle A – Biologics Price Competition and Innovation. Sections 7001 – 7003. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ucm216146.pdf>
22. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA). Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product Guidance for Industry. [Internet]. 2015. [acceso el 27 de diciembre de 2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/DrugsGuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>
23. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA). Information for Industry (Biosimilars). [sede Web]. Estados Unidos de América; FDA: 2016. [actualizada el 10 de mayo de 2016; acceso el 23 de diciembre de 2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm241720.htm>
24. World Health Organization. Guidelines On Evaluation Of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). [Internet]. Geneva: Expert Committee On Biological Standardization; 2009. [acceso el 23 de diciembre de 2016]. Disponible en: http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf

GLOSARIO⁽⁴⁾

Biosimilitud: Es la propiedad del medicamento para mostrar similitud y falta de diferencias significativas en términos de calidad, eficacia y seguridad respecto al medicamento biológico de referencia con el que se realiza la comparación.

Biofarmacéutico: Medicamento fabricado a partir de organismos vivos mediante el uso de la biotecnología y que sirve de referencia para el desarrollo del medicamentos biosimilar.

Calidad: Es un criterio de aprobación necesario para los medicamentos y que sin ser aprobado no puede ser comercializado.

Inmunogenicidad: Capacidad de una sustancia específica de inducir la producción de anticuerpos en el organismo humano. La respuesta biológica a dicha sustancia se denomina respuesta o reacción inmunitaria.

Intercambiabilidad: consiste en cambiar un medicamento por otro equivalente que se espera que obtenga el mismo efecto clínico en un determinado cuadro clínico y en cualquier paciente con el consentimiento del médico que la prescribe, sin el riesgo de que un resultado adverso ocurra a consecuencia del intercambio.

Farmacovigilancia: La ciencia y las actividades relativas a la detección, la evaluación, la comprensión y la prevención de cualquier reacción adversa a los medicamentos colocados en el mercado.

Medicamento: Es una sustancia o preparado que puede ser preparado por síntesis química, de origen vegetal o biológico que posee propiedades curativas, preventivas o con fines diagnósticos para el tratamiento de una enfermedad.

Medicamento Genérico: Es todo aquel medicamento que presenta la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica que un medicamento original y se reconoce por tener en el etiquetado las siglas EFG (Equivalente Farmacéutico Genérico).

Medicamento Biotecnológico: Medicamento elaborado de origen biológico y que para óptimas condiciones es fabricado haciendo uso de la biotecnología.

Medicamento Biosimilar: Medicamento aprobado por las autoridades regulatorias como similar en términos de calidad, eficacia y seguridad con respecto a un medicamento biológico de referencia con el cual se lo ha comparado.

Reacción Adversa al Medicamento: Son las reacciones adversas al medicamento que no son previstas y que no surgen intencionalmente por el uso del medicamento.

Sustitución: El proceso que permite al farmacéutico la sustitución de un producto prescrito por otro equivalente. Esto es considerado “sustitución automática” o “sustitución involuntaria”. Es un proceso que permite al farmacéutico la sustitución de un producto prescrito por otro equivalente. Si esto ocurre sin el permiso o el conocimiento del médico prescriptor.

Switching: es el término usado cuando el médico prescriptor determina (en consulta con el paciente) que el cambio del tratamiento es apropiado ya sea otro biológico o biosimilar.

ANEXOS

ANEXO N° 1
ENTREVISTA



**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA
TRABAJO DE GRADUACIÓN
DISEÑO DE UNA PROPUESTA DE LINEAMIENTOS
PARA UNA REGLAMENTACIÓN DE
MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN EL SALVADOR.**



Objetivo: Recopilar la información sobre el uso que se da y regulación de medicamentos biosimilares en los Hospitales Públicos de Nivel III, Hospital Médico Quirúrgico y Oncología del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, Hospital de Diagnóstico y Hospital Centro Ginecológico.

Persona entrevistada:

Edad:

Sexo: M F

Institución: _____

1. ¿En su inventario de medicamentos cuenta con medicamentos biosimilares?

Si No

Si su respuesta fue "Si", podría mencionar algunos:

2. ¿Cómo adquirió este tipo de medicamentos biosimilares?

A través de una compra Institucional.

El paciente lo trajo consigo

Fue una donación

Otra manera: _____

3. ¿Por qué hubo necesidad de adquirir un medicamento biosimilar?

Especifique por favor.

4. ¿Qué proceso siguió este Hospital para su adquisición?

5. ¿Conoce alguna normativa o reglamento para la adquisición de este tipo de producto?

Si No Explique: _____

6. ¿Ha presentado el paciente algún problema (inconveniente o reclamo), hacia el hospital en cuanto al uso de algún medicamento del tipo biosimilar?

7. ¿En qué enfermedades considera usted posible el uso de medicamentos biosimilares?

- Artritis Reumatoide
- Diferentes tipos de Cáncer
- Diabetes
- VIH

Otros: _____

8. ¿Existe actualmente la necesidad de traer medicamentos biosimilares a los hospitales de El Salvador?

ANEXO N° 2
RESULTADOS DE LAS ENTREVISTAS REALIZADAS A LOS JEFES
DE FARMACIA DE LOS HOSPITALES PUBLICOS Y PRIVADOS

Tabla N° 2. Hospitales que han utilizado medicamentos biosimilares.

SECTOR	HOSPITALES	SI HAN USADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
MINSAL	ROSALES	1	1	33.33%
	DE LA MUJER	0	0	0.00%
	BLOOM	0	0	0.00%
ISSS	MEDICO QUIRURGICO	0	0	0.00%
PRIVADO	DIAGNOSTICO	1	1	33.33%
	GINECOLOGICO	1	1	33.33%
TOTAL	-	-	3	100.00%

Tabla N° 3. Forma de adquisición de medicamentos biosimilares de los hospitales muestreados.

SECTOR	HOSPITALES	COMPRA INSTITUCIONAL	PACIENTE LO TRAE CONSIGO	DONACIÓN
MINSAL	ROSALES	33.33%	0.00%	0.00%
	DE LA MUJER	0.00%	0.00%	0.00%
	BLOOM	0.00%	0.00%	0.00%
ISSS	MEDICO QUIRURGICO	0.00%	0.00%	0.00%
PRIVADO	DIAGNOSTICO	33.33%	0.00%	0.00%
	GINECOLOGICO	33.33%	0.00%	0.00%
TOTAL	-	100.00%	0.00%	0.00%

Tabla N° 4. Razones para la Justificación de adquisición de medicamentos biosimilares.

SECTOR	HOSPITALES	UNICO TRATAMIENTO	AUMENTO SINTOMÁTICO	INDICACIÓN MÉDICA
MINSAL	ROSALES	0.00%	0.00%	100.00%
	DE LA MUJER	0.00%	0.00%	0.00%
	BLOOM	0.00%	0.00%	0.00%
ISSS	MEDICO QUIRURGICO	0.00%	0.00%	0.00%
PRIVADO	DIAGNOSTICO	100.00%	0.00%	100.00%
	GINECOLOGICO	100.00%	0.00%	100.00%

Tabla N° 5. Jefes de farmacia que conocen normativa para la adquisición.

SECTOR	HOSPITALES	SI CONOCE	NO CONOCE
MINSAL	ROSALES	0.00%	100.00%
	DE LA MUJER	0.00%	100.00%
	BLOOM	0.00%	100.00%
ISSS	MEDICO QUIRURGICO	0.00%	100.00%
PRIVADO	DIAGNOSTICO	0.00%	100.00%
	GINECOLOGICO	0.00%	100.00%

Tabla N° 6. Normativa institucional que ampara adquisición de biosimilares.

SECTOR	HOSPITALES	NO EXISTE NORMATIVA	PROCESOS INTERNOS DE COMPRA DEL HOSPITAL
MINSAL	ROSALES	0.00%	100.00%
	DE LA MUJER	0.00%	0.00%
	BLOOM	0.00%	0.00%
ISSS	MEDICO QUIRURGICO	0.00%	0.00%
PRIVADO	DIAGNOSTICO	0.00%	100.00%
	GINECOLOGICO	0.00%	100.00%

Tabla N° 7. Conocimiento sobre problemas relacionados al medicamento reportados por el paciente hacia el hospital en cuanto al uso de algún medicamento del tipo biosimilar.

SECTOR	HOSPITALES	SI	NO
MINSAL	ROSALES	100.00%	0.00%
	DE LA MUJER	0.00%	0.00%
	BLOOM	0.00%	0.00%
ISSS	MEDICO QUIRURGICO	0.00%	0.00%
PRIVADO	DIAGNOSTICO	0.00%	100.00%
	GINECOLOGICO	0.00%	100.00%

Tabla N° 8. Enfermedades en las que se considera el uso posible de medicamentos biosimilares.

SECTOR	HOSPITALES	ARTRITIS REUMATOIDE	DIFERENTES TIPOS DE CÁNCER	DIABETES	VIH	LUPUS
MINSAL	ROSALES	0.00%	30.00%	30.00%	30.00%	0.00%
	DE LA MUJER	0.00%	20.00%	20.00%	0.00%	0.00%
	BLOOM	0.00%	20.00%	20.00%	0.00%	0.00%
ISSS	MEDICO QUIRURGICO	0.00%	20.00%	20.00%	20.00%	20.00%
PRIVADO	DIAGNOSTICO	0.00%	20.00%	20.00%	0.00%	0.00%
	GINECOLOGICO	0.00%	20.00%	20.00%	0.00%	0.00%

Tabla N° 9. Necesidad actual de traer medicamentos biosimilares a los hospitales de El Salvador.

SECTOR	HOSPITALES	SI EXISTE NECESIDAD	NO EXISTE NECESIDAD
MINSAL	ROSALES	100.00%	0.00%
	DE LA MUJER	100.00%	0.00%
	BLOOM	100.00%	0.00%
ISSS	MEDICO QUIRURGICO	100.00%	0.00%
PRIVADO	DIAGNOSTICO	100.00%	0.00%
	GINECOLOGICO	100.00%	0.00%

Tabla N° 10. Total de requisitos que sí cumplen las autoridades reguladoras de medicamentos para el registro de medicamentos biosimilares.

AUTORIDAD REGULADORA	TOTAL DE REQUISITOS QUE SI CUMPLE	PORCENTAJE
Organización Mundial de la Salud (OMS)	12	100.00%
Agencia Europea de Medicamentos (EMA)	12	100.00%
Food and Drug Administration (FDA)	12	100.00%
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)	12	100.00%
Dirección Nacional de Medicamentos (DNM)	5	41.67%

ANEXO N° 3
CARTA DIRIGIDA A LA TITULAR DE LA DIRECCION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS (DNM)



Handwritten signature
 12 MAR 2018
 8:30 a.m.



San Salvador, 12 de marzo de 2018.

Dra. Leonor de Acosta
 Directora Nacional de Medicamentos
 Dirección Nacional de Medicamentos (DNM)
 Presente.

Reciba el más cordial saludo deseándole a usted y a todos sus colaboradores el mayor de los éxitos en todas sus actividades profesionales y personales.

Deseamos compartir de la manera más atenta, el trabajo de graduación titulado "*Diseño de una Propuesta de Reglamentación para el Registro de Medicamentos Biosimilares en El Salvador*", elaborado por Karla Guadalupe Araujo y Vinicio Alexander Cardoza, estudiantes egresados de la licenciatura de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

La investigación nace con la motivación del conocimiento de los nuevos avances en la tecnología farmacéutica, en especial con medicamentos del tipo Biosimilar, proporcionando de esta manera un aporte que pueda ser utilizado por la Dirección Nacional de Medicamentos de la manera más pertinente.

Nos despedimos de usted de la manera más cordial.

Atentamente,

F. *K. Araujo*
 Karla G. Araujo

F. *V. Cardoza*
 Vinicio A. Cardoza

