

En ejercicio de las atribuciones conferidas a la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, mediante Resolución N° 213 de fecha 03 de diciembre de 2019, publicada en la Gaceta Oficial N° 41.858 de fecha 14 de abril de 2020.

Dicta

La siguiente,

**NORMA PARA LA REGULACIÓN SANITARIA DE PRODUCTOS BIOTERAPÉUTICOS
SIMILARES EN LA REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA, APROBADA POR LA
JUNTA REVISORA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.**

SEPTIEMBRE DE 2026



+58 (212) 219 16 08 / +58 (212) 219 1622
juntarevisora@inhrr.gob.ve
@JuntarevisoraMPPS
@inhrr_venezuela
Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos
Caracas 1041, Distrito Capital - RB Venezuela

2022 - 2030

Contenido

Contenido	2
CAPÍTULO I.....	4
DE LAS DEFINICIONES	4
CAPÍTULO II.....	6
DISPOSICIONES GENERALES	6
CAPÍTULO III.....	7
DEL REGISTRO SANITARIO	7
CAPÍTULO IV	8
DEL PRODUCTO BIOTERAPÉUTICO DE REFERENCIA.....	8
CAPÍTULO V	9
DE LA FABRICACIÓN	9
CAPÍTULO VI	9
DE LOS REQUISITOS DE CALIDAD	9
CAPITULO VII	10
DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y PROPIEDADES INMUNOQUÍMICAS.....	10
CAPITULO VIII	10
PERFIL DE IMPUREZA.....	10
CAPITULO IX.....	11
DE LA EVALUACIÓN COMPARATIVA	11
CAPITULO X.....	11
DE LAS ESPECIFICACIONES.....	11
CAPITULO XI.....	12
DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD	12
CAPÍTULO XII.....	12
DE LOS REQUISITOS NO-CLÍNICOS.....	12
CAPÍTULO XIII.....	12
DE LOS REQUISITOS CLÍNICOS	12
CAPÍTULO XIV	13
DE LA INTEGRACIÓN DE LA SEGURIDAD CLÍNICA.....	13
CAPÍTULO XIV	13

Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, Artículo N° 33 de la Ley de Medicamentos

Ciudad Universitaria – Los Chaguaramos – Edificio Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” – Piso 3 - Caracas – República Bolivariana de Venezuela – C.P.1041

Teléfonos: (+58 212) 219.16.08 e-mail: juntarevisora@inhrr.gob.ve X:@JuntaRevisoraMPPS Página Web: www.inhrr.gob.ve sección Junta Revisora

R1

Septiembre 2026

Página 2 de 17

Esta norma estuvo en Consulta Pública desde el 01/06 al 07/10/2026 y fue aprobada por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, en su sesión N°, Acta N° de fecha

Mano

[Signature]

DE LA INMUNOGENICIDAD.....	13
CAPÍTULO XIV	14
DE LA VIGILANCIA	14
CAPÍTULO XV	14
DEL ETIQUETADO E INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN.....	14
CONTROL DE REVISIONES.....	15
CONTROL DE REVISIONES.....	17

Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, Artículo N° 33 de la Ley de Medicamentos

Ciudad Universitaria – Los Chaguaramos – Edificio Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” – Piso 3 - Caracas – República Bolivariana de Venezuela – C.P.1041

Teléfonos: (+58 212) 219.16.08 e-mail: juntarevisora@inhrr.gob.ve X:@JuntaRevisoraMPPS Página Web: www.inhrr.gob.ve sección Junta Revisora

R1

Septiembre 2026

Página 3 de 17

Esta norma estuvo en Consulta Pública desde el 01/06 al 07/10/2026 y fue aprobada por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos en su sesión N° Acta N° de fecha

CAPÍTULO I

DE LAS DEFINICIONES

Artículo 1. A fines de esta norma, se establecen las siguientes definiciones:

Anticuerpo Monoclonal: Población de moléculas de anticuerpos, que consecuentemente, poseen la misma especificidad, diseñados contra un antígeno en particular, mediante manipulación genética y/o técnicas de ingeniería genética.

Autoridad Reguladora Nacional (ARN): Conjunto de instituciones oficiales del sector salud que se encuentran encargadas de las actividades de regulación sanitaria de los Productos médicos y tecnologías sanitarias

Biosimilar: Aquel medicamento bioterapéutico que ha demostrado ser comparable en calidad, seguridad y eficacia al producto bioterapéutico de **referencia basándose** para ello en una caracterización exhaustiva mediante estudios de comparabilidad en igualdad de condiciones, constituidos por estudios de calidad y por estudios no clínicos y clínicos.

Comparación en igualdad de condiciones: Comparación directa de las propiedades del Producto Bioterapéutico Similar (PBS) y Producto Bioterapéutico de Referencia (PBR) en el mismo estudio.

Equivalente: Igual o prácticamente idéntico en cuanto al parámetro estudiado. Se considera que dos productos biológicos tienen una eficacia equivalente cuando presentan una eficacia similar (ni mayor ni menor) y las diferencias observadas no tiene relevancia clínica.

Estudio de comparabilidad: Comparación en igualdad de condiciones entre un producto bioterapéutico y un producto bioterapéutico innovador previamente autorizado, con el objetivo de establecer su similitud en cuanto a seguridad, calidad y eficacia. Los productos deben compararse en el mismo estudio y utilizando los mismos procedimientos.

Estudios No-Clínicos: Ensayos comparativos in vitro, bioquímicos, funcionales o in vivo en modelos biológicos, requeridos para evaluar las propiedades farmacológicas, funcionales y el perfil de toxicidad de un Producto Bioterapéutico Similar (PBS) frente al Producto Bioterapéutico de Referencia (PBR), con el objetivo de demostrar la ausencia de diferencias significativas y mitigar la incertidumbre residual antes de la evaluación clínica.

Estudios clínicos: Estudio realizado en humanos para demostrar la seguridad y eficacia de un medicamento.

Expediente de Registro Completo: Conjunto de datos científicos, técnicos y administrativos originales que proporcionan evidencia científica primaria e independiente sobre la seguridad, calidad y eficacia de un producto bioterapéutico innovador. Este expediente incluye información sobre estudios no-clínicos y clínicos, datos de farmacovigilancia, y otros estudios relevantes que respaldan la solicitud de autorización para el registro, fabricación y comercialización del producto.

Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, Artículo N° 33 de la Ley de Medicamentos

Ciudad Universitaria – Los Chaguaramos – Edificio Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” – Piso 3 - Caracas – República Bolivariana de Venezuela – C.P.1041
Teléfonos: (+58 212) 219.16.08 e-mail: juntarevisora@inhrr.gob.ve X:@JuntaRevisoraMPPS Página Web: www.inhrr.gob.ve sección Junta Revisora

R1

Febrero 2024

Página 4 de 17

Esta norma estuvo en Consulta Pública desde el 21/09 al 13/10/2023 y fue aprobada por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, en su sesión N°, Acta N° de fecha

[Handwritten signatures and initials]

Extrapolación de Indicaciones: Decisión científica y acto regulatorio mediante el cual el INHRR autoriza la extensión de una indicación clínica aprobada para el Producto Bioterapéutico de Referencia (PBR) hacia el Producto Bioterapéutico Similar (PBS), sustentada en una alta similitud analítica y funcional, y en un mismo mecanismo de acción molecular, garantizando perfiles equivalentes en términos de seguridad, calidad y eficacia sin necesidad de duplicar ensayos clínicos redundantes en cada indicación.

Farmacovigilancia: La ciencia y las actividades relacionadas con la detección, la evaluación, el conocimiento y la prevención de los efectos adversos u otros problemas relacionados con el medicamento.

Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM): Son heparinas obtenidas a partir de heparinas no fraccionadas, con peso molecular entre 4000 - 6000 dalton, y que se usan para prevenir y tratar coágulos sanguíneos.

Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA): El ingrediente farmacéutico activo y las moléculas asociadas que pueden formularse posteriormente, con los excipientes, para producir el medicamento. Puede estar compuesto por el producto deseado, las sustancias relacionadas con el producto, y las impurezas relacionadas con el producto y el proceso. También puede contener otros componentes, tales como soluciones amortiguadoras

Impureza: Cualquier componente presente en el ingrediente activo o en el medicamento, que no sea el producto deseado, una sustancia relacionada con el producto o el excipiente (incluidos los componentes amortiguadores). Puede estar relacionada con el proceso de producción o con el producto.

Inmunogenicidad: capacidad de una sustancia para desencadenar una respuesta o reacción inmunitaria (por ejemplo: desarrollo de anticuerpos específicos, respuesta de los linfocitos T, reacciones de tipo alérgica o anafiláctica).

Producto Biológico: Medicamento obtenido a partir de organismos vivos o de sus tejidos, fluidos o constituyentes celulares, cuyo control de calidad requiere métodos biológicos e inmunológicos. Esta categoría general abarca vacunas, hemoderivados, alérgenos, terapias avanzadas y productos bioterapéuticos.

Producto Biológico Recombinante: medicamento obtenido mediante la aplicación de la técnica del ADN recombinante.

Producto Bioterapéutico: Subcategoría de productos biológicos complejos, bien caracterizados y de alta complejidad estructural, obtenidos de fuentes naturales como células, fluidos y tejidos, principalmente mediante el uso de la biotecnología moderna (como la técnica del ADN recombinante), y que son utilizados para tratar enfermedades. Estos productos incluyen proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, citoquinas, hormonas y péptidos.

Producto bioterapéutico bien establecido: Es aquel que ha sido comercializado durante un período de 5 años, con seguridad, calidad y eficacia comprobada.

Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, Artículo N° 33 de la Ley de Medicamentos

Ciudad Universitaria – Los Chaguaramos – Edificio Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” – Piso 3 - Caracas – República Bolivariana de Venezuela – C.P.1041
Teléfonos: (+58 212) 219.16.08 e-mail: juntarevisora@inhrr.gob.ve X:@JuntaRevisoraMPPS Página Web: www.inhrr.gob.ve sección Junta Revisora

R1

Febrero 2024

Página 5 de 17

Esta norma estuvo en Consulta Pública desde el 21/09 al 13/10/2023 y fue aprobada por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, en su sesión N°, Acta N° de fecha

[Handwritten signatures and initials]

Producto Bioterapéutico de Referencia (PBR): El Producto Bioterapéutico de Referencia (PBR) es un producto biológico innovador que ha sido autorizado sobre la base de un expediente de registro completo, que se utiliza como referente en estudios de comparabilidad con el Producto Bioterapéutico Similar, bajo condiciones de igualdad con el fin de demostrar su similitud en términos de seguridad, calidad y eficacia. El término no se refiere a patrones de medición tales como los patrones internacionales, nacionales o farmacopéicos o a estándares de referencia.

Producto Bioterapéutico Similar (PBS): Es un producto biológico que demuestre ser similar en términos de seguridad, calidad y eficacia a un Producto Bioterapéutico de Referencia (PBR) autorizado previamente.

Producto Bioterapéutico Innovador: Medicamento bioterapéutico original que ha sido autorizado por la Autoridad Reguladora Nacional sobre la base de un expediente completo de registro; es decir, la indicación o las indicaciones de uso fueron autorizadas sobre la base de datos completos de seguridad, calidad y eficacia.

Producto Innovador: Es el medicamento original (la molécula nueva) que se aprobó por primera vez en el mundo con un expediente de registro clínico completo.

Producto Nuevo Categoría A1: Productos bioterapéuticos que contienen un Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) o combinación de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs), que no se encuentren aprobados en Venezuela, o que estando aprobados sean elaborados mediante el uso de nuevas tecnologías; así como también, aquel producto que contenga en su formulación excipientes (adyuvantes, estabilizantes, preservativos, entre otros), no aprobado(s) en Venezuela para Productos Biológicos.

Producto Nuevo Categoría A2: Producto bioterapéutico cuyo IFA o combinación de IFAs ya se encuentran registrados en el país, pero la solicitud corresponde a un laboratorio fabricante diferente al del producto aprobado.

Similitud (o Biosimilitud): Condición de alta semejanza estructural, fisicoquímica y funcional entre un Producto Bioterapéutico Similar (PBS) y su Producto Bioterapéutico de Referencia (PBR). Implica que, aunque puedan existir micro-heterogeneidades moleculares menores debido a los sistemas de expresión en células vivas, estas diferencias han sido elucidadas científicamente y no generan un impacto negativo o clínicamente significativo en los perfiles de seguridad, calidad y eficacia del medicamento.

CAPÍTULO II

DISPOSICIONES GENERALES

Artículo 2. El objetivo de esta norma es establecer los requisitos para la autorización de registro, fabricación y comercialización de los productos bioterapéuticos que sean presentados como similares a otros Productos Bioterapéuticos de Referencia (PBR) de seguridad, calidad y eficacia comprobada que hayan sido autorizados en la República Bolivariana de Venezuela mediante un expediente de registro sanitario completo.

Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, Artículo N° 33 de la Ley de Medicamentos

Ciudad Universitaria – Los Chaguaramos – Edificio Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” – Piso 3 - Caracas – República Bolivariana de Venezuela – C.P.1041
Teléfonos: (+58 212) 219.16.08 e-mail: juntarevisora@inhrr.gob.ve X:@JuntaRevisoraMPPS Página Web: www.inhrr.gob.ve sección Junta Revisora

R1

Febrero 2024

Página 6 de 17

Esta norma estuvo en Consulta Pública desde el 21/09 al 13/10/2023 y fue aprobada por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, en su sesión N°, Acta N° de fecha

[Handwritten signature]

En caso de que el PBR no esté autorizado en la República Bolivariana de Venezuela, el Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel, podrá aplicar un enfoque caso por caso que determinará, sobre la base de la evaluación de los datos de calidad, no-clínicos, clínicos y de vigilancia, si se trata de un producto que cumple con los requisitos para ser considerado PBR.

Artículo 3. Los requisitos técnicos, criterios científicos y metodologías detalladas para demostrar la biosimilitud ante el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" (INHRR), serán los detallados en la Guía para la Regulación Sanitaria de Productos Bioterapéuticos Similares en la República Bolivariana de Venezuela, la cual será de obligatorio cumplimiento para la obtención del Registro Sanitario.

Artículo 4. Todo Producto Bioterapéutico Similar (PBS), será considerado para su registro como Producto Nuevo Categoría A2.

Artículo 5. Esta norma es aplicable a productos bioterapéuticos bien definidos y caracterizados, tales como los péptidos y proteínas terapéuticas derivadas de ADN recombinante. Algunos de los principios previstos en esta norma también pueden aplicarse a las heparinas de bajo peso molecular y a los análogos recombinantes de productos derivados del plasma. Las vacunas y los productos derivados directamente del plasma humano están excluidos del alcance de esta norma por pertenecer a otras categorías de productos biológicos.

Artículo 6. Todos los estudios presentados como aval para demostrar la biosimilitud del producto bioterapéutico objeto de registro sanitario en cuanto a la calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia, en todos los ensayos requeridos, deben basarse en la evaluación comparativa del PBS y el PBR. El producto bioterapéutico empleado como referencia debe provenir de una única fuente de fabricación, en caso contrario previa justificación científica, se podrá aceptar el uso del mismo PBR obtenido de diferentes plantas de fabricación.

Párrafo Único: El ejercicio de comparabilidad se realizará de manera escalonada e integrada, considerando la totalidad de la evidencia para la mitigación de la incertidumbre residual. Los criterios técnicos, metodologías y requisitos específicos para la aplicación de este enfoque serán desarrollados detalladamente en la Guía Técnica correspondiente emitida por el INHRR.

CAPÍTULO III

DEL REGISTRO SANITARIO

Artículo 7. La presente normativa establece los requisitos generales que se deben presentar para solicitar el registro sanitario de productos biosimilares en la República Bolivariana de Venezuela. El Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel podrá aplicar un enfoque caso por caso, según la complejidad y tipo de productos bioterapéuticos en evaluación. Los requisitos detallados que se deben presentar para solicitar el registro sanitario se encuentran especificados en los formularios vigentes.

Artículo 8. Se le concederá registro sanitario como **producto biosimilar** a aquellos productos bioterapéuticos que hayan demostrado su similitud con un PBR en cuanto a todos los parámetros de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia.

Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, Artículo N° 33 de la Ley de Medicamentos

Ciudad Universitaria – Los Chaguaramos – Edificio Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" – Piso 3 - Caracas – República Bolivariana de Venezuela – C.P.1041
Teléfonos: (+58 212) 219.16.08 e-mail: juntarevisora@inhrr.gob.ve X:@JuntaRevisoraMPPS Página Web: www.inhrr.gob.ve sección Junta Revisora

R1

Febrero 2024

Página 7 de 17

Esta norma estuvo en Consulta Pública desde el 21/09 al 13/10/2023 y fue aprobada por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, en su sesión N°, Acta N° de fecha

[Handwritten signatures and initials]

Artículo 9. Un producto bioterapéutico no será considerado como biosimilar, si se observan diferencias en los atributos de calidad con posible repercusión clínica, por lo cual deberá tramitar su registro sanitario como un Producto Bioterapéutico Categoría A1.

Artículo 10. El fabricante debe presentar un expediente de registro completo de su producto, así como la consistencia y robustez del proceso de fabricación. Además, debe presentar un expediente completo de calidad que incluya la caracterización integral del producto. Es responsabilidad del fabricante de un PBS aportar la evidencia necesaria para sustentar todos los aspectos de una solicitud de autorización de comercialización. Este proceso debe comenzar con la caracterización y evaluación de los atributos de calidad del producto, seguida de estudios no clínicos y clínicos.

Artículo 11. Cualesquiera diferencias detectadas entre el PBS y el PBR en cualquier fase del proceso de comparabilidad, deberán ser siempre explicadas y justificadas y podrán requerir la presentación de datos adicionales (por ejemplo, datos relativos a la seguridad y eficacia clínica).

Artículo 12. Cuando se haya demostrado plenamente la biosimilitud en términos de seguridad, calidad y eficacia, se podrá autorizar la extensión de indicaciones del PBR al PBS, previa evaluación exhaustiva de la solicitud, siempre y cuando su mecanismo de acción y las indicaciones propuestas sean las mismas. Esta extensión no constituye una aprobación automática y estará sujeta a la evaluación del riesgo residual y al cumplimiento estricto de las directrices técnicas específicas que establezca el INHRR.

CAPÍTULO IV

DEL PRODUCTO BIOTERAPÉUTICO DE REFERENCIA

Artículo 13. Todo PBR debe haber sido autorizado mediante un expediente de registro completo, pertenecer a la categoría A1 y acumular un período mínimo de cinco (05) años de comercialización nacional o internacional. El producto bioterapéutico de referencia y el producto bioterapéutico similar sometido a registro deben tener la misma forma farmacéutica y vía de administración, y estar registrados en la República Bolivariana de Venezuela o, en su defecto, proceder de una Autoridad Reguladora de Referencia internacional.

Artículo 14. En caso de que el PBR no esté autorizado en la República Bolivariana de Venezuela, el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" determinará, sobre la base de la evaluación de los datos de calidad, no-clínicos, clínicos y de vigilancia, si el producto en cuestión cumple con los requisitos para ser considerado PBR.

Artículo 15. Para el caso de los productos biológicos de elaboración nacional, es necesario consultar al INHRR antes de iniciar su fabricación, a fin de solicitar apoyo desde las primeras etapas del desarrollo tecnológico hasta su comercialización.

Artículo 16. Los Productos Bioterapéuticos Similares no deben ser considerados como Productos Bioterapéuticos de Referencia (PBR) para futuras solicitudes de registro sanitario de otros biosimilares.

Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, Artículo N° 33 de la Ley de Medicamentos

Ciudad Universitaria – Los Chaguaramos – Edificio Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" – Piso 3 - Caracas – República Bolivariana de Venezuela – C.P.1041
Teléfonos: (+58 212) 219.16.08 e-mail: juntarevisora@inhrr.gob.ve X:@JuntaRevisoraMPPS Página Web: www.inhrr.gob.ve sección Junta Revisora

R1

Febrero 2024

Página 8 de 17

Esta norma estuvo en Consulta Pública desde el 21/09 al 13/10/2023 y fue aprobada por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, en su sesión N°, Acta N° de fecha

Handwritten signatures and initials on the right margin.

CAPÍTULO V

DE LA FABRICACIÓN

Artículo 17. El fabricante debe demostrar la consistencia y robustez del proceso de fabricación del PBS mediante la implementación de Buenas Prácticas de Manufactura, procedimientos de control y garantía de la calidad, controles en proceso y validación de procesos, y cumplir con los mismos estándares requeridos para el PBR.

Artículo 18. El proceso de fabricación del PBS debe ser similar al proceso de fabricación del PBR en cuanto al tipo de célula huésped, formulación del producto y sistema envase cierre. En el caso de utilizar una célula huésped diferente, se deberá justificar adecuadamente, y demostrar que no tiene impacto en el perfil clínico (eficacia y seguridad) del PBS.

Artículo 19. Los lotes del PBS empleados en los estudios para demostrar la biosimilitud con el PBR deberán ser producidos prioritariamente a escala comercial. Se admitirá el uso de lotes de tamaño clínico o piloto para las fases de caracterización analítica y funcional, conforme a los criterios establecidos en la Guía Técnica correspondiente.

Artículo 20. Si durante el desarrollo o escalamiento del PBS se introducen modificaciones en el proceso de producción, el fabricante deberá presentar estudios adicionales de comparabilidad que demuestren científicamente que dichos cambios no afectan la biosimilitud demostrada frente al Producto Bioterapéutico de Referencia (PBR).

Artículo 21. Si el fabricante introduce modificaciones en el proceso de producción del PBS con posterioridad a la generación de los datos analíticos, no clínicos o clínicos utilizados para demostrar la biosimilitud, deberá presentar obligatoriamente un estudio de comparabilidad que demuestre científicamente que dichos cambios no afectan los atributos críticos de calidad, la seguridad, la inmunogenicidad ni la eficacia del producto, conforme a los criterios técnicos de evaluación de riesgo.

CAPÍTULO VI

DE LOS REQUISITOS DE CALIDAD

Artículo 22. La solicitud de registro sanitario debe incluir información fisicoquímica, farmacéutica y biológica tanto para el IFA como para el producto biotecnológico objeto de la solicitud.

Artículo 23. La solicitud de registro sanitario debe incluir la caracterización tanto del PBR como del PBS mediante el uso de técnicas analíticas bioquímicas, biofísicas y biológicas adecuadas y de última generación.

Artículo 24. La solicitud de registro sanitario debe incluir detalles del(los) IFAs, tales como las estructuras primarias y de alto orden (secundario/terciario/cuaternario), las modificaciones postraduccionales, la actividad biológica, la pureza, las impurezas, las sustancias relacionadas con el producto (activo) y las propiedades inmunoquímicas, cuando corresponda.

Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, Artículo N° 33 de la Ley de Medicamentos

Ciudad Universitaria – Los Chaguaramos – Edificio Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” – Piso 3 - Caracas – República Bolivariana de Venezuela – C.P.1041
Teléfonos: (+58 212) 219.16.08 e-mail: juntarevisora@inhr.gob.ve X:@JuntaRevisoraMPPS Página Web: www.inhr.gob.ve sección Junta Revisora

R1

Febrero 2024

Página 9 de 17

Esta norma estuvo en Consulta Pública desde el 21/09 al 13/10/2023 y fue aprobada por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, en su sesión N°, Acta N° de fecha



Artículo 25. La secuencia primaria de aminoácidos del PBS debe ser igual a la del PBR. El fabricante debe determinar la presencia de posibles variantes, en cuyo caso, debe caracterizarlas y evaluar el impacto clínico potencial de dichas variantes. La heterogeneidad estructural presente en el PBS deberá ser evaluada y justificada.

Artículo 26. La caracterización fisicoquímica debe incluir la determinación de las estructuras primaria y de alto orden (secundaria, terciaria, cuaternaria) mediante métodos analíticos apropiados.

Artículo 27. Los métodos analíticos empleados deben ser científicamente sólidos y demostrar que son de sensibilidad y especificidad apropiadas para el uso previsto.

Artículo 28. El fabricante deberá realizar un ejercicio de comparabilidad caracterizando un número representativo de lotes del PBS y del PBR, de diferentes fechas de vida útil. A los fines de la caracterización analítica profunda, se admitirá la inclusión de lotes de escala comercial, clínica o piloto, debiendo demostrarse en todos los casos similitud fisicoquímica y biológica con el PBR.

Artículo 29. Se deben presentar los estudios que demuestren que los excipientes del PBS no interfieren con los métodos analíticos utilizados, así como la ausencia de interferencia por parte de los excipientes del PBR cuando este último sea empleado en los ensayos.

CAPITULO VII

DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y PROPIEDADES INMUNOQUÍMICAS

Artículo 30. El laboratorio donde se realicen los análisis debe cumplir con las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) y los análisis realizados deben basarse en el mecanismo de acción de la proteína.

Artículo 31. Para el caso de los productos que presenten múltiples actividades biológicas, los fabricantes deben realizar, como parte de la caracterización del producto, un conjunto de análisis funcionales relevantes diseñados para evaluar las distintas actividades del mismo. Por ejemplo, ciertas proteínas poseen múltiples dominios funcionales que expresan actividades enzimáticas y de fijación a un receptor. En estos casos, los fabricantes deberán evaluar y comparar todas las actividades funcionales relevantes del PBS y el PBR.

CAPITULO VIII

PERFIL DE IMPUREZA

Artículo 32. Se deben detectar y cuantificar mediante tecnología de vanguardia las impurezas relacionadas con el proceso y el producto y compararlas entre el PBS y el PBR.

Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, Artículo N° 33 de la Ley de Medicamentos

Ciudad Universitaria – Los Chaguaramos – Edificio Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” – Piso 3 - Caracas – República Bolivariana de Venezuela – C.P.1041
Teléfonos: (+58 212) 219.16.08 e-mail: juntarevisora@inhrr.gob.ve X: @JuntaRevisoraMPPS Página Web: www.inhrr.gob.ve sección Junta Revisora

R1

Febrero 2024

Esta norma estuvo en Consulta Pública desde el 21/09 al 13/10/2023 y fue aprobada por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, en su sesión N°, Acta N° de fecha

Página 10 de 17



Artículo 33. Si se observan diferencias significativas en el perfil de impureza entre el PBS y el PBR, se deberán justificar y evaluar su posible repercusión en la eficacia y la seguridad, incluida la inmunogenicidad.

Artículo 34. El fabricante debe demostrar y asegurar que la tecnología de fabricación empleada reduce al mínimo las impurezas relacionadas con el proceso de producción.

CAPITULO IX

DE LA EVALUACIÓN COMPARATIVA

Artículo 35. La evaluación comparativa final debe demostrar la consistencia del proceso utilizando lotes de tamaño comercial del PBS, elaborados a partir de diferentes lotes de IFAs. El uso complementario de lotes piloto o clínicos en el ejercicio de comparabilidad integral deberá justificarse técnicamente.

Artículo 36. En la evaluación de la comparabilidad, el enfoque aplicado, debe justificarse con base en la criticidad de los atributos de calidad bajo investigación, para demostrar la biosimilitud entre el PBS y de PBR empleados.

Artículo 37. El fabricante debe describir los criterios utilizados en el estudio de comparabilidad para la evaluación y calificación de riesgos, de acuerdo a las estimaciones de incertidumbre y del impacto en el desempeño clínico del PBS, considerando los atributos de seguridad, eficacia, farmacocinética e inmunogenicidad.

Artículo 38. A los fines de respaldar la caracterización y el desempeño de los ensayos analíticos, el solicitante deberá remitir la información correspondiente a los estándares de referencia (internacionales o internos) empleados. En caso de utilizar estándares internos, se deberá presentar el informe de caracterización y trazabilidad frente al estándar internacional correspondiente, si este existiera

CAPITULO X

DE LAS ESPECIFICACIONES

Artículo 39. Las especificaciones del PBS deben corresponderse con las descritas en la monografía farmacopéica empleada como referencia, y deberá demostrarse el cumplimiento de las mismas. Estas especificaciones se emplean para comprobar la calidad del producto, pero son insuficientes para su total caracterización.

Artículo 40. El fabricante debe demostrar y justificar que los límites fijados para una determinada especificación no son significativamente diferentes que los límites establecidos para el PBR durante su caracterización.

Artículo 41. Los métodos analíticos a los que se hace referencia en cada una de las especificaciones a evaluar deberán estar validados. En caso de utilizar metodologías

Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, Artículo N° 33 de la Ley de Medicamentos

Ciudad Universitaria – Los Chaguaramos – Edificio Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” – Piso 3 - Caracas – República Bolivariana de Venezuela – C.P.1041
Teléfonos: (+58 212) 219.16.08 e-mail: juntarevisora@inhrr.gob.ve X:@JuntaRevisoraMPPS Página Web: www.inhrr.gob.ve sección Junta Revisora

R1

Febrero 2024

Página 11 de 17

Esta norma estuvo en Consulta Pública desde el 21/09 al 13/10/2023 y fue aprobada por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, en su sesión N°, Acta N° de fecha

guyao
BA
[Signature]
+

farmacopéicas, se requerirá la presentación de la debida verificación analítica; si se emplea una metodología no farmacopéica que no esté validada, esto deberá ser científicamente justificado

CAPITULO XI

DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Artículo 42. Cuando el material a granel se almacene luego de su fabricación y antes de la formulación o el llenado final, se deberá contar con datos de estudios de estabilidad de al menos tres (3) lotes, cuyas condiciones de fabricación y almacenamiento sean representativas de la escala de producción comercial.

Artículo 43. Adicional a los estudios naturales de estabilidad, se deben remitir los resultados de estudios de degradación acelerada y estudios bajo condiciones de estrés (según corresponda al tipo de producto, tales como alta temperatura, oxidación, congelación-descongelación, exposición a la luz, humedad y agitación mecánica), los cuales deben incluir la determinación de las sustancias e impurezas relacionadas con el producto.

CAPÍTULO XII

DE LOS REQUISITOS NO-CLÍNICOS

Artículo 44. Los estudios no-clínicos deben ser comparativos y estar diseñados para detectar diferencias en las respuestas entre el PBS y PBR.

Artículo 45. Cuando la comparabilidad analítica y funcional *in vitro* demuestre una alta similitud y el nivel de incertidumbre sea mínimo, se eximirá la presentación de estudios en animales. A tales fines, se priorizará la exigencia de ensayos funcionales *in vitro* de alta resolución. Los estudios comparativos de toxicidad en especies biológicamente relevantes se requerirán únicamente como una excepción de última instancia, cuando persistan incertidumbres críticas que no puedan ser resueltas por la vía analítica.

Artículo 46. Se deberán presentar estudios de tolerancia local, para los productos inyectables o si el PBS contiene en su formulación nuevos excipientes, para los cuales hay poca o ninguna experiencia en el tratamiento clínico.

CAPÍTULO XIII

DE LOS REQUISITOS CLÍNICOS

Artículo 47. Los estudios clínicos del PBS deben diseñarse para confirmar la ausencia de diferencias clínicamente significativas con respecto al PBR. La extensión de estos estudios se definirá bajo un enfoque basado en el riesgo, priorizando ensayos de farmacocinética, farmacodinámica e inmunogenicidad comparada. En casos debidamente justificados, y dependiendo de la complejidad de la molécula, la autoridad sanitaria podrá aceptar diseños clínicos simplificados si la biosimilitud ha sido demostrada robustamente en las etapas previas.

Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, Artículo N° 33 de la Ley de Medicamentos

Ciudad Universitaria – Los Chaguaramos – Edificio Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” – Piso 3 – Caracas – República Bolivariana de Venezuela – C.P.1041
Teléfonos: (+58 212) 219.16.08 e-mail: juntarevisora@inhrr.gob.ve X:@JuntaRevisoraMPPS Página Web: www.inhrr.gob.ve sección Junta Revisora

R1

Febrero 2024

Página 12 de 17

Esta norma estuvo en Consulta Pública desde el 21/09 al 13/10/2023 y fue aprobada por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, en su sesión N°, Acta N° de fecha

compra
[Signature]

[Signature]

Artículo 48. El PBR empleado en los ensayos clínicos debe ser el mismo utilizado como comparador en la evaluación de la calidad y en los estudios no-clínicos.

Artículo 49. En caso de existir cambios en el proceso productivo del PBS, se debe presentar la debida justificación, así como los estudios comparativos de los lotes pre y poscambio.

Artículo 50. Los estudios farmacocinéticos se deberán realizar para las vías de administración solicitadas y con dosis comprendidas en el intervalo terapéutico recomendado para el PBR.

Artículo 51. La confirmación de la eficacia del Producto Bioterapéutico Similar se basará prioritariamente en estudios de equivalencia farmacocinética y farmacodinámica. Los estudios clínicos comparativos de eficacia y seguridad únicamente se requerirán cuando los marcadores farmacodinámicos no sean suficientemente sensibles para detectar posibles diferencias, o cuando persista incertidumbre residual sobre la similitud que a criterio del INHRR no haya sido resuelta en las etapas de evaluación previas.

CAPÍTULO XIV

DE LA INTEGRACIÓN DE LA SEGURIDAD CLÍNICA

Artículo 52. Se deberá presentar un análisis comparativo integral del perfil de seguridad entre el Producto Bioterapéutico Similar y el de Referencia. Este análisis debe consolidar los hallazgos de todas las etapas de desarrollo (calidad, no-clínica y clínica) para confirmar que no existen diferencias significativas en la seguridad del paciente.

Artículo 53. La evaluación mencionada en el artículo anterior deberá considerar el tipo, frecuencia y gravedad de las reacciones adversas, analizando su posible relación con los atributos de calidad del producto, tales como la presencia de impurezas o el uso de nuevos excipientes.

CAPÍTULO XIV

DE LA INMUNOGENICIDAD

Artículo 54. Deben presentarse los datos de la evaluación de la inmunogenicidad comparada entre el Producto Bioterapéutico Similar y el Producto Bioterapéutico de Referencia, los cuales deben incluir:

- Incidencia del desarrollo de anticuerpos
- Magnitud de la respuesta inmunitaria frente al principio activo
- Capacidad de neutralización de los anticuerpos
- Duración de la respuesta inmunitaria (transitoria o persistente)
- Impacto en la farmacocinética y en los parámetros clínicos relevantes

Artículo 55. Los estudios de inmunogenicidad requeridos dependerán del tipo de producto, la complejidad del principio activo; la evaluación de los posibles riesgos; la experiencia clínica

Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, Artículo N° 33 de la Ley de Medicamentos

Ciudad Universitaria – Los Chaguaramos – Edificio Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” – Piso 3 - Caracas – República Bolivariana de Venezuela – C.P.1041
Teléfonos: (+58 212) 219.16.08 e-mail: juntarevisora@inhrr.gob.ve X:@JuntaRevisoraMPPS Página Web: www.inhrr.gob.ve sección Junta Revisora

R1

Febrero 2024

Página 13 de 17

Esta norma estuvo en Consulta Pública desde el 21/09 al 13/10/2023 y fue aprobada por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, en su sesión N°, Acta N° de fecha

[Handwritten signatures and initials]

conocida del PBR y el grado de similitud entre el PBS y el PBR. La inmunogenicidad debe ser evaluada en la población de pacientes con mayor probabilidad de desarrollar una respuesta inmunitaria.

Artículo 56. La evaluación de la inmunogenicidad deberá contar con una descripción detallada del diseño del estudio y los criterios de evaluación. Los métodos analíticos utilizados para la detección de anticuerpos deben estar debidamente validados, demostrando sensibilidad y especificidad suficiente para identificar tanto anticuerpos totales como anticuerpos con capacidad neutralizante, incluyendo el plan de seguimiento post-administración.

Artículo 57. Los resultados de inmunogenicidad deberán ser presentados en formato tabular y gráfico, acompañados de un análisis estadístico comparativo entre el PBS y el PBR.

CAPÍTULO XIV

DE LA VIGILANCIA

Artículo 58. Se debe presentar el plan de farmacovigilancia del PBS, que incluirá como mínimo las especificaciones de seguridad y las actividades de farmacovigilancia.

Artículo 59. Al presentar la solicitud de autorización de la comercialización, el fabricante debe aportar las correspondientes especificaciones en materia de seguridad y un plan de gestión de riesgo de farmacovigilancia.

CAPÍTULO XV

DEL ETIQUETADO E INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Artículo 60. El Producto Bioterapéutico Similar debe identificarse mediante un nombre comercial único para garantizar su trazabilidad y farmacovigilancia. En el empaque, etiquetas y material rotulado deberá figurar de forma visible la Denominación Común Internacional, el número de lote, la fecha de vencimiento y la **leyenda técnica descriptiva: "Producto Bioterapéutico Similar" o "Producto Biosimilar"**.

Párrafo Único: La condición de Producto Bioterapéutico Similar (PBS) aprobado por el INHRR certifica su equivalencia en seguridad, calidad y eficacia frente al PBR. Las políticas de intercambiabilidad, dispensación y sustitución institucional o comercial en los servicios de salud del país serán dictaminadas y reguladas soberanamente por la Autoridad Sanitaria Nacional Competente, de acuerdo con el interés público y el acceso a la salud.

Artículo 61. La información de prescripción (prospecto) del Producto Bioterapéutico Similar debe ser consistente con la del Producto Bioterapéutico de Referencia en cuanto a posología, contraindicaciones y advertencias de seguridad. Se exceptuarán los aspectos específicos del Producto Bioterapéutico Similar y se incluirán únicamente las indicaciones del producto de referencia que hayan sido formalmente autorizadas por la autoridad sanitaria para el biosimilar.

Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, Artículo N° 33 de la Ley de Medicamentos

Ciudad Universitaria – Los Chaguaramos – Edificio Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" – Piso 3 – Caracas – República Bolivariana de Venezuela – C.P.1041
Teléfonos: (+58 212) 219.16.08 e-mail: juntarevisora@inhrr.gob.ve X:@JuntaRevisoraMPPS Página Web: www.inhrr.gob.ve sección Junta Revisora

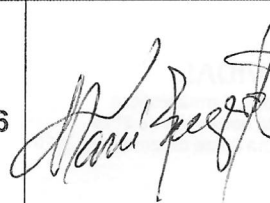
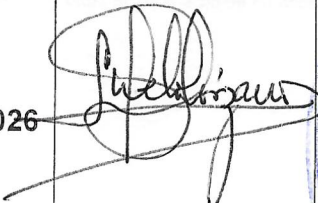
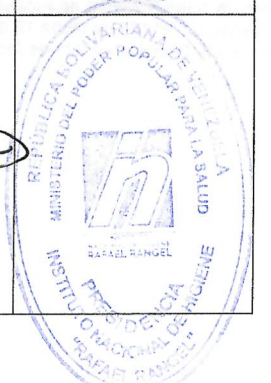
R1

Febrero 2024

Página 14 de 17

Esta norma estuvo en Consulta Pública desde el 21/09 al 13/10/2023 y fue aprobada por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, en su sesión N°, Acta N° de fecha

CONTROL DE REVISIONES

Elaborado	Fecha	Firma	Sello
Heisel Urosa	30/11/2025		N/A
Revisado	Fecha	Firma	Sello
Maritza Burgos Ana Agatón Elizabeth Peña Yelitza Padrón Esperanza Briceño María Eugenia Díaz Wander Caires	30/07/2026		
Aprobado	Fecha	Firma	Sello
Luisana Melo Solorzano	28/09/2026		

Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, Artículo N° 33 de la Ley de Medicamentos

Ciudad Universitaria – Los Chaguaramos – Edificio Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” – Piso 3 - Caracas – República Bolivariana de Venezuela – C.P.1041
Teléfonos: (+58 212) 219.16.08 e-mail: juntarevisora@inhrr.gob.ve X:@JuntaRevisoraMPPS Página Web: www.inhrr.gob.ve sección Junta Revisora

R1

Febrero 2024

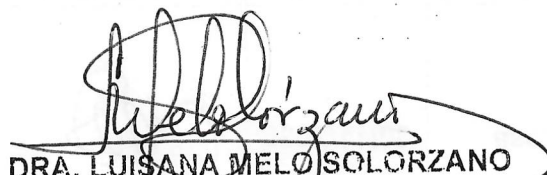
Página 15 de 17

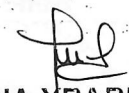
Esta norma estuvo en Consulta Pública desde el 21/09 al 13/10/2023 y fue aprobada por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, en su sesión N°, Acta N° de fecha

Handwritten signatures and initials



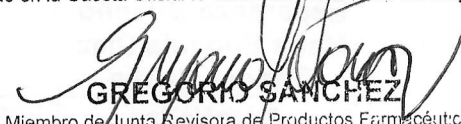
POR LA JUNTA REVISORA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
En conformidad firman:


DRA. LUISANA MELO SOLÓRZANO
Presidenta del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"
Según Decreto N° 5.228 de fecha 02 de febrero de 2026
Publicado en la Gaceta Oficial N° 43.308 de fecha 02 de febrero de 2026


SILENA YBARRA VIDAL
Miembro de Junta Revisora de Productos Farmacéuticos
Según Resolución N° 161 de fecha 19 de noviembre de 2020
Publicado en la Gaceta Oficial N° 42.021 de fecha 03 de diciembre de 2020


DEYANIRA GUILLEN
Miembro de Junta Revisora de Productos Farmacéuticos
Según Resolución N° 161 de fecha 19 de noviembre de 2020
Publicado en la Gaceta Oficial N° 42.021 de fecha 03 de diciembre de 2020


ODALIS PEROZA
Miembro de Junta Revisora de Productos Farmacéuticos
Según Resolución N° 161 de fecha 19 de noviembre de 2020
Publicado en la Gaceta Oficial N° 42.021 de fecha 03 de diciembre de 2020


GREGORIO SANCHEZ
Miembro de Junta Revisora de Productos Farmacéuticos
Según Resolución N° 161 de fecha 19 de noviembre de 2020
Publicado en la Gaceta Oficial N° 42.021 de fecha 03 de diciembre de 2020

Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, Artículo N° 33 de la Ley de Medicamentos

Ciudad Universitaria – Los Chaguaramos – Edificio Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" – Piso 3 - Caracas – República Bolivariana de Venezuela – C.P.1041
Teléfonos: (+58 212) 219.16.08 e-mail: juntarevisora@inhr.gov.ve X:@JuntaRevisoraMPPS Página Web: www.inhr.gov.ve sección Junta Revisora

R1

Febrero 2024

Página 16 de 17

Esta norma estuvo en Consulta Pública desde el 21/09 al 13/10/2023 y fue aprobada por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, en su sesión N°, Acta N° de fecha

CONTROL DE REVISIONES

Rev.	Fecha de aprobación	Motivo del Cambio	Elaborado	Revisado	Aprobado
0	30/09/2026	Emisión de la Información Documentada	Heisel Urosa	Maritza Burgos Ana Agatón Elizabeth Peña Yelitza Padrón Esperanza Briceño María Eugenia Díaz Wander Caires	Luisana Melo Solorzano

Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, Artículo N° 33 de la Ley de Medicamentos

Ciudad Universitaria – Los Chaguaramos – Edificio Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” – Piso 3 - Caracas – República Bolivariana de Venezuela – C.P.1041
Teléfonos: (+58 212) 219.16.08 e-mail: juntarevisora@inhrr.gob.ve X:@JuntaRevisoraMPPS Página Web: www.inhrr.gob.ve sección Junta Revisora

R1
Febrero 2024

Página 17 de 17

Esta norma estuvo en Consulta Pública desde el 21/09 al 13/10/2023 y fue aprobada por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, en su sesión N°, Acta N° de fecha

[Handwritten signatures and initials]