



GUÍA

para estructurar el
expediente conforme

**Al Documento Técnico Común (CTD)
para la presentación de solicitudes
de Reconocimiento de Medicamento
Huérfano y sus modificaciones**



COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS



ÍNDICE

ABREVIATURAS	4
ALCANCE	6
OBJETIVOS	6
INTRODUCCIÓN	7
ORGANIZACIÓN DEL EXPEDIENTE	8
Módulo 1. Documentación e Información Administrativa-Legal	9
Módulo 2. Resúmenes	26
Módulo 3. Calidad	26
3.2.S Fármaco/Biofármaco/Antígeno.....	27
3.2.P Producto Terminado.....	27
3.2.R Información Regional.....	29
3.2.R.1 Documentación de producción.....	29
3.2.R.2 Otros documentos del control de calidad.....	29
3.2.R.3 Dispositivo(s) médico(s): Descripción, desempeño, seguridad de uso y fabricante.....	30
3.2.R.4 Comparabilidad.....	30
3.2.R.8 Evaluación del riesgo para el medio ambiente.....	30
3.3 Literatura de referencia.....	31
Módulo 4. Información Preclínica	31
Módulo 5. Información Clínica	31
Anexo I. Carta de presentación de la solicitud del Oficio de Reconocimiento de Medicamento Huérfano	33
Anexo II. Carta de presentación de la solicitud de Modificación al Oficio de Reconocimiento de Medicamento Huérfano y justificación del cambio	37
Anexo III. Historial del Oficio de Reconocimiento de Medicamento Huérfano	38
Anexo IV. Descripción de las actividades sujetas al Aviso de Funcionamiento o Licencia Sanitaria	39
Bibliografía	41



Para efectos de la presente Guía se entenderá por:

- **Constancias de modificaciones menores y moderadas:** se refiere al Oficio de Modificación del Reconocimiento de Medicamento Huérfano.
- **Constancia de prórroga de Registro Sanitario:** se refiere a la Prórroga al Oficio de Reconocimiento de Medicamento Huérfano.
- **Fármaco:** se refiere al fármaco o biofármaco.
- **Instructivo:** se refiere al Instructivo, inserto o prospecto.
- **Modificación a las condiciones del registro sanitario:** se refiere a las Modificaciones al Oficio de Reconocimiento de Producto Huérfano.
- **Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, vigente:** Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios, vigente o la que la sustituya.
- **Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, vigente:** Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios, vigente o la que la sustituya.
- **Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, vigente:** Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia, y su modificación, vigente o la que la sustituya.
- **Preclínico(a):** se refiere a preclínico(a) y no clínico(a).
- **Producto Huérfano:** se refiere al Medicamento Huérfano.
- **Registro Sanitario:** se refiere al Oficio de Reconocimiento de Medicamento Huérfano.
- **Resumen de las Características del Producto (SmPC, por sus siglas en inglés *Summaries of product characteristics*):** Información del producto aprobada por la autoridad reguladora que sirve como base para producir la información de los medicamentos para los profesionales de la salud y para los consumidores, así como de las etiquetas e instructivos, y para el control de la publicidad. Puede tener diferentes nombres a nivel mundial, p. ej. información para prescribir.



ABREVIATURAS

ARN	Autoridad Regulatoria Nacional
ATC	Código de Descripción Anatómica Terapéutica Química (por sus siglas en inglés, <i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>)
BD	Biodisponibilidad
CBPF	Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación
CEMAR	Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos
CI	Corrección Interna
CIS	Centro Integral de Servicios
CNFV	Centro Nacional de Farmacovigilancia
CMN	Comité de Moléculas Nuevas
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
CPF o CPP	Certificado de Producto Farmacéutico
CTD	Documento Técnico Común (por sus siglas en inglés, <i>Common Technical Document</i>)
DCI	Denominación Común Internacional
DEFFV	Dirección Ejecutiva de Farmacopea y Farmacovigilancia
EEB	Encefalopatía Espongiforme Bovina
EET	Encefalopatía Espongiforme Transmisible
EIR	Reporte de Inspección del Establecimiento (por sus siglas en inglés, <i>Establishment Inspection Report</i>)
EL	Escrito Libre
EMA	Agencia Europea de Medicamentos (por sus siglas en inglés, <i>Europe Medicine Agency</i>)
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
FDA	Agencia de Medicamento y Alimentos (por sus siglas en inglés, <i>Food and Drug Administration</i>)
ICH	Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (por sus siglas en inglés, <i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>)
IMPI	Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial
IPP	Información para prescribir
MORMH	Modificación al Oficio de Reconocimiento de Medicamento Huérfano.
NA	No aplicable
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
ORMH	Oficio de Reconocimiento de Medicamento Huérfano
p. ej.	por ejemplo
PMR	Plan de Manejo de Riesgos
PORMH	Prórroga al Oficio de Reconocimiento de Medicamento Huérfano
RMH	Reconocimiento de Medicamento Huérfano



RUPA	Registro Único de Personas Acreditadas
SCIAN	Sistema de Clasificación Industrial de América del Norte
SmPC	Resumen de características del producto (por sus siglas en inglés, <i>Summary of product characteristics</i>)
T.A.	Temperatura ambiente
TGA	Administración de Productos Terapéuticos (por sus siglas en inglés, <i>Therapeutic Goods Administration</i>)
UFV	Unidad de Farmacovigilancia



ALCANCE

Aplica a los solicitantes, titulares o Representantes Legales que promuevan trámites de solicitud del Oficio de Reconocimiento de Medicamento Huérfano (ORMH) y las modificaciones al Oficio de Reconocimiento de Medicamento Huérfano (MORMH) de:

- I.** Medicamentos de síntesis química,
- II.** Medicamentos biotecnológicos,
- III.** Productos biológicos, y
- IV.** Terapias Avanzadas, que cumplan con el criterio de prevalencia.

OBJETIVOS

Presentar la estructura y organización de la información para una solicitud del Oficio de Reconocimiento de Medicamento Huérfano y sus modificaciones que se presenten a la COFEPRIS.

Abordar las particularidades aplicables al Módulo 1 y la sección 3.2.R del Módulo 3; así como notas aclaratorias respecto a la información ingresada en los Módulos 2, 3, 4, y 5 del formato CTD.



INTRODUCCIÓN

El CTD es un conjunto de especificaciones del formato de un expediente para el Reconocimiento del medicamento huérfano y las modificaciones posteriores a la emisión del oficio. El CTD fue desarrollado por la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH, *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*).

El CTD establece la organización de los documentos que conforman el expediente agrupado en módulos, así como el orden en que deben aparecer los documentos para que estén agrupados lógicamente y puedan localizarse fácilmente.

El formato CTD está destinado a aplicarse a todas las categorías de medicamentos y cualquier tipo de solicitud, adaptándose al tipo de producto y solicitud específica. El CTD no está diseñado para indicar qué estudios se requieren para una aprobación, sino para indicar una organización apropiada para la información incluida en la solicitud.

Las guías ICH *Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use-M4 (R4)* definen el formato/estructura de organización de un expediente del reconocimiento de medicamento huérfano, así como las modificaciones al oficio de reconocimiento. Los solicitantes no deben modificar la organización general del CTD.

El Módulo 1 es específico de cada Agencia, por lo que su formato y contenido lo definen las autoridades reguladoras. Los Módulos 2, 3, 4 y 5 son comunes para todas las regiones, su formato/estructura se definen en las guías ICH, *The Common Technical Document for The Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q (R1)*; *The Common Technical Document for The Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Safety-M4S (R2)* y *Revision of M4E Guideline on Enhancing The Format and Structure Of Benefit-Risk Information In ICH, Efficacy-M4E (R2)*.

Sin embargo, la guía ICH M4Q (R1) señala que el contenido de las secciones que conforman el Módulo 3 incluye información relevante descrita en las guías ICH existentes, pero no está disponible el contenido armonizado de todas las secciones. La sección 3.2.R Información regional, contiene información que no es común para todas las regiones ICH, por lo tanto, la información presentada en esta sección debe ser la señalada en guías regionales.

Esta guía establece la documentación que conforma el Módulo 1 y la sección "3.2.R Información Regional" del Módulo 3 para una solicitud del Oficio de Reconocimiento de Medicamento Huérfano y sus modificaciones que se presente a la COFEPRIS. Así como notas aclaratorias respecto a la información ingresada en los Módulos 2, 3, 4, y 5.

En el 2006 se estableció una definición de medicamento huérfano en la octava edición de la FEUM en la sección relacionada con las Características que debe cumplir un medicamento para obtener el registro sanitario; sin embargo, no estaba contemplada en la Ley General de Salud, ni en el Reglamento de Insumos para la Salud. Fue hasta agosto de 2010 cuando la COFEPRIS y los representantes de la Industria

Farmacéutica establecieron los requisitos necesarios para la asignación de un producto como huérfano, acordando entre otros puntos que la Autoridad emitiría un Oficio de Reconocimiento de Producto Huérfano y no un registro sanitario, las evaluaciones de medicamento huérfano se harán caso por caso para ajustar los requisitos de los medicamentos fabricados en el territorio nacional, por último se aclara que el oficio de Reconocimiento de Medicamento Huérfano es una medida emergente hasta que se modifique el Reglamento de Insumos para la Salud. En enero de 2012 se publicó en el Diario Oficial de la Federación el Decreto por el que se adiciona el artículo 224 Bis a la Ley General de Salud en el que se definieron oficialmente los medicamentos huérfanos, los cuales están asociados a la prevención, diagnóstico o tratamiento de las enfermedades raras. Asimismo, considerando que aún no se cuenta con las disposiciones reglamentarias, esta Autoridad Sanitaria atendiendo lo señalado en el artículo 224 Bis 1 de la misma Ley, emite la presente Guía para las solicitudes de un Oficio de Reconocimiento de Medicamento Huérfano, como parte de las medidas y acciones necesarias implementadas a efecto de impulsar y fomentar la disponibilidad de los medicamentos huérfanos.

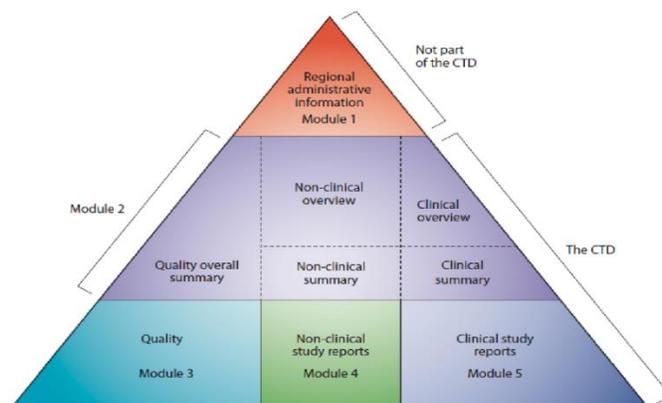
ORGANIZACIÓN DEL EXPEDIENTE

La organización del expediente debe ser conforme a lo descrito en la guía ICH M4 (R4) *Organisation of the Common Technical Document for the registration of pharmaceuticals for human use*. Los solicitantes no deben modificar la organización general del CTD.

El CTD está organizado en 5 módulos, representados de manera esquemática en la figura 1.

- ▶ Módulo 1 Documentación e información administrativa-legal
- ▶ Módulo 2 Resúmenes
- ▶ Módulo 3 Calidad
- ▶ Módulo 4 Información preclínica
- ▶ Módulo 5 Información clínica

Figura 1. Representación esquemática de los módulos que integran el CTD.





El Módulo 1 es específico de cada región, por lo tanto, no se considera parte del CTD. Los Módulos 2, 3, 4 y 5 son comunes a todas las regiones, la organización del expediente debe ser conforme a lo descrito en la guía ICH M4 (R4).

La organización general de los módulos y las secciones que los conforman se pueden consultar en el documento **“FORMATO DEL EXPEDIENTE DE SOLICITUD DEL OFICIO DE RECONOCIMIENTO DE MEDICAMENTO HUÉRFANO Y SUS MODIFICACIONES, CONFORME AL DOCUMENTO TÉCNICO COMÚN (CTD), COFEPRIS-México”** disponible en <https://www.gob.mx/cofepris/documentos/documentos-informativos-de-medicamentos>

Módulo 1. Documentación e Información Administrativa-Legal

En este apartado se presenta la documentación que conforma el Módulo 1 para una solicitud de ORMH y MORMH presentada ante la COFEPRIS.

La documentación debe organizarse conforme a las secciones descritas a continuación.

1.toc Tabla de contenido del expediente

Una tabla de contenido es una lista completa de todos los documentos del expediente presentada por módulos con referencias de ubicación para cada documento.

La referencia de ubicación debe realizarse para todos los documentos, colocando el número de página o mediante un hipervínculo que indique el principio del documento.

Cada página debe estar numerada, de acuerdo con la granularidad del documento, como se señala en la guía ICH M4 (R4). Consultar en enlace:

https://database.ich.org/sites/default/files/M4_R4_Guideline.pdf.

1.1 Solicitud y documentos relacionados

1.1.2 Cartas anexas a la solicitud

Las cartas anexas a la solicitud de Reconocimiento de Medicamento Huérfano (RMH) y sus modificaciones proporciona la información que describa detalladamente la solicitud, éstas podrían incluir declaraciones, aclaraciones, justificaciones, etc.:

1.1.2.1 Carta de presentación del Registro Sanitario solicitado

En el “Anexo I. Carta de presentación de la solicitud del Oficio de Reconocimiento de Medicamento Huérfano”, se proporciona el formato general del documento.



1.1.2.2 Carta de presentación de modificación a las condiciones del registro sanitario (Dice/Debe decir) y justificación del cambio

En el "Anexo II. Carta de presentación de la solicitud de Modificación al Oficio de Reconocimiento de Medicamento Huérfano (MORMH) y justificación del cambio", se proporciona el formato general del documento.

1.1.2.3 Carta de respuesta al oficio de prevención.

Este documento se presenta únicamente en los trámites de respuesta a prevención de las solicitudes de ORMH y MORMH, el formato de la carta es libre.

La finalidad de este documento es proporcionar una respuesta clara para cada uno de los puntos de prevención, proporcionando las aclaraciones o justificaciones pertinentes indicando la información que las sustenta referenciando las secciones del CTD.

1.1.3 Documentación relacionada a las solicitudes de modificaciones a las condiciones de Registro Sanitario

1.1.3.1 Historial del Registro Sanitario.

Este documento proporciona el seguimiento del ciclo de vida del medicamento, mediante un listado de los trámites de las solicitudes de: ORMH, MOMH (menores, moderadas y mayores), PRMH o corrección. No es necesario incluir todos los oficios relacionados, se requiere referir el oficio de otorgamiento del Reconocimiento, los cambios autorizados en el oficio impreso en papel seguridad, cambios autorizados impresos en oficio blanco; así como los trámites pendientes de atención (modificaciones, PRMH o correcciones). Se recomienda consultar el formato Word del documento descrito en el "Anexo III. Historial del Reconocimiento de Medicamento Huérfano".

<https://www.gob.mx/cofepris/documentos/documentos-informativos-de-medicamentos>

1.1.5 Documento que acredite personalidad jurídica o RUPA

Se presentarán los siguientes documentos:

- ▶ Instrumento público que acredite la personalidad jurídica.

En caso de haber ingresado el documento a través de Escrito Libre presentar:

- ▶ Oficio de respuesta emitido por esta Comisión o papeleta con el número de entrada.



1.2. Pago de Derechos

- ▶ No aplica

1.3 Oficios de Registro Sanitario y constancias relacionadas al medicamento

1.3.1 Oficio de Registro Sanitario (última actualización)

- ▶ Último ORMH emitido en papel seguridad para las modificaciones.

1.3.2 Oficio de Registro Sanitario del diluyente, dispositivo médico o del medicamento y constancias relacionadas

Para las solicitudes de ORMH, que en su presentación incluyan un diluyente o un dispositivo médico deberán presentar:

- ▶ Oficio vigente de ORMH, en el que se incluye el dispositivo médico o el diluyente.
- ▶ Declaración del dispositivo médico para el uso exclusivo o aplicación del medicamento huérfano.
- ▶ O, el Registro Sanitario vigente del diluyente o dispositivo médico.

Para las solicitudes de MORMH que en su presentación incluyan un diluyente o un dispositivo médico o un medicamento (combo) deberán presentar:

- ▶ Oficio vigente de RMH, en el que se incluye el dispositivo médico o el diluyente. Declaración del dispositivo médico para el uso exclusivo o aplicación del medicamento huérfano.
- ▶ Oficio vigente de los medicamentos.
- ▶ Registro vigente del Registro Sanitario del diluyente o dispositivo médico.

1.3.3 Oficio de cancelación

- ▶ No aplica

1.3.4 Constancia de prórroga de Registro Sanitario de medicamento

El oficio de la última prórroga se presenta en la solicitud de MORMH en la cual se requiera actualizar la vigencia.

- ▶ Oficio de la PRMH emitida por COFEPRIS y vigente.

1.3.5 Constancias de modificaciones menores y moderadas a las condiciones del Registro Sanitario de medicamento

Los oficios de modificaciones se presentan en los trámites de modificaciones mayores, cuando los cambios autorizados no se han reflejado en el último ORMH.



1.4 Anexos

El tipo de anexos a presentar en esta sección es de acuerdo con el tipo de solicitud, como se muestra a continuación.

1.4.1 Anexos para autorización

Para cualquier tipo de solicitud del ORMH y MORMH en las que aplique la autorización de anexos, podrán presentarse impresos y en electrónico, en formato Word (editable), excepto las artes del país de origen, las cuales deberán presentarse en formato PDF.

Para el instructivo e información para prescribir consultar la “Guía para estructurar y redactar la información para prescribir e instructivo”.

<https://www.gob.mx/cofepris/documentos/guia-para-estructurar-y-redactar-la-informacion-para-prescribir-e-instructivo>

1.4.1.1 Proyectos de etiqueta

Proyectos de etiquetas y cuando aplique, las artes del país de origen.

1.4.1.2 Proyectos de instructivo (cuando aplique)

Proyectos de instructivo y cuando aplique el inserto del país de origen.

1.4.1.3 Proyecto de la información para prescribir en su versión amplia

1.4.1.4 Proyecto de información para prescribir en su versión reducida

1.4.2 Anexos previamente autorizados

Para la solicitud de MORMH en las que aplique la autorización de anexos, presentar los siguientes documentos previamente autorizados por esta Comisión:

1.4.2.1 Etiquetas previamente autorizadas

Etiqueta y cuando aplique las artes del país de origen.

1.4.2.2 Instructivo previamente autorizado (si aplica)

Instructivo y cuando aplique el inserto del país de origen.

1.4.2.3 Información para prescribir en su versión amplia previamente autorizada

1.4.2.4 Información para prescribir en su versión reducida previamente autorizada



1.4.3 Control de cambios

El control de cambios de los anexos se solicita en un archivo independiente, en formato Word (solicitud en físico) o PDF (solicitud en electrónico), se recomienda emplear el código de colores: color **azul** las adiciones al texto, en color **anaranjado** la eliminación y en color **verde** las correcciones tipográficas, de traducción, abreviaturas o reubicación de textos, además deberá proporcionar la ubicación específica del documento de soporte que respalda la modificación solicitada, en el instructivo e IPP indicar el folio, la página del archivo o colocando el hipervínculo correspondiente.

1.4.3.1 Proyectos de etiquetas

Se sugiere presentar el control de cambios de la etiqueta de la información que se modifica con el siguiente formato:

Información de etiquetado de envase primario*	Dice:	Debe decir:
Denominación distintiva		
Denominación genérica		
Forma farmacéutica		
Concentración del fármaco		
Consideraciones de uso (si aplica)		
Vía de administración		
Contenido		
Leyendas para polvo y liofilizados que requieren reconstitución		
No. de Oficio de Reconocimiento de Medicamento Huérfano		
Número de lote		
Fecha de caducidad		

Información de etiquetado de envase secundario*	Dice:	Debe decir:
Denominación distintiva		
Denominación genérica		
Forma farmacéutica		
Concentración del fármaco		
Consideraciones de uso (si aplica)		
Presentación específica, cuando proceda		
Contenido		
Fórmula		
Dosis o posología		
Vía de administración		
Datos de conservación y almacenamiento		



Leyendas de acuerdo con la fracción del medicamento (art. 226 de la LGS) y para todos los medicamentos		
Leyendas para polvo y liofilizados que requieren reconstitución		
Leyendas de advertencia y precautorias		
No. de Oficio de Reconocimiento de Medicamento Huérfano		
Número de lote		
Fecha de caducidad		
Nombre o razón social de la cadena de suministro: fabricante de medicamento, acondicionadores, importadores, distribuidores, almacenadores, etc.		
Nombre o razón social o denominación y domicilio del fabricante y país de origen del biofármaco (medicamentos biotecnológicos)		

* La información que se cita es de forma enunciativa pero no limitativa y esta deberá apegarse a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, vigente. Aplicable a proyectos de etiqueta locales.

1.4.3.2 Proyectos de instructivo (cuando aplique)

Se sugiere presentar el control de cambios del instructivo como se indica a continuación:

Dice/Condición autorizada	Debe decir/Condición solicitada	Justificación	Ubicación y enlace de la información de soporte
7.5.3 Instrucciones para su aplicación y uso (p. ej.: ingerirse antes de las comidas, o después, o en la noche; cómo usar un inhalador; entre otros).			
7.5.4 Precauciones y contraindicaciones, incluyendo las de embarazo y lactancia, así como dosis y tiempo máximo de uso			

La información que se cita es de forma enunciativa pero no limitativa y esta deberá apegarse a la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, vigente y la Guía para estructurar y redactar la información para prescribir e instructivo.

1.4.3.3 Proyecto de la información para prescribir en su versión amplia

1.4.3.4 Proyecto de la información para prescribir en su versión reducida



Se sugiere presentar el control de cambios de la información para prescribir en el siguiente formato:

Dice / Condición autorizada	Debe decir / Condición solicitada	Justificación	Ubicación y enlace de la información de soporte
IV. Indicaciones terapéuticas			
			Módulo 1: <i>Folio 000X y/o carpeta y subcarpetas (electrónico)</i> Módulo 2, sección 2.5: hipervínculo Módulo 5: Hipervínculo
V. Farmacocinética y Farmacodinamia			

1.4.4 Proyectos de información para prescribir referenciando las secciones del expediente que sustenten cada uno de los rubros

Presentar para solicitudes de ORMH, en formato PDF.

1.4.5 Resumen de las características del Producto (SmPC), Información para Prescribir o documento equivalente autorizado por la ARN

Para las solicitudes de ORMH y MORMH que tengan aprobación de alguna Autoridad Reguladora se recomienda presentar estos documentos como respaldo de la solicitud.

1.5 Titular del Registro Sanitario

1.5.1 Titular en territorio nacional

1.5.1.1 Licencia Sanitaria de fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano y Aviso de Responsable Sanitario

- ▶ Licencia Sanitaria de fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano.
- ▶ Aviso de Responsable Sanitario del establecimiento o modificación.

1.5.2 Titular en el Extranjero



1.5.2.1 Licencia, certificado o documento que acredite que la empresa titular del Registro Sanitario cuenta con el permiso para fabricar medicamentos

- ▶ Licencia, certificado o documento que acredite que la empresa titular del Oficio de Reconocimiento de Medicamento Huérfano cuenta con el permiso para fabricar medicamentos, expedido por la ARN competente del país de origen.

1.5.3 Cesión de derechos (solicitud de modificación)

1.5.3.1 Escritura o instrumento público donde conste la cesión de derechos

1.5.3.2 Escritura o instrumento público donde consten los poderes de las personas que llevan a cabo la cesión de derechos

1.6 Fabricante de fármaco/biofármaco/antígeno

1.6.1 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación o documento equivalente

- ▶ Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del sitio fabricante del fármaco/biofármaco o documento equivalente.

Para fármacos que no se encuentren listados en la FEUM o en la Farmacopea del país de origen como fármacos o que por su naturaleza las ARN no emitan CBPF, deberán consultar los Lineamientos de Buenas Prácticas de Fabricación, vigentes. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5752433&fecha=20/03/2025#gsc.tab=0

1.6.2 Licencia Sanitaria y Aviso de Responsable Sanitario

Cuando el establecimiento fabricante del fármaco (de origen biológico) se encuentre en territorio nacional, adicionalmente presentar:

- ▶ Licencia Sanitaria con clasificación de “Fábrica o laboratorio de materias primas para la elaboración de medicamentos o productos biológicos para uso humano” (clave SCIAN 325411) (Anexo IV).
- ▶ Aviso de Responsable Sanitario del establecimiento o modificación.

1.7 Fabricante de Productos Intermedios

1.7.1 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación o documento equivalente

- ▶ Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación o documento equivalente de los sitios que realizan subprocesos al fármaco.



Consultar los Lineamientos de Buenas Prácticas de Fabricación, vigentes. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5752433&fecha=20/03/2025#gsc.tab=0

1.7.2 Licencia Sanitaria y Aviso de Responsable Sanitario

Cuando el establecimiento que realiza los subprocesos al fármaco (de origen biológico) se encuentre en territorio nacional, además del CBPF, se debe presentar:

- ▶ Licencia Sanitaria con clasificación de “Fábrica o laboratorio de materias primas para la elaboración de medicamentos o productos biológicos para uso humano” (clave SCIAN 325411) (Anexo IV).
- ▶ Aviso de Responsable Sanitario del establecimiento o modificación.

1.8 Fabricante de Medicamento o Producto Biológico

1.8.1 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación o documento equivalente

- ▶ Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación o documento equivalente del sitio fabricante del medicamento o producto biológico.

Consultar los Lineamientos de Buenas Prácticas de Fabricación, vigentes. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5752433&fecha=20/03/2025#gsc.tab=0

1.8.2 Licencia Sanitaria y Aviso de Responsable Sanitario

Cuando el establecimiento que realiza la fabricación del medicamento o producto biológico se encuentre en territorio nacional, además del CBPF, se debe presentar:

- ▶ Licencia Sanitaria con clasificación de “Fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano” (clave SCIAN 325412) (Anexo IV).
- ▶ Aviso de Responsable Sanitario del establecimiento o modificación.

1.9 Fabricante del diluyente y/o adyuvante

1.9.1 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación o documento equivalente

- ▶ Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación o documento equivalente del sitio del fabricante del diluyente.

Consultar los Lineamientos de Buenas Prácticas de Fabricación, vigentes. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5752433&fecha=20/03/2025#gsc.tab=0

1.9.2 Licencia Sanitaria y Aviso de Responsable Sanitario

Cuando el establecimiento fabricante del diluyente se encuentre en territorio nacional, además del CBPF, se debe presentar:



- ▶ Licencia Sanitaria con clasificación de “Fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano” (clave SCIAN 325412) (Anexo IV).
- ▶ Aviso de Responsable Sanitario del establecimiento o modificación.

1.10 Acondicionador(es)

En esta sección presentar la información del sitio de acondicionamiento primario y secundario del medicamento huérfano y de los sitios de acondicionamiento primario o secundario adicionales solicitados.

1.10.1 Acondicionador primario

1.10.1.1 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación o documento equivalente

- ▶ Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación o documento equivalente.

Consultar los Lineamientos de Buenas Prácticas de Fabricación, vigentes. Disponible en:

https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5752433&fecha=20/03/2025#gsc.tab=0

1.10.1.2 Licencia Sanitaria y Aviso de Responsable Sanitario

Cuando el establecimiento se encuentra en territorio nacional, además deberá presentar:

- ▶ Licencia Sanitaria con clasificación de “Fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano” o “Almacén de acondicionamiento de medicamentos o productos biológicos y de remedios herbolarios” (clave SCIAN 325412) (Anexo IV).
- ▶ Aviso de Responsable Sanitario del establecimiento o modificación.

1.10.2 Acondicionador secundario

1.10.2.1 Licencia Sanitaria o Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación o documento equivalente

- ▶ Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación o documento equivalente,

Consultar los Lineamientos de Buenas Prácticas de Fabricación, vigentes. Disponible en:

https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5752433&fecha=20/03/2025#gsc.tab=0



- ▶ O, la Licencia Sanitaria con clasificación de “Fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano” o “Almacén de acondicionamiento de medicamentos o productos biológicos y de remedios herbolarios” (clave SCIAN 325412) (Anexo IV).

1.10.2.2 Aviso de Responsable Sanitario

- ▶ Aviso de Responsable Sanitario del establecimiento o modificación.

1.11 Almacén(es)

1.11.1 Licencia Sanitaria y Aviso de Responsable Sanitario

Para el establecimiento que fungirá como almacén de medicamentos que contengan estupefacientes y psicotrópicos (fracciones I, II y III) o productos biológicos se requiere presentar:

- ▶ Licencia Sanitaria con clasificación de “Fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano” (clave SCIAN 325412) o “Almacén de depósito y distribución de medicamentos o productos biológicos para uso humano” (clave SCIAN 433110) (Anexo IV).
- ▶ Aviso de Responsable Sanitario del establecimiento o modificación.

1.11.2 Aviso de Funcionamiento y Aviso de Responsable Sanitario

Para el establecimiento que fungirá como almacén de medicamentos fracciones IV que por lo tanto no contengan estupefacientes y psicotrópicos, en lugar de licencia sanitaria se podrá presentar:

- ▶ Aviso de Funcionamiento de “Almacén de depósito y distribución de medicamentos o productos biológicos para uso humano” (clave SCIAN 433110) (Anexo IV) y;
- ▶ Aviso de Responsable Sanitario del establecimiento o modificación.

1.12 Distribuidor(es)

1.12.1 Aviso de Funcionamiento y Aviso de Responsable Sanitario

Para el establecimiento que fungirá como distribuidor de medicamentos fracciones IV que por lo tanto no contienen estupefacientes y psicotrópicos, se podrá presentar:

- ▶ Aviso de funcionamiento de “Almacén de depósito y distribución de medicamentos o productos biológicos para uso humano” (clave SCIAN 433110) (Anexo IV) y;



- ▶ Aviso de Responsable Sanitario del establecimiento o modificación.

1.12.2 Licencia Sanitaria y Aviso de Responsable Sanitario

Para el establecimiento que fungirá como distribuidor de medicamentos que contengan estupefacientes y psicotrópicos (fracciones I, II y III) o productos biológicos se requiere presentar:

- ▶ Licencia Sanitaria con clasificación de “Fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano” (clave SCIAN 325412) o “Almacén de depósito y distribución de medicamentos o productos biológicos para uso humano” (clave SCIAN 433110) (Anexo IV).
- ▶ Aviso de Responsable Sanitario del establecimiento o modificación.

1.13 Requisitos para Titulares Extranjeros

Los documentos requeridos en esta sección se deben presentar solamente cuando se trate de un titular del ORMH en el extranjero.

1.13.1 Documento que acredite a un Representante Legal con domicilio en los Estados Unidos Mexicanos

1.13.2 Oficio de reconocimiento de la Unidad de Farmacovigilancia del Representante Legal en México o última actualización

- ▶ Oficio emitido por la DEFFV mediante el cual notifican que la unidad de farmacovigilancia del representante legal en México y el responsable de esta, han quedado registrados en la base de datos de la misma Dirección o en su caso la última actualización de dicho oficio.

Para mayor información consultar:

“Lineamientos para el alta, modificación o baja de unidad y/o responsable de farmacovigilancia” de acuerdo con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016 instalación y operación de la farmacovigilancia”.

[https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/865253/LINEAMIENTOS PARA DAR DE ALTA_03-10-23_final_compressed.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/865253/LINEAMIENTOS_PARA_DAR_DE_ALTA_03-10-23_final_compressed.pdf).

1.13.3 Licencia Sanitaria o Aviso de Funcionamiento del importador del medicamento o producto biológico (cuando aplique) y Aviso de Responsable Sanitario

Presentar alguno de los siguientes documentos del importador del medicamento:



- ▶ Licencia Sanitaria con clasificación de “Fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano” (clave SCIAN 325412) o “Almacén de depósito y distribución de medicamentos o productos biológicos para uso humano” (clave SCIAN 433110) (Anexo IV).
- ▶ Aviso de Funcionamiento de “Almacén de depósito y distribución de medicamentos o productos biológicos para uso humano” ante COFEPRIS del importador del medicamento o producto biológico (clave SCIAN 433110) (Anexo IV).

Además, se debe presentar:

- ▶ Aviso de Responsable Sanitario del establecimiento o modificación.

1.14 Convenios o Acuerdos

De la información solicitada de los contratos, convenios o acuerdos en el caso de contener información sensible de carácter confidencial que no sea técnica regulatoria podrá reservarse.

1.14.1 Convenio o acuerdo de maquila

Convenio o acuerdo de maquila celebrado entre el Licenciario del producto o el titular del ORMH y el fabricante del medicamento (aplica cuando los establecimientos no sean filiales), en el que se formalizan y detallan las condiciones en que serán llevadas a cabo actividades o servicios prestados entre las partes y en el que se describan las obligaciones y responsabilidades para llevar a cabo los trabajos de producción. Aplica para todos los medicamentos, exceptuando los medicamentos biológicos y biotecnológicos que no pueden ser maquilados en las etapas de: fabricación del biofármaco, gránulos monovalentes o cualquier etapa previa a la formulación y llenado.

1.14.2 Convenio o acuerdo de acondicionado

Convenio o acuerdo celebrado entre el Licenciario del producto o el titular del ORMH y el establecimiento que realizará la etapa de acondicionamiento (aplica cuando los establecimientos no sean filiales), en el que se formalizan y detallan las condiciones en que serán llevadas a cabo actividades o servicios prestados entre las partes y en el que se describan las obligaciones y responsabilidades para llevar a cabo los trabajos de acondicionamiento. Aplica para todos los medicamentos.

1.14.3 Convenio o acuerdo de almacenamiento y/o distribución

Convenio o contrato de almacenamiento y/o distribución celebrada entre el Licenciario del producto o el titular del ORMH y el fabricante del medicamento (aplica cuando los establecimientos no sean filiales), en el que se formalizan y detallan las condiciones en que serán llevadas a cabo actividades o servicios prestados entre las partes y en el que se describan las obligaciones y responsabilidades para llevar a cabo los trabajos de almacenamiento y distribución; aplica para todos los medicamentos.



1.14.4 Convenio, acuerdo o documento que acredite al licenciario del medicamento

Se debe presentar para productos de fabricación extranjera, cuando el CLV o documento equivalente o la autorización de comercialización otorgada por otra ARN indiquen que el licenciario es diferente al fabricante del medicamento y estos establecimientos no son filiales o casa matriz.

14.4.5 Contrato de comercialización y/o convenio de calidad, así como consentimiento entre los titulares de los registros que integran el combo (cuando aplique)

Contrato de comercialización notariado, en el que se indiquen las obligaciones y responsabilidades de cada uno de los titulares de los ORMH, que integran el combo y/o convenio de calidad, así como consentimiento por escrito.

14.4.6 Convenios o acuerdos de calidad

Presentar el contrato entre el titular del ORMH y el laboratorio tercero autorizado por COFEPRIS (Relación de Laboratorios Terceros Autorizados, en el que se formalizan y detallan las condiciones en que serán llevadas a cabo las actividades o servicios prestados entre las partes y en el que se describan las obligaciones y responsabilidades, en lo referente a los aspectos de calidad y las BPF. Disponible en:

https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/482643/Listado_laboratorios_autorizados_por_COFEPRIS.pdf

1.15 Comité de Moléculas Nuevas

1.15.1 Oficio con la opinión técnica del Comité de Moléculas Nuevas

Oficio con la opinión técnica emitida por el CMN derivada de la reunión realizada entre el solicitante y el mismo Comité, conforme a los Lineamientos de Operación del Comité de Moléculas Nuevas vigentes).

1.15.2 Respuesta a las observaciones del oficio de opinión técnica del Comité de Moléculas Nuevas

En esta sección se presentará la respuesta a las observaciones realizadas en el oficio emitido por el CMN, en caso de que las hubiera, indicando la sección del CTD en el cual, se incluye la información requerida.

1.15.3 Documentación que acredite el sometimiento del Plan de Manejo de Riesgos

El solicitante del ORMH entregará a la DEFFV el PMR para su revisión, previo a la solicitud de reunión técnica con el CMN. Para acreditar el sometimiento del PMR, el solicitante del ORMH puede ingresar alguno de los siguientes documentos:

- ▶ Comprobante de ingreso del PMR a la DEFFV, emitido por el CIS, u
- ▶ Oficio de evaluación del PMR emitido por la DEFFV.



1.16 Información de Patentes

1.16.1 Documentación que demuestre que el solicitante del Registro Sanitario es el titular de la patente o que cuenta con la licencia correspondiente ambas inscritas en el IMPI

1.16.2 Escrito bajo protesta de decir verdad en materia de patentes

El solicitante (nacional o extranjero) deberá manifestar mediante escrito bajo protesta de decir verdad firmado por el representante legal, que cumple con las disposiciones aplicables en materia de patentes, señalando la sustancia o ingrediente activo objeto de la solicitud de ORMH.

1.17 Denominación Distintiva

1.17.1 Propuestas de denominación distintiva

Presentar la denominación distintiva de origen o propuesta.

1.18 Certificado de Libre Venta o documento equivalente

Para obtener el ORMH de fabricación extranjera, se debe presentar lo requerido en el numeral 1.18.1. Certificado de Libre Venta (CLV) o equivalente expedido por la autoridad correspondiente del país de origen.

Para el caso de medicamentos que contengan nuevas entidades moleculares que no hayan sido comercializadas en ningún otro país (por no contar con el ORMH o licenciamiento correspondiente) que se pretendan registrar en México, y que por lo tanto no cuenten con Certificado de Libre Venta (CLV) o equivalente, este podrá ser sustituido por la documentación requerida en el numeral 1.18.2.

1.18.1 Certificado de Libre Venta (CLV) o equivalente expedido por la autoridad correspondiente del país de origen

Algunos de los documentos equivalentes al CLV son el Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) y el Registro de Especialidades Médicas (REM).

1.18.2 Documentación para nuevas entidades moleculares que no cuenten con CLV o equivalente

1.18.2.1 Listado de los informes de estudios clínicos que cuenten con la participación de población mexicana

Para medicamentos que contengan nuevas entidades moleculares que no hayan sido comercializadas en ningún otro país, el CLV o documento equivalente podrá ser sustituido por el informe de estudios clínicos que cuenten con la participación de población mexicana y que demuestren la seguridad, calidad y eficacia del producto. Por lo que en esta sección se debe remitir el listado de dichos informes, indicando: título del estudio, código del estudio y la sección del CTD en que se encuentra localizado.



1.18.2.2 Documento que describa las actividades e intervenciones designadas para caracterizar y prevenir los potenciales riesgos previamente identificados, relacionados con los medicamentos, incluyendo la medición de la efectividad de dichas intervenciones

Esta información es requerida para sustituir el CLV o documento equivalente, adicional a los estudios clínicos que cuenten con la participación de población mexicana para medicamentos huérfanos. Para dar cumplimiento a este requerimiento podrá presentarse alguno de los siguientes documentos:

- ▶ Comprobante de ingreso del PMR a la DEFFV, emitido por el CIS.
- ▶ Oficio de evaluación del PMR emitido por la DEFFV.

1.19 Carta de representación entre el titular y el fabricante del medicamento

Presentar carta de representación entre el titular y el fabricante del medicamento, cuando el laboratorio que lo fabrique en el extranjero no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante del ORMH.

1.20 Requerimientos específicos para diferentes tipos de solicitudes

1.20.1 Hemoderivados

1.20.1.1 Certificado del Expediente Maestro del Plasma/Plasma Master File (PMF)

- ▶ Certificado del Expediente Maestro del Plasma/Plasma Master File (PMF).

Las secciones y anexos actualizados deberán presentarlos en la sección 3.2.S.2.3 Control de materiales de partida.

1.22 Estatus Internacional de Producto Huérfano

1.22.1 Documento que avale la autorización de designación y comercialización de Producto Huérfano

Documento a nivel internacional que demuestre que el medicamento solicitado se encuentra actualmente designado y/o autorizado para comercialización como medicamento huérfano, el cual deberá ser emitido por otras Autoridades Sanitarias WLA (Lista de Autoridades de la OMS) como EMA, FDA de EUA, TGA (Australia), Swissmedic, etc.

Información de casos en México

- ▶ Información de casos diagnosticados en México, utilizando el producto solicitado. La información aceptada para prevalencia en México, es la generada por Instituciones de Salud (reconocidas), tales como el IMSS, ISSSTE, Institutos de Salud, etc.



Información de epidemiología correspondiente a la enfermedad rara

- ▶ Información con referencia de artículos indexados de no más de 10 años con relación a la prevalencia de casos reportados de la enfermedad en la población mexicana, la cual no deberá ser más de 5 pacientes por cada 10 000 habitantes.

Se presenta para los siguientes trámites:

- ▶ Solicitudes de ORMH.
- ▶ Solicitudes de MORMH* por cambio de la indicación terapéutica.

* El cambio puede incluir de manera enunciativa y no limitativa, nueva indicación terapéutica, ampliación del grupo etario, u otros cambios inherentes a la indicación terapéutica.

Se puede presentar de manera opcional en cualquier solicitud de ORMH para dar a conocer la situación internacional de la modificación solicitada.

Se recomienda utilizar el siguiente formato para proporcionar esta información.

Autoridad Reguladora (País/Región)	Fecha de ingreso o designación o Autorización de comercialización	Estatus regulatorio	No. de Autorización/ Licenciamiento	Nombre del producto	Indicación(es) Terapéutica(s) aprobada(s)
		<input type="radio"/> En evaluación			
		<input type="radio"/> Designación de medicamento huérfano			
		<input type="radio"/> Autorización de comercialización			
		<input type="radio"/> Modificaciones de la indicación terapéutica			
		<input type="radio"/> Retiros de solicitud (con motivos)			
		<input type="radio"/> Rechazos o negativas de aprobación (con motivos)			
		<input type="radio"/> Otro			

1.22.2 Literatura de referencia

Se debe presentar la literatura a la que se hace referencia respecto a la indicación terapéutica y la prevalencia, la fuente de la información debe estar claramente identificada.



Calcular la prevalencia estimada e indicar los métodos y los resultados tanto para identificar los datos o la información de origen (artículos indexados, bases de datos, etc.), para calcular la prevalencia puede consultar el documento, *Points to consider on the estimation and reporting on the prevalence of a condition for the purpose of orphan designation*. Las referencias bibliográficas, las bases de datos, los registros y demás fuentes de información médica y epidemiológica utilizadas para estimar la prevalencia deben resumirse en forma de cuadro y deben presentar la información y los resultados más pertinentes de cada estudio, como las características y el tamaño de la población del estudio, la definición de los casos, etc. Si no se dispone de referencias, el solicitante puede proporcionar una justificación que respalde que la enfermedad o afección cumplirá los criterios de prevalencia de una enfermedad huérfana en el momento de la solicitud.

Módulo 2. Resúmenes

El módulo 2 se compone de siete secciones, las guías ICH M4Q (R1), M4S (R2) y M4E (R2) establecen el formato estructural y contenido de los resúmenes que conforman este módulo.

Sección	Especificaciones
2.1 Tabla de contenido del Módulo 2	ICH M4 (R4)
2.2 Introducción	El módulo 2 debe comenzar con una introducción general de los medicamentos huérfanos, incluyendo su clase farmacológica, modo de acción y uso clínico propuesto. En general, la introducción no debe exceder una página.
2.3 Resumen general de calidad	ICH M4Q (R1)
2.4 Resumen global preclínico	ICH M4S (R2)
2.5 Resumen global clínico	ICH M4E (R2)
2.6 Resumen escrito y tabulado preclínico	ICH M4S (R2)
2.7 Resumen clínico	ICH M4E (R2)

Módulo 3. Calidad

La información de calidad debe presentarse en el formato estructurado descrito en la guía ICH M4Q (R1) *Quality Overall Summary of Module 2/Module 3: Quality*, (https://database.ich.org/sites/default/files/M4Q_R1_Guideline.pdf)

Para las solicitudes de otros tipos de productos consultar la siguiente guía.

- **Productos biológicos y hemoderivados:** Preparation of the Quality Information for Drug Submissions in the CTD Format: Biotherapeutic and Blood Products”; Health Canada, 200.



La sección de calidad del CTD proporciona una estructura y formato armonizado para presentar la información en un expediente de solicitud de Reconocimiento de Medicamento Huérfano, así como sus modificaciones.

El contenido de las secciones que conforman el Módulo 3 debe incluir información relevante descrita en las guías ICH existentes, pero no está disponible el contenido armonizado para todas las secciones. Particularmente la sección 3.2.R Información regional debe contener lo indicado en las guías emitidas por las Autoridades Regulatoras. La guía ICH M4Q (R1) no aborda el tipo ni la extensión de los datos de soporte ya que esto es de acuerdo con las guías regionales.

A continuación, se presentan las siguientes notas aclaratorias respecto al contenido de las secciones 3.2.S Fármaco, 3.2.P Producto Terminado, 3.2.R Información regional y 3.1 Referencias de la literatura, aplicables a una solicitud presentada a la COFEPRIS.

3.2.S Fármaco/Biofármaco/Antígeno

Los datos sobre la fabricación, control de calidad y estabilidad del fármaco se deben presentar en las secciones 3.2.S.1 a 3.2.S.7. Cuando el medicamento contenga más de un fármaco se debe presentar la información completa para cada fármaco. En caso de que solicite más de un sitio de fabricación del fármaco cuando existan diferencias en la información de calidad asociados con cada fabricante, el nombre del fabricante debe incluirse en los encabezados de cualquier sección y subsección afectada, para distinguir claramente la información emitida por cada fabricante.

3.2.P Producto Terminado

Para el medicamento y diluyente(s) para reconstitución, la información de esta sección debe presentarse completa en secciones del producto terminado. Los datos sobre la fabricación, control de calidad y estabilidad del producto terminado se deben presentar en las secciones 3.2.P.1 a 3.2.P.8. En caso del que se solicite más de un sitio de fabricación del medicamento y/o diluyente deberá presentar la información completa para cada sitio.

En la sección 3.2.P.1 Descripción y composición del producto terminado, se debe presentar una descripción del medicamento y su composición (formulación), que incluya lo siguiente:

- ▶ Descripción de la forma farmacéutica,
- ▶ Fórmula cuali-cuantitativa, que incluya los fármacos y los aditivos que componen la forma farmacéutica y su cantidad por unidad o según aplique (incluidos los excedentes, si los hay), así como la función de los componentes.
 - Los fármacos y aditivos se deberán expresar como la denominación genérica de la edición vigente de FEUM, cuando en ésta no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.



- Se deberá incluir la composición detallada de aditivos como, p. ej., saborizantes, colorantes, cápsulas de gelatina dura y blanda, recubrimientos, medios de cultivo, soluciones amortiguadoras; así como si se emplean gases durante el llenado.
 - En su caso, expresar en la fórmula si el(os) fármaco(s) y aditivo(s) son de origen recombinante o biológico (animal, humano, órgano o tejido).
- ▶ Descripción de los diluyentes de reconstitución incluidos en las presentaciones, y
 - ▶ Tipo de sistema contenedor-cierre utilizados para la forma farmacéutica y diluyente de reconstitución incluidos en las presentaciones, si aplica.

En la sección 3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación del proceso, para solicitudes de ORMH de fabricación nacional en las cuales se presenten lotes piloto se puede presentar el protocolo de validación del proceso de fabricación.

La información presentada en la sección 3.2.P.4 Control de aditivos debe ser emitida por el fabricante del medicamento o laboratorio responsable del análisis, excepto en la subsección 3.2.P.4.5 Aditivos de origen humano o animal en donde se deben incluir las declaraciones de los proveedores de los aditivos, p. ej., respecto al cumplimiento de la regulación EET/EEB para aditivos como lactosa o cualquier otro aditivo de origen animal.

En 3.2.P.4.6 Aditivos nuevos se deben presentar la información de fabricación, caracterización y controles, con referencias cruzadas a los datos de seguridad de soporte (preclínicos y/o clínicos), para aquellos aditivos utilizados por primera vez en un medicamento o para una nueva vía de administración. La información detallada se presenta en 3.2.A.3 Aditivos.

La información presentada en la sección 3.2.P.5 Control de producto terminado debe ser emitida por el fabricante del medicamento o laboratorio responsable del análisis, indicando claramente la fuente de información.

Se podrá presentar información sobre la caracterización de las impurezas que no haya sido presentada en 3.2.S.3.2 Impurezas.

3.2.P.8 Estabilidad

3.2.P.8.3 Datos de estabilidad

Presentar el protocolo e informe de estabilidad conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, vigente, incluyendo los cromatogramas tipo, espectrogramas tipo o representativos o evidencia analítica generada durante el análisis inicial de los lotes sometidos a estabilidad y del último periodo disponible, requeridos en el numeral 10.26.6 de la citada norma.



En esta sección también se deben incluir los estudios de estabilidad en uso, fotoestabilidad y los estudios de estabilidad del medicamento reconstituido y/o diluido, cuando aplique de acuerdo con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, vigente.

3.2.R Información Regional

Conforme a la guía ICH M4Q (R1) en la sección 3.2.R Regional de la solicitud se debe presentar información adicional regional específica para México.

3.2.R.1 Documentación de producción

Esta información se presenta para las solicitudes de ORMH y las MORMH. En esta sección se deben incluir las carátulas de las órdenes de producción y acondicionamiento, Protocolo Resumido de Fabricación (medicamentos biotecnológicos y productos biológicos) del producto terminado y diluyente (cuando éste se incluye en las presentaciones solicitadas) de:

- ▶ Lotes utilizados en el estudio de estabilidad, sección 3.2.P.8 Estabilidad (Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, vigente);
- ▶ Lotes de los estudios clínicos Fase II y/o Fase III o lotes piloto, lotes de validación;
- ▶ Lotes empleados en el estudio de comparabilidad (en al menos 2 lotes representativos del producto biológico).

3.2.R.2 Otros documentos del control de calidad

La información requerida en esta sección se debe presentar en cualquier solicitud de ORMH y de las MORMH.

En esta sección se deben presentar:

- ▶ Certificados de análisis del(os) fármaco(s), graneles (si aplica), productos intermedios, aditivos, medicamento y diluyente; sistema contenedor-cierre del fármaco, medicamento y diluyente de los lotes registrados en las órdenes de fabricación y acondicionamiento emitidos por los fabricantes correspondientes o por laboratorio responsable del análisis. Se deben incluir la evidencia analítica generada durante el análisis de acuerdo al método empleado (p. ej., espectrogramas, cromatogramas, etc.).
- ▶ Certificados de análisis del medicamento y diluyente de lotes utilizados en los estudios de estabilidad presentados en la subsección 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad, emitidos por los fabricantes correspondientes o por laboratorio responsable del análisis. Se deben incluir la evidencia analítica generada durante el análisis de acuerdo al método empleado (p. ej., espectrogramas, cromatogramas, etc.).



- ▶ Certificados de análisis del(os) materiales de partida o de inicio, reactivos, soluciones, suero fetal o albúmina, medios de cultivo emitidos por el fabricante o proveedor y cuando aplique el fabricante del fármaco o medicamento.
- ▶ Certificado de análisis de los animales empleados en las pruebas analíticas (actividad biológica).
- ▶ Certificados analíticos expedidos por el fabricante del fármaco y por el fabricante del medicamento para fármacos que no se encuentren enlistados en la FEUM o en la Farmacopea del país de origen como fármacos o que por su naturaleza las AR no emitan CBPF.
- ▶ Resultados de la prueba de hermeticidad/prueba de fuga de los lotes utilizados en los estudios de estabilidad, cuando éstos no se reporten en los resultados de los controles del proceso de acondicionamiento. El método analítico de la prueba de hermeticidad se presenta en la sección 3.2.P.5.2 Métodos analíticos.

3.2.R.3 Dispositivo(s) médico(s): Descripción, desempeño, seguridad de uso y fabricante

La información requerida en esta sección se debe presentar en cualquier solicitud de ORMH en la que la(s) presentación(es) solicitada(s) incluya(n) un dispositivo médico que no tenga Registro Sanitario otorgado por la COFEPRIS.

Se debe presentar la descripción detallada de la composición, especificaciones y datos para demostrar la idoneidad del dispositivo de administración, así como la información del fabricante (razón social y domicilio), desempeño y seguridad de uso.

3.2.R.4 Comparabilidad

En el caso de productos biológicos se debe presentar el protocolo de comparabilidad, así como el reporte de la comparabilidad cuando aplique (ver guía ICH Q5E, *Comparability of Biotechnological/Biological Products subject to changes in their manufacturing process*, <https://database.ich.org/sites/default/files/Q5E%20Guideline.pdf>).

3.2.R.8 Evaluación del riesgo para el medio ambiente

Para las solicitudes de ORMH de medicamentos biotecnológicos que presenten una evaluación del riesgo medioambiental en la que se debe evaluar cualquier riesgo potencial para el medio ambiente derivado del uso del medicamento, se recomienda consultar las guías:

- ▶ Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human use (2024), European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CMPH). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-revision-1_en.pdf.



Los riesgos evaluados deben incluir aquellos derivados del uso, almacenamiento y eliminación de medicamentos y productos biológicos, y no debe incluir riesgos derivados de su síntesis o fabricación.

3.3 Literatura de referencia

En esta sección se debe presentar la literatura a la que se hace referencia en las secciones que conforman el Módulo 3, cuando aplique. Se debe presentar copia de las monografías farmacopeicas a las que se hizo referencia a las especificaciones y métodos analíticos de las secciones 3.2.S.4 Control del fármaco, 3.2.P.4 Control de aditivos y 3.2.P.5 Control del producto terminado.

Módulo 4. Información Preclínica

Los informes de los estudios preclínicos deben presentarse en el orden descrito en la guía ICH M4S (R2) *Nonclinical overview and nonclinical summaries of module 2. Organisation of Module 4* (https://database.ich.org/sites/default/files/M4S_R2_Guideline.pdf).

La guía ICH M4S (R2) presenta un formato acordado para la organización de los informes preclínicos en el CTD para las solicitudes que se presentarán a las Autoridades Reguladoras. Esta guía no pretende indicar qué estudios se requieren, simplemente indica un formato apropiado para los datos preclínicos que se han generado. Se debe indicar con una nota (p. ej., “No Aplicable” o “No se realizó estudio”) cuando no se haya realizado ningún estudio o no exista información disponible para una sección o subsección.

Módulo 5. Información Clínica

Los informes de estudios en humanos y la información relacionada deben presentarse en el orden descrito en la guía M4E (R2) *Revision of M4E Guideline on enhancing the format and Structure of benefit-risk information in ICH* (https://database.ich.org/sites/default/files/M4E_R2_Guideline.pdf);

La guía ICH M4E (R2):

- ▶ Proporciona orientación sobre la organización de los informes de estudios clínicos, otros datos clínicos y referencias dentro de un CTD para la autorización de un medicamento huérfano para uso humano.
- ▶ No pretende indicar qué estudios se requieren para un registro exitoso.
- ▶ Recomienda una organización específica para la ubicación de informes de estudios clínicos e información relacionada para simplificar la preparación y revisión de expedientes.

La ubicación de un informe debe estar determinada por el objetivo principal del estudio. Cada informe de estudio debe aparecer en una sola sección. Cuando existan múltiples objetivos, se debe realizar la referencia cruzada del estudio en las distintas secciones. Se debe indicar con una nota (p. ej., “No Aplicable” o “No se realizó estudio”) cuando no se haya realizado ningún estudio o no exista información disponible para una sección o subsección.



5.3.1.3 Reporte de estudios de correlación *In vivo-In vitro*

En esta sección se presentan los informes finales de los estudios de disolución comparativos que proporcionen información de biodisponibilidad (BD).

5.3.1.4 Reporte de los métodos bioanalíticos y analíticos para estudios en humanos

Los métodos bioanalíticos o analíticos para BD o estudios de disolución *in vitro* comúnmente se deben presentar en los reportes de estudios clínicos individuales. Sin embargo, únicamente cuando un método se utiliza en múltiples estudios, el método y su validación deben incluirse en la sección 5.3.1.4 y referenciarse en los reportes de estudios clínicos individuales correspondientes.

5.4 Literatura de Referencia

En esta sección se incluyen las copias de los documentos a los que se hace referencia, incluidos artículos relevantes publicados, minutas de reuniones oficiales u otras guías o recomendaciones regulatorias.

Las copias de las referencias que no se incluyan aquí deben estar disponibles de inmediato en caso de que se soliciten.



Anexo I. Carta de presentación de la solicitud del Oficio de Reconocimiento de Medicamento Huérfano.

Ciudad en la que se emite la carta, México, a fecha

COFEPRIS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA
Dirección Ejecutiva de Autorización de Productos y Establecimientos

Por medio de la presente me dirijo a esta H. Comisión para solicitar el Reconocimiento de Medicamento Huérfano con las características que se describen a continuación.

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Denominación distintiva
Denominación genérica
Forma farmacéutica Elija un elemento.
Vía de administración Elija un elemento.
Consideración de uso Elija un elemento.

Presentación(es)

--

Descripción del material de envase

Envase primario	
Envase secundario	
Dispositivo médico	

Vida útil	
Condiciones de almacenamiento	

Prevalencia

--

Condición conforme al Sistema Internacional de Clasificación

(Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) de la OMS u otros sistemas)

--



Indicación terapéutica propuesta

Posología

Código ATC/Grupo terapéutico

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Concentración

Cada xxx contiene:

Fármaco(s)	Cantidad	Unidades	Observaciones

Aditivo(s)

CADENA DE FABRICACIÓN Y SUMINISTRO

Titular

Razón Social

Domicilio

Licenciario (Bajo Licencia de, cuando aplique)

Razón Social

Domicilio

Fabricante(s) de fármaco(s)/biofármaco(s)

Fármaco/biofármaco

Razón Social

Domicilio



Fabricante(s) de productos intermedios (eliminar cuando no aplique)

Proceso
Razón Social
Domicilio

Fabricante(s) del medicamento

Razón Social
Domicilio

Acondicionador primario

Razón Social
Domicilio

Acondicionador secundario

Razón Social
Domicilio

Fabricante(s) del diluyente (cuando aplique)

Razón Social
Domicilio

Almacén(es)

Razón Social
Domicilio

Distribuidor(es)

Razón Social
Domicilio

LLENAR LOS SIGUIENTES RUBROS CUANDO SEA TITULAR EXTRANJERO (eliminar cuando no aplique)

Representante legal

Razón Social
Domicilio



Importador

Razón Social
Domicilio

Unidad de farmacovigilancia

Razón Social
Domicilio

Representante legal

Nombre y firma



Anexo II. Carta de presentación de la solicitud de Modificación al Oficio de Reconocimiento de Medicamento Huérfano y justificación del cambio.

Ciudad en la que se emite la carta, México, a fecha

COFEPRIS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA
Dirección Ejecutiva de Autorización de Productos y Establecimientos

Por medio de la presente me dirijo a esta H. Comisión para solicitar las siguientes modificaciones al oficio de Reconocimiento de Medicamento Huérfano No. **2X3300EL87XXXX**

Descripción de la MORMH:				
Dice:	Debe decir:	MORMH de acuerdo a Guía de modificaciones respectiva (FDA*, EMA, WHO, etc.)	Referencia de la Sección del CTD	Documentación de soporte
<i>Describir la condición actualmente autorizada.</i>	<i>Enunciar los cambios detalladamente como se indica a continuación: Azul, adición de texto. Anaranjado, eliminación de texto. Verde las modificaciones, abreviaturas o reubicación de textos.</i>		Secciones del CTD que se modifican, p.ej. etapas del proceso de fabricación, estándar, especificaciones. Indicar si esta información es nueva o se actualiza.	Documentación legal y técnica
Justificación:				

* FDA de Estados Unidos de América.

Representante legal

Nombre y firma



Anexo III. Historial del Oficio de Reconocimiento de Medicamento Huérfano.

El número de secuencia es a 4 dígitos y comienza con la secuencia 0000 que hace referencia al sometimiento inicial (solicitud del Oficio de reconocimiento de medicamento huérfano) y el número avanza de manera consecutiva, 0001, 0002, etc., conforme se ingrese su(s) prórroga(s), modificación(es) y de ser el caso escritos libres y corrección(es) interna(s), se recomienda el uso de un número de cuatro dígitos en el nombre de la carpeta de nivel superior.

Secuencia	Número de trámite	Tipo de trámite	Descripción del trámite (Autorización ORMH, MORMH, PORMH, desistimiento, etc.)	Estado del trámite (autorizado, atendido, pendiente, desecho)	Fecha de aprobación	Desistimiento de trámite (Indicar el No. de trámite)
0000	233300EL87XXXX	ORMH	Autorización del ORMH	autorizado		
0001	243300EL87XXXX	MORMH	MORMH técnica: cambio de fabricante del fármaco/biofármaco	atendido		
0002	243300EL87XXXX	MORMH	Modificación: sitio alternativo para la esterilización del tapón para la jeringa prellenada.	atendido		
0003	243300EL4400XX*	EL	Información complementaria al trámite 243300EL87XXXX	pendiente		
0004	183300EL870001	PORMH	Prórroga al Oficio de Reconocimiento de Medicamento Huérfano	autorizado		
0005	203300CI250001	CI	Corrección interna por error ortográfico en la Razón social del Titular	pendiente		233300EL870XXX

Tipo de trámite: **ORMH:** Oficio de Reconocimiento de Medicamento Huérfano, **PORMH:** Prórroga al Oficio de Reconocimiento de Medicamento Huérfano, **MORMH:** Modificación del Oficio de Reconocimiento de Medicamento Huérfano: Modificación Mayor, moderada, menor o cesión de derechos, **EL:** Escrito libre, **CI:** Corrección interna.

* La información complementaria deberá ingresar con la Homoclave EL87.



Anexo IV. Descripción de las actividades sujetas al Aviso de Funcionamiento o Licencia Sanitaria

Los establecimientos en territorio nacional que interviene en la cadena de suministro se solicitan Licencia Sanitaria o Aviso de Funcionamiento ante la COFEPRIS, de acuerdo con la clave SCIAN que le corresponde al establecimiento y la actividad que realiza

(https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5692539&fecha=19/06/2023#gsc.tab=0,
https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/825049/Claves_SCIAN_deEstablecimientos_GirosRegulados_Mayo_2023.xlsx)

Clave SCIAN	Descripción de la actividad	Aviso de Funcionamiento	Licencia Sanitaria	Proceso	Grupo	Subgrupo	Clasificación del Producto	Especificar (Subclasificación del Producto)
325411	Fabricación de materias primas para la industria farmacéutica (Fábrica o laboratorio de materias primas para la elaboración de medicamentos o productos biológicos para uso humano)	NA	X	NA	NA	NA	Fármaco	"Capture Línea de producción – Categoría: Productos, conforme se indica en su licencia sanitaria"
325412	Fabricación de preparaciones farmacéuticas (sólo Fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano)	NA	X	NA	NA	NA	Medicamentos, Biológicos	Medicamentos: Alopáticos, Herbolarios, Homeopáticos, Vitamínicos, Antibióticos, Hormonas, Biológicos: Antibióticos, Hormonas, Vacunas, Toxoides, Hemoderivados, Sueros de origen animal, Antitoxinas de origen animal.
	Fabricación de preparaciones farmacéuticas (Sólo gases medicinales)	NA	X	NA	NA	NA	Medicamentos	N/A
	Fabricación de preparaciones farmacéuticas (Sólo Almacén de acondicionamiento de medicamentos o productos biológicos)	NA	X	NA	NA	NA	Medicamentos, Biológicos	Medicamentos: Alopáticos, Herbolarios, Homeopáticos, Vitamínicos, Antibióticos, Hormonas, Biológicos: Antibióticos, Hormonas, Vacunas, Toxoides, Hemoderivados, Sueros de origen animal, Antitoxinas de origen animal.



Clave SCIAN	Descripción de la actividad	Aviso de Funcionamiento	Licencia Sanitaria	Proceso	Grupo	Subgrupo	Clasificación del Producto	Especificar (Subclasificación del Producto)
433110	Comercio al por mayor de productos farmacéuticos (Almacén de depósito y distribución de medicamentos o productos biológicos para uso humano; con medicamentos que contengan estupefacientes y psicotrópicos; vacunas; toxoides; sueros y antitoxinas de origen animal, y hemoderivados)	NA	X	NA	NA	NA	Medicamentos Biológicos	<p>Medicamentos:</p> <p>Estupefacientes fracción I; Psicotrópicos fracción II; Psicotrópicos fracción III;</p> <p>Biológicos:</p> <p>Vacunas, Toxoides, Hemoderivados, Sueros de origen animal, Antitoxinas de origen animal.</p>
	Comercio al por mayor de productos farmacéutico (Almacén de depósito y distribución de medicamentos o productos biológicos para uso humano, y de remedios herbolarios; sin manejo medicamentos que contengan estupefacientes y psicotrópicos; vacunas; toxoides; sueros y antitoxinas de origen animal, y hemoderivados)	X	NA	Conservación, manipulación, transportación a T.A. y a Temperatura de refrigeración, almacenamiento a T.A. y a Temperatura de refrigeración y/o congelación	Medicamentos	<p>Medicamentos alopáticos fracción IV</p> <p>Medicamentos alopáticos fracción V</p> <p>Medicamentos alopáticos fracción VI</p> <p>Medicamentos homeopáticos</p> <p>Medicamentos herbolarios</p> <p>Medicamentos vitamínicos</p> <p>Medicamentos biotecnológicos</p> <p>Remedios</p> <p>Herbolarios</p>	NA	NA



Bibliografía

1. Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos.
<https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/CPEUM.pdf>
2. Ley General de Salud.
https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=4652777&fecha=07/02/1984#gsc.tab=0
3. Ley de Infraestructura de la Calidad.
https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/LICal_010720.pdf
4. Ley Federal de Procedimiento Administrativo.
https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/112_180518.pdf
5. Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
<https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regla/29.PDF>
6. Reglamento de Insumos para la Salud.
<http://www.ordenjuridico.gob.mx/Documentos/Federal/pdf/wo88318.pdf>
7. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf
8. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad.
https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MP.pdf
9. Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del Expediente Clínico.
<https://www.dof.gob.mx/normasOficiales/4909/SALUD/SALUD.html>
10. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2013, Investigación en Humanos.
https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013
11. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.
https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5424575&fecha=05/02/2016#gsc.tab=0
12. Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012 Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5278341&fecha=21%2F11%2F2012#gsc.tab=0
13. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios.
https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5440183&fecha=07/06/2016#gsc.tab=0
14. Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación para fármacos.
https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5424377&fecha=04/02/2016#gsc.tab=0
15. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia.
https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017#gsc.tab=0



16. Norma Oficial Mexicana NOM-241-SSA1-2021, Buenas prácticas de fabricación de dispositivos médicos. https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5638793&fecha=20/12/2021#gsc.tab=0
17. Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos. <https://www.dof.gob.mx/normasOficiales/4917/salud3a/salud3a.html>
18. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos.
19. Guía para estructurar y redactar la información para prescribir e instructivo". <https://www.gob.mx/cofepris/documentos/guia-para-estructurar-y-redactar-la-informacion-para-prescribir-e-instructivo>
20. Guidance Documents for rare Disease Drug Development, FDA. <https://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/guidance-documents-rare-disease-drug-development>
21. Orphan designation: Overview, EMA. https://www.ema.europa.eu/en/search?f%5B0%5D=ema_medicine_bundle%3Aema_medicine&f%5B1%5D=ema_search_categories%3A83
22. Orphan designation, TGA <https://www.tga.gov.au/resources/guidance/apply-orphan-drug-designation-prescription-medicine#process-for-orphan-drug-designation>
23. Clasificación Internacional de Enfermedades Raras de la OMS. <https://www.who.int/standards/classifications/frequently-asked-questions/rare-diseases>
24. Directrices sobre los detalles de las diversas categorías de modificaciones, sobre la aplicación de los procedimientos establecidos en los capítulos II, II bis, III y IV del Reglamento (CE) No. 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano y medicamentos veterinarios, y sobre la documentación que debe presentarse de conformidad con estos procedimientos. Comisión Europea, 2013. [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802\(04\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802(04))
25. Variations to prescription medicines–excluding variations requiring evaluation of clinical or bioequivalence data. Appendix 2: Variation types–biological medicines. Version 3.0, July 2019. Therapeutic Goods Administration, Department of Health, Australian Government. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2023-08/variations-prescription-medicines-excluding-variations-requiring-evaluation-clinical-bioequivalence-data-appendix-2-variation-types-biological-medicines.pdf>
26. Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. Annex 3 in: The use of essential drugs. Sixth report of the WHO Expert Committee. Geneva, World Health Organization, 1995 (WHO Technical Report Series, No. 850). https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37340/WHO_TRPH_850.pdf?sequence=1&isAllowed=y



27. WHO guidelines on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products. Geneva: World Health Organization; 2003 (WHO/BCT/QSD/03.01). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68932/a85721.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
28. Good manufacturing practices for biological products. Annex 3, in: WHO Expert Committee on Biological Standardization: Fiftieth report. Geneva: World Health Organization; 2016 (WHO Technical Report Series, No. 996, Replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series No. 822). https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/distribution/tRPH996-annex03-gmp-for-biological-products.pdf?sfvRPHn=b04b05b4_1&download=true
29. Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks. Annex 3, in: WHO Expert Committee on Biological Standardization: Sixty-first report. World Health Organization; 2013 (WHO Technical Report Series, No. 978, Replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 878). https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/documents/tRPH_978_annex_3.pdf?sfvRPHn=fe61af77_3&download=true
30. Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty fourth report. Geneva: World Health Organization; 2014: Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 987, Replacement of Annex 3 of WHO Technical Report Series, No. 814). https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/biotherapeutics/tRPH_987_annex4.pdf?sfvRPHn=d4ba378a_5&download=true
31. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/spanish>
32. Guidance for Industry Changes to an Approved NDA or ANDA. FDA, 2004. <https://www.fda.gov/media/71846/download>
33. Guidance for Industry- SUPAC: Manufacturing Equipment Addendum, Guidance. FDA, December 2014- Pharmaceutical Quality/CMC. <https://www.fda.gov/files/drugs/published/SUPAC--Manufacturing-Equipment-Addendum.pdf>
34. ICH, Guidelines. <https://ich.org/page/ich-guidelines>
35. Demonstration of Comparability of Human Biological Products, Including Therapeutic Biotechnology-derived Products, Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), April 1996. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/demonstration-comparability-human-biological-products-including-therapeutic-biotechnology-derived>
36. Guideline on the use of starting materials and intermediates collected from different sources in the manufacturing of non-recombinant biological medicinal products. European Medicines Agency, June 2013. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-use-starting-materials-intermediates-collected-different-sources-manufacturing-non_en.pdf



37. BWP Report on viral safety of plasma-derived and urine-derived medicinal products with respect to Zika virus. European Medicines Agency, September 2016.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/biologics-working-party-report-viral-safety-plasma-derived-urine-derived-medicinal-products-respect_en.pdf
38. CHMP position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products. European Medicines Agency, June 2011.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/position/chmp-position-statement-creutzfeldt-jakob-disease-plasma-derived-urine-derived-medicinal-products_en-0.pdf
39. CHMP position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products. European Medicines Agency, November 2018.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/chmp-position-statement-creutzfeldt-jakob-disease-plasma-derived-urine-derived-medicinal-products_en-0.pdf
40. Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human use (2024), European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CMPH).
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-revision-1_en.pdf
41. Guideline on plasma-derived medicinal products. European Medicines Agency, July 2011.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-plasma-derived-medicinal-products_en.pdf
42. Guidance for Industry for the Submission of Chemistry, Manufacturing and Controls and Establishment Description Information for Human Plasma Derived Biological Products, Animal Plasma or Serum-Derived Products. FDA, 1999.
<https://www.fda.gov/media/124397/download>
43. A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC). European Medicines Agency.
https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/smpec_guideline_rev2_en_0.pdf
44. Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues. European Medicines Agency, December 2014.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf
45. *Points to consider on the estimation and reporting on the prevalence of a condition for the purpose of orphan designation.*
https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/points-consider-estimation-and-reporting-prevalence-condition-orphan-designation_en.pdf
46. Guidance for Sponsors: Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics. Health Canada.
<https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/biologics-radiopharmaceuticals-genetic-therapies/applications-submissions/guidance-documents/information-submission-requirements-biosimilar-biologic-drugs/information-submission-requirements-biosimilar-biologic-drugs.pdf>