



OTROS
DOCUMENTOS

2023



Importación de productos biológicos en EE. UU.

Oficina Económica y Comercial
de la Embajada de España en Washington D.C.

Este documento tiene carácter exclusivamente informativo y su contenido no podrá ser invocado en apoyo de ninguna reclamación o recurso.

ICEX España Exportación e Inversiones no asume la responsabilidad de la información, opinión o acción basada en dicho contenido, con independencia de que haya realizado todos los esfuerzos posibles para asegurar la exactitud de la información que contienen sus páginas.



OTROS
DOCUMENTOS

27 de noviembre de 2023
Washington D.C.

Este estudio ha sido realizado por
Adrián Hernández Pascual, Pilar de Carlos Villellas y Mikel Sainz-
Ezquerria Oseguera

Bajo la supervisión de la Oficina Económica y Comercial
de la Embajada de España en Washington, D.C.

<http://estadosunidos.oficinascomerciales.es>

Editado por ICEX España Exportación e Inversiones, E.P.E.

NIPO: 114-23-011-6



Índice

1. Introducción	4
2. Obtención de la <i>Biologics License Application</i> (BLA)	5
3. Controles en productos autorizados	7
4. Requisitos de importación y documentación necesaria	10



1. Introducción

En Estados Unidos, la importación de productos biológicos está regulada por varias entidades federales, pero la principal agencia responsable de su regulación es la **Administración de Alimentos y Medicamentos** (FDA, por sus siglas en inglés). La FDA es responsable de la regulación de los productos biológicos para uso humano y animal, incluyendo la evaluación y aprobación de nuevos productos biológicos, así como la supervisión de su fabricación, distribución y comercialización.

La FDA define un producto biológico como un “virus, suero terapéutico, toxina, antitoxina, vacuna, sangre, componente sanguíneo o derivado, producto alergénico, proteína (excepto cualquier polipéptido sintetizado químicamente), o producto análogo, o arsfenamina o derivado de arsfenamina (o cualquier otro compuesto orgánico trivalente de arsénico), aplicable a la prevención, tratamiento o curación de una enfermedad o afección del ser humano”.

Además de la FDA, otras agencias federales también pueden tener un papel en la regulación de la importación de productos biológicos en Estados Unidos, dependiendo del tipo de producto y su uso previsto. Algunas de estas agencias incluyen:

- El **Departamento de Agricultura de los Estados Unidos** (USDA, por sus siglas en inglés), que regula los productos biológicos para uso agrícola y la importación de animales vivos y productos derivados de animales.
- La **Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos** (EPA, por sus siglas en inglés), que regula ciertos productos biológicos utilizados en la agricultura y en otros usos ambientales.
- La **Oficina de Control de Activos Extranjeros** (OFAC, por sus siglas en inglés), que regula el comercio y la importación de productos biológicos de ciertos países y entidades específicas que están sancionados por los Estados Unidos.

Es importante tener en cuenta que los requisitos específicos de regulación pueden variar según el tipo de producto biológico, el uso previsto y otros factores, por lo que se recomienda que las empresas que exportan productos biológicos a los Estados Unidos se informen sobre los requisitos específicos de cada agencia reguladora pertinente.

En esta nota, nos vamos a centrar en los **requisitos normativos establecidos por la FDA**.



2. Obtención de la *Biologics License Application* (BLA)

En primer lugar, el **producto biológico debe haber sido aprobado por la FDA**, en concreto por su **Centro de Evaluación e Investigación Biológica (CBER)**. El CBER revisa cuidadosamente cada solicitud de licencia de biológicos para garantizar que el producto cumpla los requisitos reglamentarios y de seguridad de la FDA para su uso seguro, antes de poder entrar en el territorio de los EE. UU. Si se aprueba la solicitud de licencia, la empresa puede importar el producto biológico a los Estados Unidos y comercializarlo en el país. A continuación, se indican los pasos generales para obtener una BLA:

1. Desarrollo de ensayos clínicos:

- 1.1. **Desarrollo preclínico:** Antes de iniciar los ensayos clínicos, el fabricante debe realizar estudios preclínicos para evaluar la seguridad y eficacia del producto en animales. Los resultados de estos estudios se presentan a la FDA como parte de la BLA.
- 1.2. **Ensayos clínicos:** El fabricante debe realizar ensayos clínicos para evaluar la seguridad y eficacia del producto en seres humanos. Los resultados de estos ensayos se presentan a la FDA como parte de la BLA.

2. **Establecer una planta de fabricación:** La FDA exige que los productos biológicos se fabriquen en instalaciones que **cumplan las Buenas Prácticas de Fabricación (cGMP)**. Las empresas deben establecer una planta de fabricación que cumpla estas normas antes de poder exportar productos biológicos a EE. UU. Estas buenas prácticas son vinculantes por el [21.CFR.600](#).
3. **Presentación de la *Biologics License Application* (BLA):** El fabricante presenta la BLA a la FDA, con información detallada sobre el producto, incluida su composición, proceso de fabricación, datos clínicos y etiquetado propuesto. Según el tipo de biológico que la empresa quiera introducir en el comercio interestatal deberá aportar un formulario diferente, que se puede encontrar en el siguiente [enlace](#).
4. **Revisión de la FDA:** La FDA revisa la BLA para determinar si el producto es seguro, eficaz y de alta calidad y podrá solicitar información adicional o aclaraciones antes de tomar una decisión. El proceso de revisión puede durar de varios meses a un año o más, dependiendo de la complejidad del producto biológico.
5. **Aprobación de la FDA:** Si la FDA aprueba la BLA, el fabricante puede comercializar el producto en Estados Unidos para la indicación o indicaciones aprobadas.

Es importante tener en cuenta que el proceso de tramitación de la BLA puede durar varios años y requiere una inversión significativa de tiempo, recursos y experiencia. El fabricante debe colaborar estrechamente con la FDA durante todo el proceso para garantizar que la solicitud cumple las normas de seguridad, eficacia y calidad de la agencia.

TRAMITACIÓN DE LA *BIOLOGICS LICENSE APPLICATION* (BLA)



Se debe realizar un buen diseño de los estudios pre-clínicos y clínicos



Los productos biológicos se deben fabricar en instalaciones que cumplan las Buenas Prácticas de Fabricación (cGMP)



Al presentar la BLA a la FDA, el fabricante debe incluir información detallada sobre el producto (composición, proceso de fabricación, datos clínicos y etiquetado).



La FDA revisa la BLA para determinar si el producto es seguro, eficaz y de alta calidad. Se puede pedir información adicional

Fuente: FDA.

3. Controles en productos autorizados

Después de la aprobación de la BLA y la emisión de una licencia de biológicos, el fabricante de productos biológicos debe seguir cumpliendo con los requisitos de la FDA para garantizar la seguridad, pureza y potencia continuas del producto. Entre los seguimientos necesarios, se incluyen:

1. Nuevamente, el **cumplimiento de las cGMP** de manera segura y consistente.
2. **Vigilancia de seguridad poscomercialización:** Aun habiendo obtenido la BLA, es necesario un **seguimiento posterior a la aprobación**. Una vez aprobado el producto biológico, la empresa debe seguir controlando su seguridad y eficacia mediante estudios posteriores a la aprobación y notificando los acontecimientos adversos a la FDA. La [FDA](#) lleva a cabo la **farmacovigilancia poscomercialización** para realizar el seguimiento y evaluar la seguridad de los productos médicos después de que se han aprobado y comercializado. La farmacovigilancia es un proceso continuo y sistemático que involucra la recopilación, análisis y evaluación de información sobre la seguridad de los productos médicos, también sobre reacciones alérgicas. La FDA recibe informes de eventos adversos en los consumidores, proveedores de atención médica y fabricantes de productos médicos. Los informes se recopilan en la base de datos del Sistema de Notificación de Eventos Adversos ([FAERS](#)) de la FDA. La FDA también realiza estudios de poscomercialización para evaluar la seguridad y eficacia de todos los productos médicos. Este proceso está regulado bajo **la Ley de Modificaciones de la Administración de Alimentos y Medicamentos de 2007 (FDAAA)**. El proyecto de ley incluyó disposiciones para aumentar la transparencia y la responsabilidad de la FDA, mejorar la revisión y aprobación de medicamentos y productos biológicos, y fortalecer la vigilancia de la seguridad de los medicamentos y productos biológicos después de su comercialización.

Este texto incluye los siguientes requisitos, pero se puede encontrar más información en el texto de la norma [H.R.3580](#).

- a) **Mejora de la transparencia y la responsabilidad de la FDA:** La FDAAA requiere que la FDA publique información sobre los ensayos clínicos en un registro público y establezca un sitio web para proporcionar información sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos y productos biológicos.
- b) **Mejora de la revisión y aprobación de medicamentos y productos biológicos:** La FDAAA estableció plazos para la revisión y aprobación de medicamentos y productos biológicos, y requiere la evaluación continua de los datos de seguridad y eficacia después de la aprobación.
- c) **Fortalecimiento de la vigilancia de seguridad de los medicamentos y productos biológicos después de su comercialización:** La FDAAA estableció requisitos para la presentación de informes de eventos adversos y la realización de estudios de seguridad

posteriores a la comercialización para garantizar la seguridad de los medicamentos y productos biológicos después de su comercialización.

- d) **Requisitos para la seguridad y eficacia de los medicamentos y productos biológicos:** La FDAAA estableció requisitos para la evaluación de la seguridad y eficacia de los medicamentos y productos biológicos, incluyendo la inclusión de grupos de población específicos en los ensayos clínicos.

3. Seguir los procedimientos para **registrar y listar el producto MMA¹ y proponer un código nacional de medicamento o NDC**: Para obtener un NDC (siglas inglesas de “Número de Identificación de Droga”) para un producto MMA, el fabricante debe seguir los procedimientos establecidos en [21.CFR.207.33](#). Aunque el fabricante puede proponer un cambio en el código del fabricante o del producto, el producto MMA difiere del medicamento aprobado por la FDA o del producto biológico con licencia de la FDA sólo en lo que respecta a la declaración de etiquetado. Por lo tanto, la FDA recomienda que el fabricante que busca un NDC para un producto MMA obtenga un nuevo código de fabricante para evitar confusiones potenciales entre paquetes de productos con el mismo nombre. Si la etiqueta del producto MMA incluye un NDC, el producto MMA debe llevar sólo el NDC que la FDA asigna al producto MMA y debe listarse en la categoría de comercialización para productos aprobados en múltiples mercados, que la FDA ha agregado al sistema de registro y listado.

Los procedimientos para registrar y listar un producto biológico, incluido el producto MMA, se rigen por las [regulaciones de la FDA](#) para el registro y listado de establecimientos extranjeros y nacionales que fabrican, envasan, etiquetan o almacenan productos farmacéuticos, incluidos los productos biológicos. La información requerida incluye el nombre y la dirección del establecimiento, el nombre y la dirección del propietario o el controlador del establecimiento, el nombre y la dirección del agente de contacto, el tipo de actividad del establecimiento, el número de identificación del establecimiento y la lista de todos los productos farmacéuticos que fabrican, envasan, etiquetan o almacenan. Además, se requiere que actualicen su registro y lista de productos anualmente.

4. **Actualización de la información del producto:** El fabricante debe actualizar la información sobre el producto, como el etiquetado, el envasado y las instrucciones de uso, de acuerdo con los requisitos de la FDA.

Para un importador de productos biológicos a Estados Unidos, es fundamental verificar que los productos que importa cumplan los reglamentos que prohíben o restringen el uso de determinados ingredientes, así como los requisitos del [Programa de Verificación de Proveedores Extranjeros](#) (PVPE) de la FDA. La FDA también ofrece un Programa Voluntario de Importadores Calificados (VQIP) para importadores que cumplen ciertos requisitos y que pueden recibir beneficios adicionales, como una revisión y liberación prioritarias de los productos importados.

¹ *Multi-market approved product.* Un producto MMA es un medicamento o producto biológico aprobado por la FDA que se fabricó originalmente fuera de Estados Unidos y está autorizado para su comercialización en otro país, pero que ahora se importa a Estados Unidos y se autoriza para su comercialización en Estados Unidos por el fabricante.

Además, en el caso de los suplementos² de un producto biológico autorizado, se da específicamente la necesidad de evaluar y abordar el impacto potencial de las condiciones de envío sobre la seguridad y eficacia, identidad, calidad, pureza o potencia del producto, incluyendo la estabilidad del producto farmacéutico. El suplemento también debe cumplir los requisitos aplicables de buenas prácticas de fabricación en virtud de la Ley FD&C y la [normativa de la FDA](#), y deben establecerse y conservarse registros de buenas prácticas de fabricación en virtud de la normativa de la FDA.

5. **Inspecciones regulares de la FDA:** El fabricante está sujeto a inspecciones regulares de la FDA para garantizar el cumplimiento continuo de las regulaciones y los requisitos de la agencia. Durante una inspección, los inspectores de la FDA revisan los registros de fabricación y control de calidad, los procedimientos de fabricación y control, los sistemas de documentación, los procedimientos de validación, el personal y los sistemas de gestión de calidad. La frecuencia de las inspecciones de la FDA puede variar dependiendo del historial de cumplimiento del fabricante y de la complejidad y riesgo del producto biológico fabricado. Los fabricantes de productos biológicos deben mantener registros precisos y completos de fabricación y control de calidad y estar preparados para una inspección en cualquier momento. En la guía ["Inspección de las instalaciones de fabricación de productos biológicos"](#), publicada por la FDA en 2004, se proporciona información detallada sobre los requisitos y expectativas para las inspecciones de la FDA en las instalaciones de fabricación de productos biológicos y se abordan temas específicos de las inspecciones de productos biológicos, incluyendo la supervisión de la fabricación y el control de calidad, la validación de procesos, la documentación de lotes y la seguridad y eliminación de residuos biológicos.

² BLA *Supplements* se refiere a los suplementos presentados como una solicitud de cambio a un producto biológico con licencia aprobada, conocido como una Solicitud de Licencia de Biológicos (BLA). Los BLA *Supplements* son presentados a la FDA para su aprobación y están sujetos a regulaciones específicas. Los suplementos pueden incluir cambios en la formulación, la fabricación, la etiqueta o la información de prescripción.

4. Requisitos de importación y documentación necesaria

Aparte del proceso de aprobación y de mantener los estándares tras la concesión de la BLA, es necesario cumplir una serie de **requisitos de importación** exigidos tanto por la FDA como por otras agencias, según los casos, así como por el **Servicio de Aduanas y Protección de Fronteras de Estados Unidos** (CBP). A continuación, se detallan estos requisitos:

➤ **Registro:** Los fabricantes, distribuidores y/o importadores de productos biológicos deben registrarse en la [FDA](#) antes de importar los productos a Estados Unidos. El registro debe incluir [información](#) sobre la empresa, sus instalaciones y los productos que se importan y el importador debe transmitir la información de entrada requerida por la FDA, utilizando la Interfaz automatizada de intermediarios (ABI), a través del sistema electrónico de tramitación de importaciones del **Servicio de Aduanas y Protección de Fronteras de Estados Unidos** (CBP) al sistema electrónico de tramitación de importaciones de la FDA. El importador registrado es responsable de garantizar que el producto biológico importado cumpla todas las leyes y reglamentos estadounidenses. El importador debe estar registrado en la FDA y proporcionar a la agencia su número de registro. En el caso de los productos biológicos, el *Importer of Record* (IOR), o importador FDA, suele ser la empresa o persona que importa el producto a Estados Unidos, ya sea para su distribución comercial o para uso personal. Además, se requiere una Licencia de Establecimiento de Importación (IEL, por sus siglas en inglés) emitida por el CBER ([aquí](#) puede encontrar más información).

➤ **Etiquetado:** El etiquetado queda regulado bajo la sección [21.CFR.201](#). En el siguiente [enlace](#), se puede acceder a todas las guías recopiladas por la FDA en relación con el etiquetado de productos biológicos. La etiqueta debe incluir lo siguiente:

- **Nombre y dirección** del fabricante, distribuidor o importador del producto biológico.
- **Nombre común del producto biológico**, así como cualquier marca registrada o comercial utilizada.
- **Descripción del contenido**, incluyendo la cantidad neta de producto y el número de dosis por envase.
- **Instrucciones** de uso, almacenamiento y manipulación del producto biológico.
- **Fecha de caducidad o fecha de fabricación** del producto biológico.
- **Advertencias y precauciones** de uso, incluyendo cualquier efecto secundario conocido o riesgo potencial asociado con el uso del producto biológico.
- **Contenido neto:** La etiqueta debe indicar la cantidad neta del producto biológico en el envase.
- **Almacenamiento:** La etiqueta debe indicar las condiciones de almacenamiento adecuadas para el producto biológico.



A modo de ejemplo, la etiqueta del producto tendría que ser de la siguiente manera:

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use PROPRIETARY NAME safely and effectively. See full prescribing information for PROPRIETARY NAME.

PROPRIETARY NAME (nonproprietary name) dosage form, route of administration, controlled substance symbol
Initial U.S. Approval: YYYY

WARNING: TITLE OF WARNING

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Text (4)
- Text (5.x)

RECENT MAJOR CHANGES

Section Title, Subsection Title (x.x)

M/YYYY

Section Title, Subsection Title (x.x)

M/YYYY

INDICATIONS AND USAGE

PROPRIETARY NAME is a (insert FDA established pharmacologic class text phrase) indicated for ... (1)

Limitations of Use

Text (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Text (2.x)
- Text (2.x)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Dosage form(s): strength(s) (3)

CONTRAINDICATIONS

- Text (4)
- Text (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Text (5.x)
- Text (5.x)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence > x%) are text (6.x)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact name of manufacturer at toll-free phone # or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Text (7.x)
- Text (7.x)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Text (8.x)
- Text (8.x)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling OR and Medication Guide.

Revised: M/YYYY

- Además, la declaración de etiquetado debe indicar que el producto está autorizado para su venta en el país extranjero en el que se pretendía comercializar originalmente y que cumple las normas de la autoridad reguladora de dicho país. La declaración también debe indicar que el producto está autorizado por el fabricante para su venta en Estados Unidos en virtud de la [sección 801\(d\)\(1\)\(B\) de la Ley FD&C](#).

"Authorized for sale in [insert name of country where product was originally intended to be marketed]. The [insert product name] meets the standards of [insert name of country's regulatory authority]. Authorized by [insert name of manufacturer] under 21 CFR 314.107(d)(1) or 21 CFR 601.12(f)(1) for sale in the United States."

➤ **Documentación:** Los productos biológicos importados deben ir acompañados por la documentación adecuada que demuestre que cumplen los requisitos de la FDA así como los [requisitos de importación](#) establecidos por CBP. Las regulaciones referentes a estos permisos quedan recogidas en el [9CFR.104](#). Se requiere un permiso separado para cada envío de producto biológico a importar, y también se requiere un permiso para cada envío de tránsito de productos biológicos que se muevan a través de Estados Unidos. En concreto, la sección 104.2 especifica que se pueden emitir tres tipos de permisos para importar productos biológicos: 1) para investigación y evaluación; 2) para distribución y venta; o 3) para envío de tránsito solamente.



A continuación, se explican los documentos más importantes necesarios para la importación de productos biológicos a EE. UU. desde España.

1. Certificado de Análisis (COA)

El importador estadounidense solicitará el COA al fabricante antes de la importación del producto biológico. El COA proporciona información sobre las características físicas, químicas y biológicas del producto biológico y se utiliza para verificar su calidad.

2. [Permiso de exportación](#)

El Certificado Sanitario debe ser solicitado por el exportador del producto al organismo sanitario del país de origen, que es el responsable de emitir el documento. Una vez obtenido el Certificado Sanitario, el exportador debe presentarlo junto con el resto de la documentación requerida para la importación de productos biológicos en Estados Unidos ante las autoridades competentes del país importador, que en este caso son la FDA y el USDA. Básicamente, este certificado asegura que el producto cumple los requisitos sanitarios y fitosanitarios, y es necesario para asegurar la protección de la salud pública en el país importador.

3. [Certificado de Origen](#)

Es un documento que certifica el país de origen del producto biológico. La [aduanas estadounidense](#) lo solicita en el momento de la importación del producto biológico para determinar los aranceles y otros impuestos aplicables.

4. [Factura comercial](#) y Documentos de Transporte

La factura comercial es un documento esencial en el proceso de importación de productos biológicos en Estados Unidos. Este documento es solicitado por el importador estadounidense antes de la importación del producto biológico. La factura comercial describe el producto biológico que se está exportando, proporcionando detalles como su valor, cantidad y otros detalles relevantes.

Los documentos de transporte, como el conocimiento de embarque o el *air waybill*, detallan la ruta y los términos y condiciones de transporte del producto³.

³*Packing list*: La lista de empaque debe proporcionar un desglose detallado del contenido del envío, incluyendo el número y tipo de paquetes, sus dimensiones y su peso.

Conocimiento de embarque/Carta de porte aéreo: El conocimiento de embarque o guía aérea es un documento que sirve como recibo del envío por parte del transportista. Incluye el origen del envío, el destino y otra información clave sobre el envío.

Información sobre el importador registrado (IOR): El IOR es la persona o entidad responsable de garantizar que el producto biológico importado cumpla con todas las leyes y reglamentos de los Estados Unidos. El nombre, dirección y número de registro de la FDA del IOR deben incluirse en todos los documentos de importación.



Pueden consultarse más datos sobre este tipo de documentos en las siguientes notas técnicas más generales de importación publicadas por ICEX:

- [Guía para la importación en EE. UU.](#)
- [Requisitos para la importación de muestras comerciales en EE. UU.](#)

5. Permiso de importación

El permiso de importación es un documento emitido por la Servicio de Inspección Sanitaria de Animales y Plantas ([APHIS](#), por sus siglas en inglés) que autoriza la importación de productos biológicos en Estados Unidos. Para obtener el permiso, es necesario completar un formulario de solicitud, proporcionar documentación de respaldo y pagar las tarifas correspondientes. APHIS revisará la solicitud y emitirá el permiso si se cumplen todos los requisitos. El proceso de solicitud de permisos de importación puede ser largo y complejo, por lo que se recomienda comenzar el proceso con suficiente antelación antes de la fecha prevista para la importación.

6. Permiso veterinario

En general, se necesita un [permiso veterinario del USDA](#) para los materiales derivados de animales o expuestos a materiales de origen animal. Los materiales que requieren dicho permiso incluyen: tejidos animales, sangre, células o líneas celulares de origen ganadero o avícola, extractos de ARN/ADN, hormonas, enzimas, anticuerpos monoclonales para uso *in vivo* en especies no humanas, ciertos anticuerpos policlonales, antiseros, envíos a granel de reactivos de kits de prueba y microorganismos, incluyendo bacterias, virus, protozoos y hongos.

Estos permisos también son exigidos en el caso de los productos biológicos de origen animal que **se exportan desde Estados Unidos y luego se devuelven a este país**. En general, los requisitos específicos para estos productos dependen del tipo de producto y del país al que se hayan exportado. Para más información acuda al siguiente [enlace](#).

7. Permiso CDC

Según el [42CFR.71.54](#), se requiere un **permiso expedido por los [Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades](#)** (CDC, por sus siglas en inglés) para importar cualquier agente biológico infeccioso, sustancia o vector infeccioso a Estados Unidos. Se puede realizar [inspecciones](#) antes de expedir el permiso. El importador debe cumplir todos los requisitos y condiciones del permiso y aplicar medidas de bioseguridad acordes con el peligro que plantea el agente infeccioso.



Además de estos pasos, las empresas también pueden considerar la posibilidad de asociarse con una empresa de consultoría reguladora para ayudar a navegar por el complejo panorama normativo y garantizar el cumplimiento de todos los reglamentos pertinentes.

icex



Si desea conocer todos los servicios que ofrece ICEX España Exportación e Inversiones para impulsar la internacionalización de su empresa contacte con:

Ventana Global

913 497 100 (L-J 9 a 17 h; V 9 a 15 h)

informacion@icex.es

Para buscar más información sobre mercados exteriores [siga el enlace](#)

www.icex.es

