



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**“REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS
BIOTECNOLÓGICOS”**

TESINA

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

YOSELIN PALMA HERRERA



MÉXICO, D.F.

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

Presidente: María del Socorro Alpizar Ramos
Vocal: Verónica Zamora Salazar
Secretario: Rafael Hernández Medina
1er. Suplente: Eduardo Jiménez Leyva
2do. Suplente: Jorge Rafael Martínez Peniche

El presente trabajo se desarrolló en las instalaciones de la Farmacopea de los
Estados Unidos Mexicanos.

Río Rhin 57, Col. Cuauhtémoc. C.P. 06500, México D.F.

QFB Rafael Hernández Medina
Asesor

Yoselin Palma Herrera
Sustentante



ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	V
INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	2
Objetivos generales.....	2
Objetivos particulares.....	2
GENERALIDADES.....	3
Definición de Medicamento Biotecnológico.....	3
Obtención de Medicamentos Biotecnológicos.....	5
Importancia de los Medicamentos Biotecnológicos.....	9
Mercado internacional de Medicamentos Biotecnológicos.....	11
Mercado de biotecnológicos en México.....	13
Aspectos regulatorios	17
RESULTADOS Y ANÁLISIS.....	20
Regulación internacional.....	18
Organización Mundial de la Salud.....	18
Agencia Europea de Medicamentos.....	21
Conferencia Internacional de Armonización.....	22
Especificaciones: Procedimientos de prueba y criterios de aceptación para productos biotecnológicos/biológicos. Q6B.....	22
Calidad de productos biotecnológicos: pruebas de estabilidad de productos biotecnológicos/biológicos. Q5C.....	23
Estudios preclínicos de seguridad para productos derivados de biotecnología S6(R1)	23



Análisis de la evolución de la regulación mexicana en materia de Medicamentos Biotecnológicos.....	24
Panorama actual de la regulación nacional e internacional de medicamentos biocomparables.....	25
Aspectos destacables de la NOM-EM-001-SSA1-2012.....	28
CONCLUSIONES.....	42
BIBLIOGRAFÍA.....	43



ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
BPF	Buenas prácticas de fabricación
BSE	Encefalopatía espongiforme bovina (por sus siglas en inglés, <i>Bovine Spongiform Encephalopathies</i>)
CCAyAC	Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura
CMS	<i>Centers for Medicare & Medicaid Services</i>
CNFV	Centro Nacional de Farmacovigilancia
Cofemer	Comisión Federal de Mejora Regulatoria
Cofepris	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
DOF	Diario Oficial de la Federación
EM	Estado miembro
EMA	Agencia Europea de Medicamentos (por sus siglas en inglés, <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencia de Alimentos y Medicamentos (por sus siglas en inglés, <i>Food and Drug Administration</i>)
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
ICH	Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (por sus siglas en inglés, <i>International Conference on Harmonisation</i>)
IMS	<i>Intercontinental Medical Statistics Health</i>
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
LGS	Ley General de Salud
MB	Medicamento biotecnológico
OMS	Organización Mundial de la Salud
PNO	Procedimiento normalizado de operación
PwC	<i>PricewaterhouseCoopers</i>
RAM	Reacción adversa medicamentosa
rDNA	ADN recombinante
RIS	Reglamento de Insumos para la Salud
TSE	Encefalopatía espongiforme transmisible (por sus siglas en inglés, <i>Transmissible Spongiform Encephalopathies</i>)



INTRODUCCIÓN

Este trabajo se compone de tres secciones: generalidades, aspectos regulatorios internacionales sobre medicamentos biotecnológicos, y discusión de la regulación de medicamentos biotecnológicos (MB) en México.

Se presentan primeramente las Generalidades en cuanto al tema de MB: su definición en México y el concepto que se le da de acuerdo a un estándar internacional como la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés). Así mismo se describe la naturaleza que presentan los medicamentos biotecnológicos y su proceso de obtención. Se menciona además la importancia que tiene este tipo de medicamentos considerando las enfermedades y padecimientos que pueden ser tratadas a través de ellos y al mercado de la industria biotecnológica que, como se observará más adelante, ha ido aumentando en los últimos años. Para aportar una visión global del tema se hace una revisión de la situación internacional de la regulación de MB, considerando los casos particulares de autoridades como la EMA, OMS e ICH.

Como parte de los resultados y la discusión se muestra el desarrollo y avance de la regulación de productos biotecnológicos en el país, discutiendo los cambios que se han realizado en la reglamentación, sobre todo en el ámbito de MB biocomparables, e incluyendo los aspectos más importantes de la NOM-EM-001-SSA1-2012, que cobran relevancia por definir los requisitos para la producción y comercialización de medicamentos biotecnológicos que aseguren la eficacia y seguridad del producto.



OBJETIVO GENERAL

- Analizar la regulación vigente aplicable de medicamentos biotecnológicos en México.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Evaluar el avance que ha presentado la industria biotecnológica estudiando el crecimiento de dicho sector en la última década.
- Discutir la importancia que tiene la creación de una regulación en materia de biotecnológicos y revisar de manera particular el caso de México.



GENERALIDADES

Definición de Medicamento Biotecnológico.

La Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico describe a la Biotecnología como:

“[...] la aplicación de la ciencia y la tecnología a los organismos vivos, así como a sus partes, productos y modelos, para alterar el material vivo o inerte, con el fin de producir conocimientos, bienes y servicios”¹

La acepción que proporciona la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés) sobre productos derivados de biotecnología menciona que estos son:

“[...] productos que provienen de células caracterizadas a través del uso de una variedad de sistemas de expresión incluyendo bacterias, levaduras, insectos, plantas, y células mamíferas. Las sustancias activas incluyen proteínas y péptidos, sus derivados y productos de los que ellos son componentes: pueden ser derivados de cultivos celulares o producto de la utilización de tecnología ADN recombinante incluyendo producción por plantas y animales transgénicos. Algunos ejemplos incluyen pero no se limitan a: citosinas, activadores plasminógenos, factores de plasma recombinantes, factores de crecimiento, proteínas de fusión, enzimas, receptores, hormonas, y anticuerpos monoclonales”²

En México se define al biofármaco dentro del marco regulatorio del Reglamento de Insumos para la Salud (RIS) en su artículo 81, refiriéndose así como:

“[...] toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga actividad farmacológica, que se identifique por sus propiedades físicas, químicas y biológicas y que reúna las condiciones para ser empleada como principio activo de un medicamento biotecnológico”³

Así mismo un medicamento biotecnológico queda definido en la misma disposición como:

“[...] toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en



forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas”³

De acuerdo al artículo 81 del RIS dentro de las categorías de biofármacos y medicamentos biotecnológicos se encuentran:

“[...] Las Proteínas recombinantes: Las proteínas producidas por cualquier ente biológico procarionta o eucariota al que se le introduce, por técnicas de ingeniería genética, una secuencia de ácido desoxirribonucleico que las codifica;

Los anticuerpos monoclonales: Las inmunoglobulinas intactas producidas por hibridomas, inmunocombinados, fragmentos de inmunoglobulinas y proteínas recombinantes derivadas de inmunoglobulinas;

Los péptidos sintéticos: Los péptidos constituidos por menos de cuarenta aminoácidos producidos por técnicas de biotecnología molecular;

Ácidos nucleicos sintéticos o de plásmidos: Los ácidos nucleicos obtenidos de plásmidos naturales o modificados por técnicas de ingeniería genética”³

Si bien un medicamento o producto biotecnológico puede ser clasificado como producto biológico debido a su fuente de origen, que en ambos casos sería un organismo vivo, no deben confundirse ambos términos. La Ley General de Salud (LGS) en su artículo 229 considera como producto biológico a aquellos toxoides, vacunas y preparaciones bacterianas de uso parenteral; vacunas virales de uso oral o parenteral; sueros y antitoxinas de origen animal; hemoderivados; vacunas y preparaciones microbianas para uso oral, estas últimas para efectos inmunológicos; materiales biológicos para diagnóstico que se administran al paciente; hormonas macromoleculares, enzimas y las demás que determine la Secretaría de Salud.⁴

Por otro lado existen diferencias regulatorias entre ellos, por citar una de ellas tenemos que para la liberación de un biotecnológico se requiere del cumplimiento del punto 9.10 de la norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-2006 que nos habla sobre el control de la distribución, además se deberá cumplir con lo establecido en el artículo 138 del Reglamento de Insumos para la Salud en donde se señala que



para la importación de medicamentos biotecnológicos se debe contar con el certificado analítico del fabricante y con los resultados analíticos correspondientes presentados en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos; mientras que para el caso de un producto biológico o hemoderivado se debe presentar la solicitud de Permiso para Venta o Distribución del lote de productos biológicos o hemoderivados ante Cofepris y posteriormente se puede dar la realización de la visita de verificación y los paquetes de muestra obtenidos podrán ser analizados por la CCAyAC o por un Tercero Autorizado que finalmente emitirá los resultados analíticos para poder fundamentar así la Liberación de Lotes de Producto Terminado de Productos Biológicos y Hemoderivados.

Obtención de medicamentos biotecnológicos

En este apartado se abordarán los principales pasos necesarios para la obtención de proteínas recombinantes y los elementos esenciales que se requieren de acuerdo al sistema de expresión, dicho sistema puede ser de tipo procarionta o eucariota.

Los productos derivados de procesos biotecnológicos pueden obtenerse a partir de diversas fuentes, como son los cultivos de líneas celulares de mamíferos, insectos o células vegetales, microorganismos, hibridomas, animales o plantas transgénicas, modificación de proteínas, entre otros. No todos cuentan con estándares internacionales para evaluar su identidad, potencia y pureza. Los productos que se obtienen de procesos biotecnológicos son muy similares a aquellos aislados de fuentes naturales.⁵

La esencia de la tecnología del ADN recombinante (rDNA) es el aislamiento y replicación de un gen deseado de una especie y su inserción en células de otra especie (*host cells*) (Michael S. Greenfield)⁶ El organismo que recibe material genético de otro organismo se denomina transgénico, y gracias a este nuevo ADN es capaz, en muchos casos, de producir proteínas novedosas llamadas heterólogas (ya que provienen de otra especie). Indudablemente, esta alternativa



abre la oportunidad al diseño y desarrollo de organismos transgénicos para que produzcan proteínas de valor social y comercial y también al desarrollo de nueva tecnología biológica para la producción de proteínas recombinantes (Bolívar, 2007).⁷

El primer paso para la producción de una proteína recombinante es el aislamiento del gen identificado que es responsable de la expresión del producto deseado. Después del aislamiento y caracterización del gen, este es insertado dentro de pequeñas piezas circulares de DNA llamadas plásmidos (Bhopale y Nanda, 2005).⁸

Diseñar el sistema óptimo para la producción de proteína recombinante involucra muchos pasos cruciales:

- 1) Selección de la cepa hospedera que permita el correcto plegamiento y modificaciones post-traduccionales.
- 2) Elección de un adecuado vector (episomial o integrativo) con un apropiado promotor (constitutivo, inducible o represible) y un marcador selectivo.
- 3) Codón optimizador del gen.
- 4) Fusión del gen a un tag epitope si es necesario para la purificación por afinidad o detección de la proteína-r.
- 5) Elección de la secuencia señal para dirigir la proteína-r al medio intracelular o extracelular.
- 6) Prevención de escisiones proteolíticas del producto,
- 7) Diseño del medio de fermentación (fuentes de carbono y nitrógeno, condiciones de la inducción).
- 8) Optimización de los parámetros del bioproceso (temperatura, pH, transferencia de oxígeno) (Eda, 2012).⁹

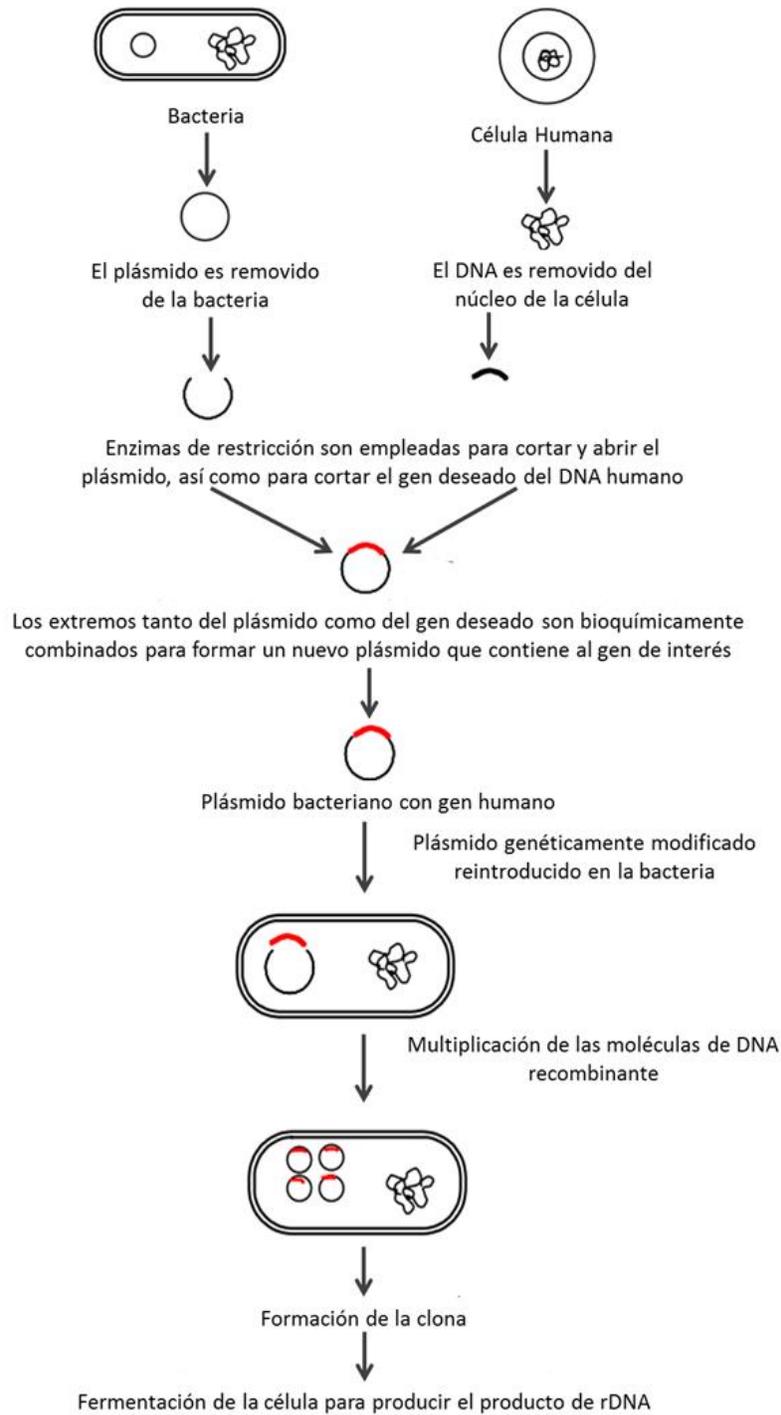


Figura 1. Proceso general para la obtención de productos de rDNA. Tomado de Bhopale y Nanda, 2005.

El aspecto a considerar para la elección de la cepa huésped y el sistema promotor es que algunos sistemas bacterianos no son capaces de hacer modificaciones postraduccionales, las cuales pueden ser esenciales para la actividad de la proteína de interés.

Las clonas de la célula hospedera transformada son aisladas y aquellas que produzcan la proteína de interés en cantidades deseadas son preservadas bajo condiciones apropiadas como un banco maestro de células. El banco de células es caracterizado y propiamente mantenido para su uso en subsecuentes procedimientos de transformación. El banco de células debe ser probado periódicamente para comprobar la viabilidad de las células, estabilidad genética y fenotípica. Las células del cultivo funcional pueden ser escaladas para producir el producto en *roller bottles* o fermentadores (Bhopale y Nanda, 2005).⁸

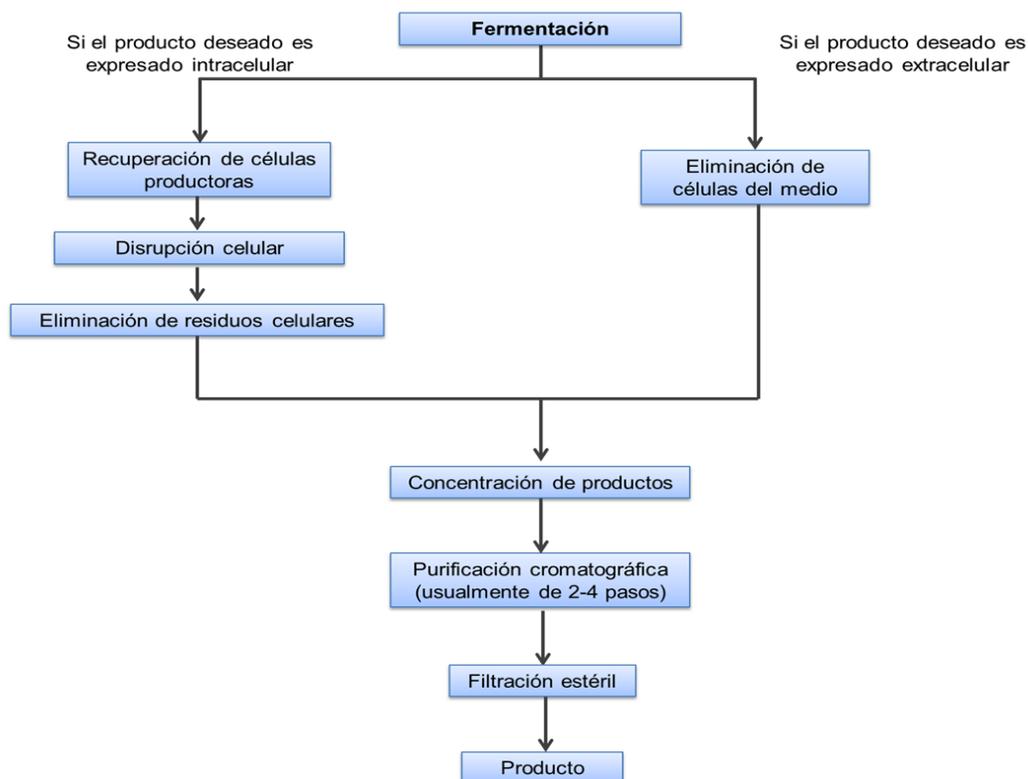


Figura 2. Proceso general para la purificación de productos de rDNA. Tomado de Bhopale y Nanda, 2005.



Uno de los aspectos importantes a considerar sobre la naturaleza de los medicamentos biotecnológicos es su capacidad para generar una respuesta inmunitaria, lo anterior se debe a diversos factores de los cuales algunos dependen de propiedades estructurales como la glucosilación o las variaciones en las secuencias de estructuras, y otros pueden depender de factores muy variados, como la presencia de impurezas, la vía de administración, la dosis y la duración del tratamiento, el tipo de ensayo, las características del paciente y otros desconocidos. (Honorato, 2007).¹⁰

La inmunogenicidad representa un problema importante porque puede tener graves consecuencias clínicas, y no se puede predecir su incidencia, las características que pueda tener la respuesta inmunitaria ni cómo puede influir en el efecto terapéutico (Honorato, 2007).¹⁰

Por lo anterior es fundamental la aplicación y optimización de la farmacovigilancia, y de la realización de estudios clínicos que demuestren seguridad de estos productos.

Importancia de los Medicamentos Biotecnológicos

Gracias a la aplicación industrial de la ingeniería genética en medicina se ha logrado disponer de proteínas terapéuticas que han supuesto un enorme impacto en el tratamiento de determinadas enfermedades. Como ejemplos tenemos que los tratamientos de diabetes mellitus, deficiencia de hormona de crecimiento, anemia en pacientes en diálisis o la hepatitis C se basan en medicamentos biotecnológicos. En otros casos han constituido un cambio en el enfoque terapéutico de otras enfermedades para las que se emplean medicamentos no biológicos (por ejemplo, en artritis reumatoide, cáncer). Las vacunas de origen recombinante o que incluyen en su composición algún elemento recombinante (vacuna contra la hepatitis B, virus del papiloma humano o contra el cólera) son parte también de los alcances que tiene la biotecnología (Ruiz y Sulleiro, 2011).¹¹

Lo anterior cobra relevancia si consideramos una de las enfermedades más devastadoras en nuestro país: el cáncer, el cual ocupa el tercer lugar como causa



de mortalidad en México con alrededor de 70 mil muertes en 2010 de acuerdo con reportes del INEGI (2012). Por otro lado en nuestro país existe una creciente prevalencia a la obesidad, lo cual involucra un factor de riesgo al desarrollo de enfermedades crónicas como la diabetes tipo dos y trastornos cardiovasculares (Rojas, 2012).¹²

Aunado a lo anterior el *cuadro 1* presenta los registros de causas de mortalidad, originadas por enfermedades oncológicas o endocrinológicas las cuales pueden ser reducidas con el uso de Medicamentos Biotecnológicos.

Cuadro 1. Registros de mortalidad originadas por enfermedades oncológicas y endocrinológicas.

Grupo Terapéutico	2010	2011*	2012	2013	2014
Oncología	70,240	70,765	71,276	71,774	72,260
Endocrinología	82,964	83,584	84,188	84,776	85,350
Total	153,204	154,349	155,464	156,550	157,610

Fuente: Cofepris (2012) con datos de INEGI (2010) y CONAPO (2012).

* A partir de 2011 se utilizan proyecciones acorde con datos de INEGI y CONAPO.

Las enfermedades endócrinas y oncológicas causan cerca del 30% de las muertes en nuestro país y sus tratamientos con uso de medicamentos farmoquímicos reflejan costos elevados, ya que para el caso de un tratamiento contra el cáncer se estima un costo de 188 mil pesos anuales y para uno de endocrinología (Diabetes) 72 mil pesos anuales. El acceso a medicamentos genéricos, que para el caso de los MB son referidos como biocomparables, para tratar este tipo de padecimientos supone un ahorro capaz de atender alrededor de 37 mil pacientes adicionales correspondientes a este grupo terapéutico.¹³

Con base en lo anterior podemos considerar que la disponibilidad de medicamentos de tipo genérico para la población es sin duda una opción para



llevar un mejor tratamiento frente a padecimientos que hasta hoy representan parte importante de los problemas que afectan la salud de los mexicanos.

Existen otro tipo de medicamentos de tipo biotecnológico que son igualmente importantes, los medicamentos huérfanos de origen biotecnológico. Un medicamento huérfano queda definido dentro de la Ley General de Salud en su artículo 224 Bis como:

“...aquel destinado a la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades raras, las que tienen una prevalencia de no más de 5 personas por cada 10 mil habitantes”¹⁴

Lo anterior presupone que el fin de producir esta clase de medicamentos no tiene un impacto comercial por país, y que más bien genera un impacto social para la reducida parte de la población que padece de enfermedades poco frecuentes, es por ello que el apoyo por parte de la autoridad sanitaria hacia la industria farmacéutica para la producción y comercialización de medicamentos huérfanos (que esencialmente es de origen biotecnológico) resulta fundamental considerando el bajo valor comercial que representan por la incidencia de enfermedades que tratan, sin embargo es un nicho de mercado que algunas compañías han asumido ‘con una visión global complementando con cadenas de suministro integrales.

Mercado internacional de MB

El IMS *Health (Intercontinental Medical Statistics)* detalla que la demanda global de productos biotecnológicos y farmacéuticos alcanzaron los 752 billones de dólares en el 2009 y aunado a esto hubo un crecimiento del 6.7 por ciento en el año 2010. Los productos biológicos representan alrededor de 127 billones de dólares de ese total y obteniendo un crecimiento del mercado del 8.6 por ciento en el 2010.¹⁵

Por otro lado, se espera que para la siguiente década aproximadamente la mitad de los nuevos medicamentos serán de origen biotecnológico y que técnicas propias de la biotecnología se empleen en alguna o varias etapas del desarrollo de



todos los demás medicamentos.¹⁶ En la *figura 3* se presentan las principales aprobaciones de entidades moleculares nuevas que la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha otorgado entre los años 1982 a 2006.

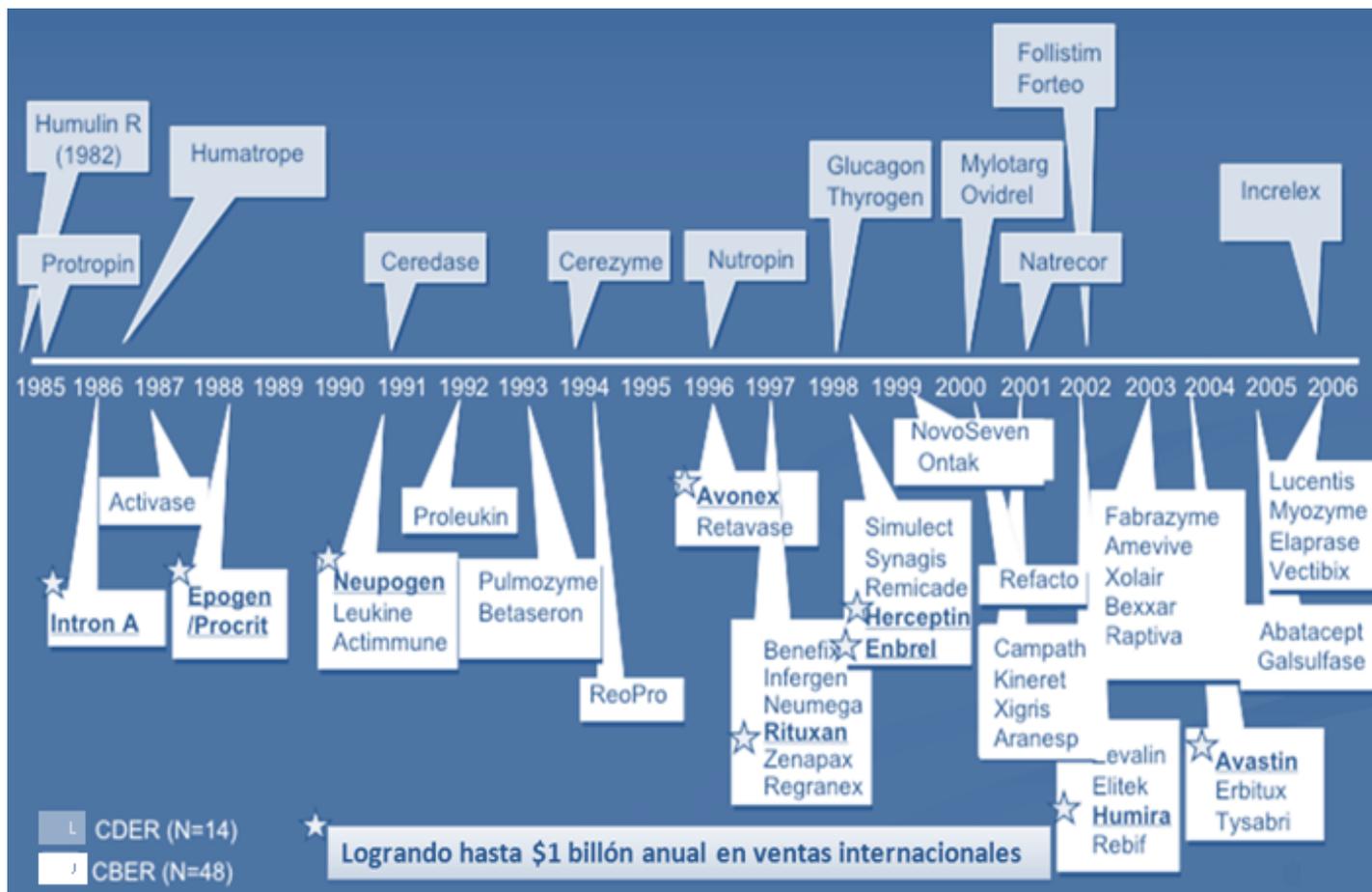


Figura 3. Cronología de principales productos biotecnológicos aprobados. Entidades Moleculares Nuevas (NME)- 1982 – 2006.

Adaptado de Palomares, L. A., (mayo, 2011) Caracterización de productos biotecnológicos, Conferencia presentada en el Tercer Encuentro Científico FEUM-USP, Ciudad de México.¹⁷ El CBER es el Centro de Evaluación e Investigación de Biológicos de la FDA. El CDER es el Centro de Evaluación e Investigación de Drogas de la FDA.



Los medicamentos biotecnológicos representan un 10% del mercado global de medicamentos por prescripción y cerca de 20% del mercado de medicamentos de los Estados Unidos de Norteamérica de acuerdo con el CMS (Centers for Medicare & Medicaid Services).¹⁶ Además la firma IMS Health estima que este mercado fue de \$956 billones de dólares en el 2011.¹⁸

Según el CMS la venta de medicamentos global alcanzará \$ 1 trillón de dólares para el primer periodo del 2013 y obtendrá un crecimiento de casi \$300 billones sobre los siguientes 5 años.¹⁸

De acuerdo con varios estudios de impacto económico se estima que los ahorros generados durante los primeros 10 años de formación del mercado biosimilar se encuentran entre los 42 y 108 billones de dólares. Además el gasto por medicamentos biológicos creció en el 2011 más del 7% mientras que el gasto por medicamentos tradicionales alcanzó apenas el 1.2%, considerando lo anterior se espera que el ahorro para el año 2015 sea de 200 billones de dólares.¹⁹

Mercado de biotecnológicos en México

Durante el 2009 los medicamentos biotecnológicos en México representaron un 0.6% del volumen del mercado pero 5% en términos de valor. Además durante los años del 2007 a 2009 se observó un crecimiento mayor en comparación con el demás mercado. (Ver gráfico 1 y 2). Cabe señalar que los MB tienen un costo que es nueve veces mayor que los medicamentos tradicionales.²⁰

De acuerdo con reportes de *IMS Health* y *PricewaterhouseCoopers* (PwC) el mercado de Medicamentos Biotecnológicos en México representa alrededor del 4 y 5 por ciento, según estas mismas fuentes dicho mercado asciende entre siete y nueve millones de pesos.²⁰



Gráfico 1. Cambio porcentual anual del valor de ventas de MB y el resto del mercado.

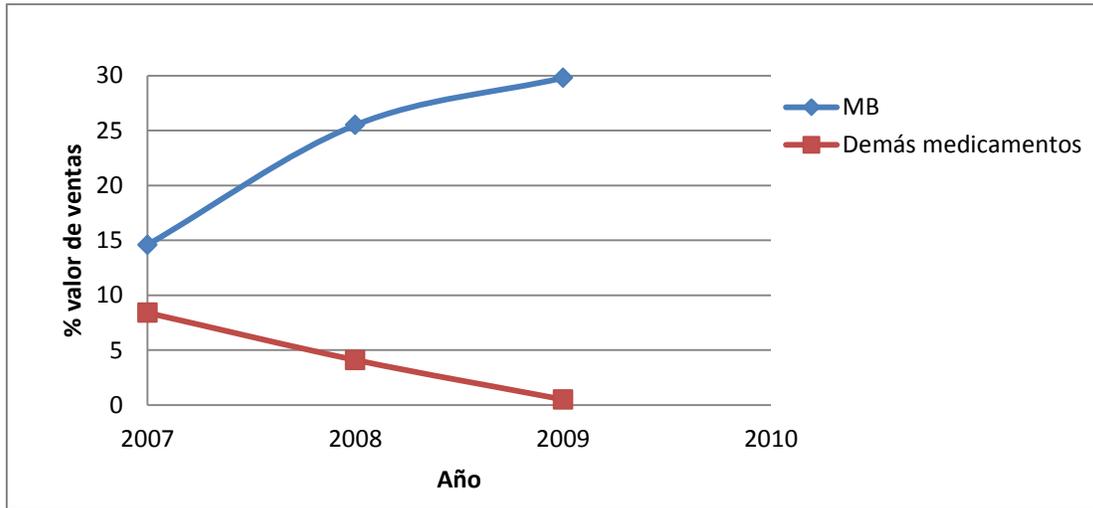
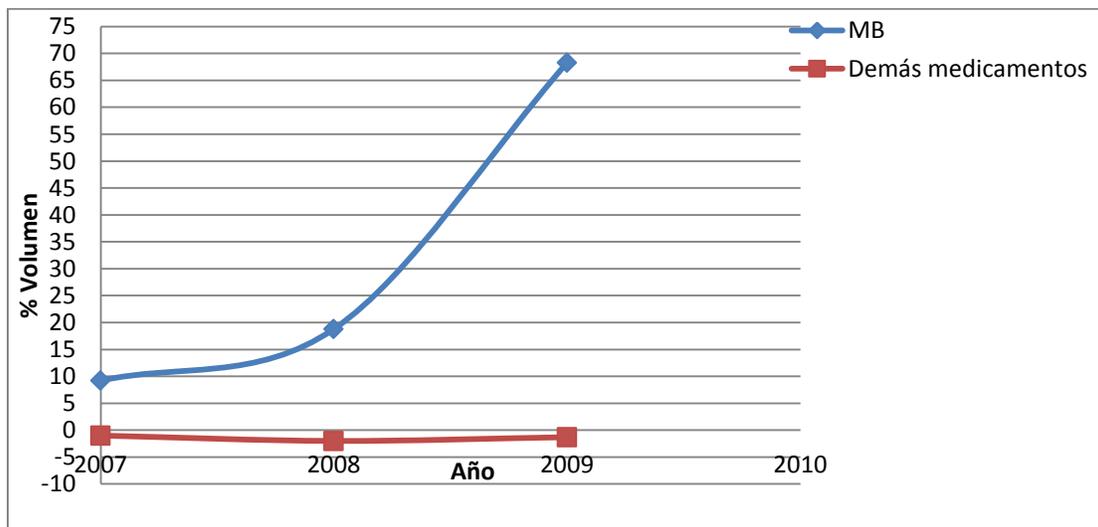


Gráfico 2. Cambio porcentual anual del volumen de mercado de MB y el resto del mercado.



Fuente: IMS Health²⁰



En México existen dos categorías de medicamentos biotecnológicos: biotecnológicos innovadores (entre los que se encuentran los huérfanos de origen biotecnológico) y biotecnológicos biocomparables, todos ellos suman un registro de 148 medicamentos que son comercializados en territorio nacional (*Cuadro 2*).

Según informes de la Cofepris en México el 35% de las solicitudes de registros de sustancias innovadoras que se reciben son de origen biotecnológico.

Cuadro 2. Número de medicamentos biotecnológicos comercializados en México y su clasificación

Tipos de medicamentos	Participación en total	No. De medicamentos
Biotecnológicos innovadores	78%	115
Biotecnológicos biocomparables	22%	33
Total	100%	148

Fuente: área administrativa de la Secretaría General con datos de la Comisión de Autorización Sanitaria, COFEPRIS

La Cofepris informa que actualmente se tiene el registro de 148 MB y cada año se renueva un porcentaje del 20% del total de registros por lo que se espera que en 5 años el total de registros para MB se encuentre renovado, por otro lado estima que cada año haya un registro de 6 medicamentos nuevos biotecnológicos, que sumados al 20% anual de renovaciones suponen un costo por el cumplimiento de requisitos documentales para el registro sanitario de \$ 1 565 170 820.¹³

La NOM-EM-001-SSA1-2012 presentó una vigencia de seis meses, contados a partir del 10 de septiembre del 2012 (día de su emisión en el Diario Oficial de la Federación) y se prorrogó su vigencia por otros seis meses más, a partir del aviso publicado en el DOF el 13 de marzo del 2013; dicha reglamentación establece los requisitos que debe cumplir el etiquetado de MB, lo que significa que los 148 MB registrados actualmente deberán modificar su etiquetado, lo cual, de acuerdo a la Cofepris,



involucra un costo de \$30 000 por diseño de etiquetado nuevo y por consiguiente un costo de \$4 440 000 por el total de MB registrados.¹³

Al realizar modificaciones en el registro, como es el caso de cambio de etiquetado, se debe pagar un porcentaje de 75% correspondiente al registro de acuerdo con el artículo 195-A de la Ley Federal de Derechos. Con base a lo anterior, Cofepris supone que la suma de costos por la tramitación de actualización de registros para los 148 MB es de \$10 756 073.¹³

Para cumplir con la normatividad referente a farmacovigilancia la normatividad sugiere, además de otros aspectos, que los MB innovadores y huérfanos deberán implementar estudios de farmacovigilancia intensiva, lo cual de acuerdo con la Cofepris sugiere un costo de \$1 000 000, si consideramos los 5 nuevos MB innovadores y huérfanos registrados al año más 7 medicamentos que el CNFV pudiera considerar como riesgosos, el costo estimado por dichos estudios ascendería a \$12 000 000.¹³

Por lo anterior la Cofepris señala que el costo total que representa la implantación del Anteproyecto de NOM-EM-001-SSA1-2012 se calculan en \$ 1 992 366 893.¹³

En el siguiente cuadro se muestra los costos correspondientes a cada requisito:

Cuadro 3. Estimación de costo total por la implementación del Anteproyecto de NOM-EM-001-SSA1-2012.

Concepto	Monto
Costo por cumplimiento de requisitos de buenas prácticas de fabricación de los biofármacos y medicamentos biotecnológicos.	\$ 400 000 000
Costo por requisitos documentales	\$1 565 170 820
Modificación en el etiquetado.	\$4 440 000
Pago de derechos	\$10 756 073
Presentación de estudio de Farmacovigilancia Intensiva	\$12 000 000
Total	\$1 992 366 893

Fuente: área administrativa de la Secretaría General, Cofepris



Aspectos regulatorios

Una vez señalada la importancia que tienen los MB y su creciente participación en el mercado podemos afirmar que existe una necesidad de contar con una regulación que permita mantener un control de las actividades de fabricación y comercialización de estos productos. A continuación se presenta una breve revisión de lo que implica la regulación y los fallos que presenta, con el objeto de entender primeramente a que se refiere la regulación antes de abordar las disposiciones regulatorias en materia de medicamentos biotecnológicos.

“La regulación puede entenderse como la emisión de reglas que norman las actividades económicas y sociales de los particulares. Mediante estas reglas se garantiza el funcionamiento eficiente de los mercados y los derechos de propiedad, se genera certeza jurídica, se evitan daños inminentes, o bien se reducen los daños existentes a la salud, al medio ambiente y a la economía”²¹

La emisión de regulaciones por parte del gobierno responde a situaciones en las que el mercado no logra una implementación y control adecuado de sus recursos, a esta situación se le conoce como fallos de mercado y se requiere de su regulación porque implican pérdidas en el bienestar de la sociedad. Existen además otros tipos de fallos, como los de gobierno, en donde la propia autoridad presenta problemas durante el proceso de regulación.

Dentro de las fallas de mercado se describen dos tipos que son las externalidades negativas y fallos de información; las primeras implican la existencia de afectaciones de agentes que se originan por las actividades de otros agentes; los fallos de información por su parte se presentan porque la información necesaria para llevar a cabo una actividad o bien tomar alguna decisión no se encuentra disponible y por lo tanto el usuario o agente no tiene el conocimiento suficiente para tomar la decisión más conveniente para él.²²

A lo largo de los años se ha encontrado que durante el proceso regulatorio las medidas normativas emitidas suelen presentar una sobre regulación, en la que las



exigencias y requisitos son tan rígidos que pueden llevar al freno de la actividad regulada, o bien se presenta un caso de desregulación donde la flexibilidad de la normativa genera huecos regulatorios que pueden incluso poner en riesgo el bienestar de la población. En ambos casos existe un desbalance entre el favorecimiento al sector privado y la protección y control de daños a la sociedad.²²



RESULTADOS Y ANÁLISIS

Regulación internacional

Organización Mundial de la Salud

Dentro del marco regulatorio de la OMS se considera que la forma en la que los productos biológicos son producidos, controlados y administrados hace necesarias tomar ciertas precauciones. A diferencia de los productos farmacéuticos convencionales los cuales son producidos y controlados usando técnicas químicas y físicas reproducibles, los productos biológicos son hechos por métodos que involucran procesos y materiales biológicos. Estos procesos producen variabilidad inherente, es por ello que el rango y naturaleza de estos productos es variable. Por esta razón, en la manufactura de productos biológicos es necesaria una fuerte adherencia a las Buenas Prácticas de Fabricación.²³

Las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Biológicos emitidas por la OMS mencionan aspectos vinculados al control de la fabricación y distribución como lo son:

Características del personal involucrado en la fabricación y requisitos para las instalaciones y equipos. En cuanto a producción establece que se debe contar con: PNO, especificaciones de materias primas, manejo de los medios de cultivo, uso de equipos de cromatografía dedicados; características del etiquetado de contenedores y empaques que permitan la identificación de productos; requisitos para los registros en el proceso y distribución, que permiten obtener un reporte histórico de la manufactura, acondicionamiento y distribución del lote y por último menciona los requisitos para el control de calidad, dentro de estos están los controles en la producción y certificados de los materiales.²³

Otro documento que establece criterios regulatorios en el campo de los MB es la directriz para el “aseguramiento de la calidad para productos farmacéuticos y biológicos preparados por medio de tecnología de ADN recombinante” y que establece, entre otras cosas:



- Controles en los materiales de partida, descripción de las células huésped, características y construcción del vector, método de inserción del vector y la información de la expresión del gen.
- Control de la producción, monitoreo de la estabilidad y viabilidad del banco celular, evidencia de que no existe contaminación por bacterias, virus o agentes adventicios así como validación del método de purificación.
- Caracterización del producto, caracterización del compuesto activo purificado, información sobre las impurezas presentes en el producto.
- Control rutinario de la forma farmacéutica final, verificando su consistencia, identidad, pureza y potencia.
- Pruebas preclínicas de seguridad, se recomienda el uso de pruebas farmacológicas, bioquímicas, histopatológicas, inmunológicas y toxicológicas. La aplicación de las pruebas anteriores u otras se decidirán dependiendo del producto que se estudie y de la reglamentación apropiada.²⁴

Agencia Europea de Medicamentos

El registro comunitario puede realizarse de dos formas: por el procedimiento descentralizado, en cuyo caso se pretende una ampliación de la autorización que ya se tiene en un estado miembro (EM) a mas EM, o por el procedimiento centralizado (aquí se incluyen a los biotecnológicos y otros medicamentos) que trata de la evaluación de la solicitud de autorización ante todos los EM. En el caso de los medicamentos de uso humano que contengan o se compongan de organismos modificados genéticamente deberán cubrir los requisitos dispuestos en la Directiva 2001/18/CE para su autorización.

La guía “productos medicinales biológico similares conteniendo proteínas derivadas de biotecnología como principio activo: aspectos de calidad” (EMEA/CHMP/BWP/49348/2005) describe las consideraciones que deben tenerse en los procedimientos analíticos utilizados en los ensayos de actividad biológica, caracterización fisicoquímica y perfiles de pureza e impurezas, todos ellos nos



sirven para demostrar la comparabilidad del biosimilar con el medicamento de referencia.²⁵

Los medicamentos biológicos similares a un medicamento de referencia generalmente no reúnen todas las condiciones para ser considerados medicamentos genéricos debido principalmente a las características del proceso de fabricación, las materias primas utilizadas, las características moleculares y los modos de acción terapéutica. Cuando un medicamento biológico no reúna todas las condiciones para ser considerado un medicamento genérico deben facilitarse los resultados de las pruebas adecuadas para satisfacer las condiciones relacionadas con la seguridad (pruebas preclínicas) o la eficacia (pruebas clínicas), o estos dos ámbitos.²⁶

Existen además anexos a la directriz mencionada anteriormente, los cuales tratan de manera específica los productos que contengan: insulina soluble recombinante (*Guidance on similar medicinal products containing recombinant human soluble insulin*), factor estimulante de granulocitos (*Guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor*), eritropoyetina (*Guidance on similar medicinal products containing recombinant erythropoietin*) y somatropina (*Guidance on similar medicinal products containing somatropin*).

Conferencia Internacional de Armonización

La Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH, por siglas en inglés), que participa emitiendo recomendaciones para la armonización internacional, ha emitido diversas guías en relación a los productos biotecnológicos. A continuación se describen las directrices para los medicamentos biotecnológicos más relevantes.

Especificaciones: Procedimientos de prueba y criterios de aceptación para productos biotecnológicos/biológicos. Q6B



Esta guía establece las actividades que requieren de la implantación de criterios de aceptación para considerar aceptable el uso de sustancias, materiales o etapas de la fabricación del producto. Dicho criterio debe establecerse con base en los datos obtenidos de los estudios preclínicos y/o clínicos. En el rubro de las especificaciones señala que para el caso de materias primas deben encontrarse dentro de los estándares farmacopeicos.²⁶

Calidad de productos biotecnológicos: pruebas de estabilidad de productos biotecnológicos/biológicos. Q5C

Esta guía proporciona información sobre cómo debe ser la selección de lotes para el programa de estabilidades tanto en las partes intermedias del proceso como en los contenedores finales del producto.

La ICH establece que el fabricante es quien debe proponer el indicador del perfil de estabilidad adecuado para conocer en caso de presentarse modificaciones en la pureza, identidad y potencia. De esta forma define los puntos importantes a documentar para demostrar la estabilidad del producto.²⁷

Estudios preclínicos de seguridad para productos derivados de biotecnología. S6 (R1)

El principal objetivo de esta guía es definir las características que deben presentar los estudios de seguridad, los cuales deben definir los efectos farmacológicos y toxicológicos.²



Análisis de la evolución de la regulación mexicana en materia de medicamentos biotecnológicos.

El concepto de biotecnología se aborda por primera vez en la fracción V, Artículo 3 de la Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente publicada en el DOF el 28 de enero de 1988.²⁸ A pesar de que desde hace ya varios años se manejaba el concepto y uso de productos biotecnológicos las regulaciones que establecían las disposiciones en dichos productos no consideraban en absoluto el campo de los medicamentos y por lo tanto su uso para el sector farmacéutico no era el más conveniente.

Durante los últimos años se han realizado reformas y mejoras en el sistema de salud que permiten verificar y promover la seguridad de la población en materia de consumo de medicamentos, tal es el caso de la reforma al Reglamento Interior de la Secretaría de Salud y la creación de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) en 2001.

La Cofepris es el órgano administrativo responsable de la ejecución, control y promoción de la regulación para la protección de la población mexicana contra riesgos sanitarios. Dentro de sus funciones se encuentran: ejercer control y vigilancia de establecimientos de salud y de los productos farmacéuticos, el control sanitario del proceso, uso, mantenimiento, importación, exportación y disposición final de dispositivos médicos y medicamentos, y la implementación de la farmacovigilancia.

A pesar de los esfuerzos dirigidos al manejo y control de medicamentos disponibles para la población en México se careció por muchos años de una regulación específica para los medicamentos biotecnológicos, biocomparables e incluso para productos biológicos y la forma en la que se regulaban era por medio de la aplicación de la legislación existente de medicamentos alopáticos y la legislación para productos biológicos, sin embargo era necesaria una reglamentación específica para MB, por lo que en junio del 2009 se establece un



decreto por el que se adiciona el artículo 222 Bis a la LGS, en el cual se define el concepto de medicamento biotecnológico, se menciona el término de biocomparable y se solicita el cumplimiento con los requisitos y estudios que demuestren la calidad, seguridad y eficacia del producto; tales estudios se definirán caso por caso considerando la opinión del Comité de Moléculas Nuevas que a su vez cuenta con un Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos. En este mismo artículo se hace referencia a la farmacovigilancia que debe practicarse una vez comercializado el medicamento biotecnológico así como a requisitos especiales para su etiquetado.

El 19 de Octubre del 2011 se publica en el Diario Oficial de la Federación el decreto por el que se reforman diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud estableciendo así los requerimientos que permiten verificar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos biotecnológicos innovadores y biocomparables.

Panorama actual de la regulación nacional e internacional de medicamentos biocomparables

Las pruebas que definen la biocomparabilidad (que en la fabricación de medicamentos por síntesis química es la bioequivalencia) entre un medicamento biotecnológico y un medicamento biosimilar son más complejas que las realizadas para demostrar la bioequivalencia entre medicamentos convencionales, debido a lo anterior la regulación del aseguramiento de su seguridad y eficacia ha tenido que evolucionar en los últimos años.

Considerando la relevancia que supone el lanzamiento de productos biosimilares se presentan a continuación datos internacionales y nacionales sobre la regulación de estos medicamentos:

En marzo de 2010 Estados Unidos aprueba una legislación que permite la obtención de la autorización sanitaria para medicamentos genéricos de tipo biotecnológico siempre y cuando se demuestre la seguridad y eficacia del



medicamento por medio de pruebas clínicas y analíticas que además fundamenten la similitud con respecto al medicamento de referencia que cuente con aprobación de la FDA.²⁰

Debido a que los MB biosimilares no son estrictamente iguales a los MB de referencia y pueden presentar diferencias terapéuticas entre pacientes, no son considerados intercambiables y la sustitución del tratamiento debe ser evaluada por la persona que prescribe el medicamento. Sin embargo es posible que en algunos casos se consideren intercambiables si se demuestra que no hay diferencias terapéuticas entre pacientes. La exclusividad de mercado para MB es de 12 años, aunque la solicitud de autorización para versiones genéricas puede realizarse 4 años después de que el medicamento de referencia haya sido aprobado.²⁰

En el caso de los países europeos la EMA establece que los medicamentos biosimilares deben demostrar su similitud por pruebas analíticas comparándose con el medicamento de referencia y realizar pruebas clínicas que permitan comprobar su seguridad y eficacia, además la entidad regulatoria de medicamentos europea deja claro que los medicamentos biosimilares no son genéricos y por lo tanto no es posible la sustitución del medicamento de referencia.²⁰

Como ya se había mencionado anteriormente, en México en el año 2009 se adicionó el artículo 222 Bis a la LGS, en dicho artículo se les designa a los medicamentos biotecnológicos no innovadores como biocomparables (que en el resto del mundo son llamados biosimilares), se establecen los requerimientos para su registro e identificación y además se señala que debe asignarse la misma Denominación Común Internacional a los medicamentos biocomparables que al medicamento de referencia, aclarando que no debe haber una separación en las claves del Cuadro Básico y de los catálogos de medicamentos de las instituciones de salud asignadas para estos. Esto último, la no separación de las claves, ha



generado gran controversia en el sector debido principalmente a que con ello se evita la distinción entre medicamentos biotecnológicos innovadores y biocomparables e impide una adecuada farmacovigilancia. Con base a lo anterior, actualmente el Senado estudia la posibilidad de una reforma al artículo 222 Bis de la LGS, de acuerdo a la iniciativa el artículo será modificado en el último párrafo para quedar como sigue:

“[...] Los medicamentos biotecnológicos deberán incluir en sus etiquetas el fabricante del biofármaco y su origen, el lugar del envasado y en su caso el importador, debiendo asignarse la misma Denominación Común Internacional que al medicamento de referencia correspondiente. **Las claves en el cuadro básico y los catálogos de medicamentos de las instituciones de salud, deberán ser distintas para los medicamentos biotecnológicos innovadores y los biocomparables [...]**”²⁹

La diferencia de claves implica que los medicamentos biotecnológicos innovadores no son intercambiables por los biocomparables y por lo tanto una vez comenzado el tratamiento con un determinado MB no debe sustituirse por otro.

Por otra parte dentro de las reformas realizadas al RIS en el año 2011 se establecieron los requisitos para el registro sanitario de biotecnológicos y biocomparables, dejando abierta la posibilidad de solicitar el registro del medicamento hasta ocho años antes del vencimiento de la patente para realizar estudios y pruebas previas, lo cual puede verse como un incentivo hacia la producción de medicamentos biocomparables.

Siguiendo con el desarrollo que ha presentado la legislación de MB en nuestro país el año pasado la Cofepris a través del DOF publica la Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012,³⁰ siendo esta norma el marco regulatorio en el cual se establecen “Las Buenas Prácticas de Fabricación para medicamentos biotecnológicos y sus biofármacos. Características técnicas y científicas que deben cumplir éstos para demostrar su seguridad, eficacia y calidad. Etiquetado. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad y



farmacovigilancia”. Para el diseño de dicha norma se retomaron las disposiciones en materia de medicamentos alopáticos y productos biológicos con las que ya se contaba, además de introducir en ella nuevos aspectos que se señalan en regulaciones o directrices internacionales como el caso de las guías ICH.

Aspectos destacables de la NOM-EM-001-SSA1-2012 ³⁰

La NOM-EM-001-SSA1-2012 señala en los numerales:

5. Los requisitos de buenas prácticas de fabricación de los biofármacos y medicamentos biotecnológicos.
6. Los requisitos para el registro sanitario de los medicamentos biotecnológicos.
7. Farmacovigilancia de los medicamentos biotecnológicos.
8. Los requisitos a que deben sujetarse los solicitantes del registro sanitario de medicamentos biotecnológicos, Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.

Buenas Prácticas de Fabricación

La reciente norma emergente establece los requisitos de buenas prácticas de fabricación de los biofármacos y medicamentos biotecnológicos que deben cumplir los establecimientos dedicados a la producción de MB, cabe aclarar que además de lo indicado en la norma emergente deben cumplir con lo dispuesto en la NOM-059-SSA1-2006 y en la NOM-164-SSA1-1998, sin embargo una vez concluida la actualización para la NOM-059-SSA1-2006, la cual quedará como PROY-NOM-059-SSA1-2013, se espera que los establecimientos puedan ser verificados en base a esta última actualización y, de ser así en el futuro ya no tendrán que ser evaluados con lo dispuesto en la NOM-164-SSA1-1998.

Para el caso de la fabricación de biofármacos se debe tener en cuenta primeramente el tipo de proceso y actividades que se llevan a cabo en cada área ya que de esto dependerá el diseño y la construcción de instalaciones y equipo necesarios para asegurar la calidad del producto.



BPF. Diseño y construcción

Las características mínimas que deben reunir los equipos e instalaciones destinadas a la fabricación de medicamentos biotecnológicos incluyen: fácil limpieza y esterilización, calificación de equipo, validación de proceso de esterilización, sanitización de equipos cromatográficos empleados en purificación de acuerdo al proceso validado, determinación y documentación de la vida media de resinas cromatográficas (las cuales deben ser de uso dedicado), deben existir PNO y programas para el mantenimiento y uso de los equipos así como la validación de sistemas computacionales utilizados en el control de operaciones críticas.

Insumos

Las materias primas al ser precisamente el material de partida para la producción de medicamentos requieren de controles apropiados para evitar la contaminación con microorganismos indeseables y agentes adventicios. La norma recomienda que dentro de las especificaciones se deben incluir: fuente, origen y los controles necesarios para asegurar que son adecuados para su uso. Para el caso de los insumos de origen animal, se deberá contar además con los controles microbiológicos y de agentes adventicios para garantizar la seguridad en su uso. Por otra parte los medios de cultivo, soluciones amortiguadoras y otras soluciones preparadas que sean adicionadas durante el proceso de fabricación, deben elaborarse en áreas calificadas cuando los procesos sean abiertos. Los organismos vivos deben ser manejados y conservados de manera que se mantenga su viabilidad, pureza y estabilidad genética.

Otro requerimiento en cuanto a insumos se refiere, es presentar el certificado donde se indique que los insumos de origen animal se encuentran libres de riesgo por TSE, BSE y otros que su utilización representen un riesgo a la salud.

Bioproceso



Se deben documentar todos los controles en proceso y notificar aquellas condiciones que estén fuera de los criterios de aceptación, los cuales deben justificarse durante el desarrollo y deben ser validados. Es importante la implementación de un sistema adecuado para la detección y manejo de medidas correctivas y preventivas, que según la norma deben estar establecidas en procedimientos donde se indiquen las acciones que se deben realizar.

La caracterización y almacenamiento de los bancos celulares requiere de condiciones especiales que ayuden al mantenimiento de su viabilidad, para evitar su contaminación es necesario que el manejo y resguardo de los mismos sea en un área separada y controlada, es por ello que dentro de las BPF para biotecnológicos se menciona que: los contenedores de almacenamiento de los Bancos Celulares deben estar cerrados herméticamente, etiquetados y mantenidos a la temperatura adecuada. Además se debe contar con un plan de contingencia en caso de falla de los sistemas de criopreservación. Se debe contar con un PNO que garantice el control de uso, manejo y mantenimiento de los Bancos Celulares Maestro y de Trabajo.

Cultivo celular

En medida de lo posible se deben utilizar sistemas cerrados o de contención para el manejo y adición de medios de cultivo, substratos celulares, suplementos, soluciones amortiguadoras y gases. Si se utilizan recipientes abiertos es necesario llevar a cabo la manipulación en una campana de bioseguridad o en condiciones ambientales controladas. Así mismo resulta indispensable establecer los controles necesarios para el monitoreo de viabilidad celular, crecimiento celular, pureza, rendimiento y renovación del medio de cultivo, esto con el fin de garantizar la consistencia del proceso.

El equipo de cultivo celular y de fermentación debe ser limpiado y, si se requiere, esterilizado después de su uso. Así mismo el medio de cultivo debe esterilizarse antes de su uso. El paso de inactivación biológica para efluentes infecciosos y



materiales usados en producción debe realizarse de acuerdo al PNO establecido y el sistema de inactivación biológica debe estar calificado. Lo anterior se establece con el propósito de evitar contaminaciones cruzadas sin embargo los PNO correspondientes deben describir las acciones para detectar la posible contaminación y tomar las acciones para evitarla.

Una medida que permite minimizar los riesgos por contaminación microbiana es la utilización de sistemas cerrados cuando se adicionen sustratos al cultivo celular y de ser necesario el sistema abierto, debe optarse por el uso de campanas de bioseguridad. Además de requerir áreas bien controladas para la fabricación de los medicamentos biotecnológicos, la norma señala que el equipo de cultivo celular y de fermentación debe ser limpiado y, si se requiere, esterilizado después de su uso.

Cosecha y purificación

Para asegurar que en los procesos de cosecha y purificación (remueven o inactivan al organismo productor) el producto obtenido tiene una calidad consistente, es necesario llevar a cabo dichos procesos en áreas adecuadas y controladas que reduzcan al mínimo la contaminación y con equipos diseñados para evitar la pérdida de integridad del producto y calidad.

Producción

Se recalca que para la fabricación de MB es indispensable contar con áreas independientes y exclusivas para tal fin.

Áreas y equipos

En lo referente a las disposiciones para áreas y equipos, la norma no dista mucho de lo establecido en la NOM-059-SSA1-2006. Sin embargo se refuerza el hecho de evitar las contaminaciones cruzadas y con el medio ambiente.



Garantía de calidad

En este aspecto la norma indica que se debe demostrar mediante estudios de estabilidad, la consistencia de la actividad biológica dentro de los límites establecidos en las especificaciones de biofármacos, productos intermedios y medicamentos biotecnológicos. La normatividad toma en cuenta que la garantía de calidad no termina con la obtención del producto final, sino que también considera el paso del almacenamiento y la distribución del producto. Por lo que en la norma se hace referencia a los controles y registros que se deben presentar para asegurar la calidad en cada paso.

Red o cadena de frío

Dentro de las condiciones requeridas están:

- Registros de temperatura generados durante el transporte deben ser parte del historial técnico del producto.
- Las cámaras o contenedores frigoríficos para el almacenamiento de los medicamentos biotecnológicos deben estar calificados y contar con el protocolo e informe o reporte de calificación correspondiente.
- Se debe disponer de sistemas alternos de suministros de energía en caso de fallas del sistema general. El tiempo de suministro alternativo debe estar validado.
- El embalaje usado debe estar validado en cuanto a tipo de empaque a usar, sistema de enfriamiento y la garantía del mismo, tiempo durante el cual se mantienen las condiciones de cadena de frío, localización y distribución de los sistemas de refrigeración y monitores de temperatura. La validación debe estar respaldada con el protocolo y el reporte o informe correspondiente.

Requisitos para el registro de Medicamentos Biotecnológicos innovadores.

Debido a la importancia que plantea la aprobación de moléculas nuevas para el consumo humano, los requerimientos para su registro conforman un amplio abanico de información técnica y científica que demuestre la eficacia, pureza,



calidad y seguridad del medicamento innovador. Dentro de los requerimientos que suponen una mayor importancia para la fabricación de medicamentos biotecnológicos se encuentran los siguientes:

- Valoración del comité de moléculas nuevas de los estudios analíticos, preclínicos y clínicos para determinar la seguridad, calidad y eficacia del medicamento.
- Las condiciones prescritas de uso y la dosificación recomendada en las indicaciones terapéuticas del MB, las cuales deben estar fundamentadas en información de estudios preclínicos y clínicos. Así mismo, debe indicarse la vía de administración, la forma farmacéutica, el contenido de biofármaco por unidad de dosis del medicamento biotecnológico y la información para prescribir en sus versiones amplia y reducida según lo dispuesto en la legislación aplicable.
- El proyecto de etiquetado deberá cumplir con las disposiciones referidas en la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012 Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios.
- La documentación de los estudios preclínicos tendrá que incluir la información referente a: la farmacodinamia, farmacocinética, interacciones farmacológicas, estudios de absorción, distribución y biotransformación, toxicología y seguridad, genotoxicidad, mutagenicidad, carcinogenicidad, y cuando aplique inmunogenicidad.
- La documentación de los estudios clínicos tendrá que incluir la información referente a: Protocolos de los estudios clínicos autorizados por la Secretaría, cuando aplique, diseño de los estudios clínicos que demuestren la indicación terapéutica propuesta y la justificación del tamaño de muestra; dentro de la información del MB se deberá presentar la caracterización y diagrama de flujo del proceso de fabricación, estudios de farmacocinética, farmacodinamia, de inmunogenicidad, las interacciones farmacológicas y el análisis estadístico de los datos obtenidos. Cabe señalar que si el medicamento se comercializa en otros países se deberá presentar la información disponible sobre la farmacovigilancia.
- En el rubro de materias primas es de suma importancia incluir la siguiente información con respecto al biofármaco:



El origen e historia del banco celular maestro, el gene, la construcción del sistema de expresión vector-hospedero para la proteína de interés, la caracterización relevante del genotipo y fenotipo, la caracterización del biofármaco (presentar datos que permitan determinar la estructura y características fisicoquímicas, inmunológicas y biológicas del biofármaco).

- En cuanto a la evidencia de controles del biofármaco se requiere de una descripción de los métodos analíticos, especificaciones del sistema contenedor-cierre y el informe del estudio de estabilidad. Para los controles en proceso de la fabricación se debe incluir resultados de perfiles de pureza, tipos y concentraciones de proteínas, actividad biológica, biocarga y finalmente resultados de los niveles de endotoxinas y/o pirógenos.

Para el caso de medicamentos biotecnológicos biocomparables, deben cumplir con las características técnicas y científicas que a continuación se describen:

- La comparación analítica de aspectos de calidad del biofármaco, contenido en el MB con respecto al de referencia y los informes analíticos de ambos medicamentos: de prueba y de referencia.
- Resumen del Proceso de fabricación del medicamento de prueba.
- Especificaciones en cuanto a propiedades fisicoquímicas, actividad biológica, pureza e impurezas.
- Las indicaciones terapéuticas solicitadas se deben fundamentar en la información de los estudios preclínicos y clínicos que señale la Secretaría, con base a los artículos 177-Bis 2, 177-Bis 3 segundo párrafo y 177-BIS-4 del Reglamento de Insumos para la Salud.
- La vía de administración, la forma farmacéutica, consideraciones de uso y el contenido de biofármaco por unidad de dosis del medicamento. Así como la información para prescribir, en sus versiones amplia y reducida.
- El proyecto de etiquetado deberá cumplir con las disposiciones referidas en los numerales 6.4.6.1 a 6.4.6.8.3 de la NOM-EM-001-SSA1-2012, además de lo indicado en la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993.



- Protocolo autorizado e informe de los estudios de biocomparabilidad, que deben cumplir con lo establecido en el numeral 8, cuando aplique.
- Programa de farmacovigilancia intensiva de acuerdo a lo descrito en la NOM-EM-001-SSA1-2012.

El siguiente cuadro muestra la comparación entre algunos requisitos que deben cumplir los medicamentos biocomparables y los medicamentos farmoquímicos genéricos. Con ello se aprecian las diferencias que existen entre ellos, las cuales se deben principalmente a la naturaleza y proceso de obtención de cada tipo de medicamento.

Cuadro 4. Comparación de requisitos entre farmoquímico genéricos y biocomparables.

Requisito	Farmoquímico genérico	Biocomparable	Observaciones
Caracterización analítica	Si	Si	Para biotecnológicos debe ser comparativa
Se puede hacer referencia de seguridad y eficacia de referencia.	Si	No	
Bioequivalencia	Si	No	Depende de la Forma farmacéutica
Estudios preclínicos	No	Si	Toxicología
Estudios clínicos	No	Si	Estudio abreviado y comparativo
Verificación en sitio de BPF	No	Si	
Estabilidades	PT si IFA No	Si ambos	
Farmacovigilancia inmunológica	No	Posiblemente	

Adaptado de Palomares, L. A., (mayo, 2011).¹⁶

PT: Producto terminado.

IFA: Ingrediente farmacéutico activo.

En lo referente al registro de medicamentos biotecnológicos los requisitos que exige la regulación para el caso de biocomparables son menores en cuanto a la presentación de evidencia documentada de estudios clínicos, que es lo mismo que hemos observado para el caso de los medicamentos genéricos, puesto que ya



existe un medicamento comercializado (innovador) que demostró ser eficaz y seguro, las pruebas preclínicas y clínicas son reducidas en estos casos. Sin embargo, no por tratarse de un MB biocomparable se deja de lado el riesgo que representan para la salud y por ello el Comité de Moléculas Nuevas determinará caso por caso si debe presentarse más información que demuestre la seguridad y eficacia del medicamento biocomparable.

Farmacovigilancia

La Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012 define a la farmacovigilancia como:

“la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información nueva acerca de las reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes.”³¹

La OMS describe a las reacciones adversas como:

"Cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el humano para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica"³²

Así la farmacovigilancia se considera como una de las actividades de salud pública destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los posibles riesgos derivados del uso de medicamentos. Por lo tanto, la farmacovigilancia es una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes que utilizan el medicamento; el representante legal en México o responsable sanitario del titular del registro sanitario, la autoridad sanitaria reguladora, los profesionales sanitarios y los pacientes.³²

Los MB deben cumplir con los requisitos de farmacovigilancia establecidos en la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la



farmacovigilancia, además de los dispuestos en la NOM-EM-001-SSA1-2012, en este aspecto los MB innovadores y huérfanos requieren de un plan de manejo de riesgos, que con previa evaluación del Comité de Moléculas Nuevas se presentara ante el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV). Así mismo, el CNFV evaluará la existencia de algún riesgo entre los MB ya comercializados y de ser necesario solicitará un plan de manejo de riesgos y el estudio de farmacovigilancia correspondiente.

En general los MB notificarán las sospechas de RAM de acuerdo con el formato de aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos. En este sentido la solicitud de un plan de manejo de riesgos y de farmacovigilancia intensiva con la consulta al Comité de Moléculas Nuevas supone un gran paso para mantener un control en la etapa post comercialización del producto.

Las disposiciones anteriores ya se encuentran reflejadas en la NOM-220-SSA1-2012 Instalación y operación de la farmacovigilancia. Por lo que en enero del 2013 dejaron de surtir efecto los numerales correspondientes a farmacovigilancia de la NOM-EM-001-SSA1-2012.

Requisitos de biocomparabilidad

Dentro de los requisitos para las pruebas de biocomparabilidad se requiere que los lotes del medicamento de prueba hayan sido fabricados de acuerdo con lo establecido en la "NOM-059-SSA1-2006 y que el análisis de los medicamentos respecto a calidad, pureza, identidad y potencia se haya realizado conforme a la FEUM vigente, y de no contar esta con la información requerida, se podrá hacer uso de farmacopeas de otros países o bien de métodos analíticos validados.

Así mismo, la norma señala los requisitos que deben cumplir los medicamentos de prueba y referencia para poder ser utilizados en el estudio. Dentro de estos requisitos encontramos: recepción, caracterización fisicoquímica del medicamento



de prueba y de referencia, condiciones de almacenamiento controladas y la disposición final de los medicamentos de prueba y de referencia.

En lo referente a estudios preclínicos, se mencionan los requisitos que debe cumplir el diseño del estudio, las características del personal involucrado en la realización de las pruebas y del investigador titular, así como las actividades que deben considerarse de acuerdo al tipo de estudio que se realiza (seguridad o actividad biológica).

Las pruebas preclínicas consideran esencialmente aquellos estudios donde se demuestre la identidad, pureza, seguridad y eficacia del medicamento de prueba, para ello es necesario contar con protocolos preclínicos que describan las actividades que se llevarán a cabo en el estudio, métodos que serán utilizados, los criterios de aceptación, entre otras cuestiones que contribuyan a la obtención de resultados confiables sobre la seguridad y eficacia del medicamento.

Para el caso de las pruebas de seguridad, es necesario evaluar el efecto toxicológico y farmacológico del medicamento en especies relevantes, es decir, especies en donde el MB genera un efecto biológico o es farmacológicamente activo, también pueden ser utilizados animales transgénicos que expresen el receptor humano o proteínas homólogas.

Las pruebas de actividad biológica deben ser diseñadas de tal forma que proporcionen la información correspondiente a la ocupación del receptor, la afinidad por el receptor, inmunogenicidad y los efectos farmacológicos entre otros. Dentro de los elementos necesarios para llevar a cabo dichos estudios se requiere de la selección apropiada de biomarcadores y uso de líneas celulares.

Personal

En cuanto al personal es indispensable que se cuente con un investigador titular, el cual podrá ser un QFB u otro profesional de las ciencias de la salud. Todo el



personal debe contar con los conocimientos y capacitación necesarias para llevar a cabo los estudios y pruebas.

Estudios clínicos

Los requisitos para la realización de estudios clínicos no se limitan a esta norma, por lo que las Unidades Clínicas Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias deben cumplir con lo establecido por la Ley General de Salud, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Reglamento de Insumos para la Salud, Normas Oficiales Mexicanas, Buenas Prácticas Clínicas y demás disposiciones aplicables.

Los estudios necesarios para demostrar la biocomparabilidad de los MB biocomparables incluyen: estudios de farmacocinética, farmacodinamia, eficacia clínica y seguridad (inmunogenicidad). Para la elaboración del protocolo clínico, el patrocinador proporcionará la información correspondiente a la caracterización y estudios clínicos del Medicamento. Dicho protocolo será elaborado por el titular del registro sanitario y debe incluir los elementos señalados en el apéndice normativo A.

Criterios y requisitos para realizar estudios de biocomparabilidad en humanos

La cantidad de información de las pruebas clínicas dependerá del conocimiento que se tenga del MB de referencia, la caracterización del MB biosimilar y la comparabilidad fisicoquímica con respecto al MB de referencia. En base a lo anterior, el Comité de Moléculas Nuevas previa consulta al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos, decidirá si es adecuado el protocolo clínico y de ser necesario se solicitara mayor evidencia e información clínica. El protocolo clínico incluirá entre otros aspectos los criterios de inclusión y exclusión así como las pruebas estadísticas que se aplicaran para el análisis de los datos.

El personal involucrado en la realización de estudios clínicos debe contar con experiencia en investigación y que se apegue al manejo de las Buenas Prácticas Clínicas, dentro de los cargos principales se encuentran:



Investigador principal, coordinador del estudio clínico, monitor clínico, personal médico, paramédico y enfermería.

En lo referente a las instalaciones la norma indica cuales son las características mínimas con las que deben contar las Unidades Clínicas, Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias para la realización de estudios clínicos. Dentro de los elementos que establece la norma están el contar con un área de toma de muestras, área de preparación de muestras, área dedicada al resguardo de los expedientes y dormitorios

Consideraciones Generales de Validación

La validación es uno de los puntos clave para la obtención de resultados confiables de los ensayos y dado que cada unidad o centro de investigación cuenta con equipos, materiales y condiciones distintas, es importante que se realice primeramente un protocolo de validación y posteriormente una validación de la metodología empleada para cada producto o medicamento biotecnológico con su reporte correspondiente, indicando los parámetros evaluados y los criterios de aceptación y rechazo.

Para el análisis de las muestras obtenidas de los estudios preclínicos y/o clínicos se debe contar con PNO que describan el transporte de las muestras (condiciones de temperatura, registros, etc.), recepción de muestras, identificación y almacenamiento de las mismas. Lo anterior nos ayuda a tener un control de las condiciones en las que deben ser transportadas, recibidas y almacenadas las muestras biológicas con el fin de asegurar su estabilidad e integridad.

Para el procesamiento de las muestras se presentan algunos requisitos y disposiciones que consideran la identificación, el manejo de muestras control para verificar los parámetros de la validación y los casos en donde podría ser factible un re análisis de las muestras.



Considerando que las normas oficiales mexicanas emergentes cuentan con una vigencia máxima de seis meses y que dicho termino puede ser prorrogado por una sola vez, es de esperarse que en los próximos meses se emita un anteproyecto para la norma oficial, o bien, se haga una segunda expedición de la norma emergente. Hasta ahora se han realizado actualizaciones en los ordenamientos correspondientes a farmacovigilancia y etiquetado pero aún falta la modificación y actualización de las normas oficiales mexicanas en lo referente a BPF y al registro sanitario de MB. La implementación de guías o lineamientos, adoptados en otros países, como directrices serian una buena opción para guiar a los fabricantes y reforzar así las disposiciones oficiales.



CONCLUSIONES

El presente trabajo logra realzar la importancia que implica el contar actualmente con una normatividad que establezca los requerimientos necesarios para asegurar la calidad y eficacia de los medicamentos biotecnológicos, considerando los beneficios que aportarán a las personas que presentan enfermedades como las de tipo hereditario, crónicas degenerativas, entre otras al tener acceso a un tratamiento con medicamentos biotecnológicos innovadores y biocomparables.

A partir de la revisión y recopilación de datos sobre la regulación de medicamentos biotecnológicos, se identificaron tanto los aciertos que presenta nuestra legislación al impulsar el control y verificación del sector biotecnológico mediante la implementación de reformas a la legislación, como las insuficiencias que existen en nuestra regulación, específicamente en el ámbito de medicamentos biosimilares/biocomparables.

En materia de Biocomparables, la información internacional y nacional presentada, muestra que estos medicamentos no pueden ser considerados intercambiables con el medicamento de referencia, hecho que se manifiesta en varias legislaciones internacionales pero que en México aún faltaría aclarar por medio de la reforma al artículo 222 Bis de la LGS.

La NOM-220-SSA1-2012 Instalación y operación de la farmacovigilancia en su última actualización nos menciona los requerimientos de farmacovigilancia para medicamentos biotecnológicos, por lo que las actividades de detección y la prevención de efectos adversos podrán ser controladas con base a una buena implementación de dicha norma.

BIBLIOGRAFÍA

¹ The Organization for Economic Cooperation and Development. Biotechnology Policies. Statistical Definition of Biotechnology. Recuperado de: <http://www.oecd.org/sti/biotech/statisticaldefinitionofbiotechnology.htm>

² EMA/CHMP/ICH/731268/1998. (Adopted by CHMP, July 2011). Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. S6 (R1).

³ Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud. (Publicado el 19 de Octubre, 2011 en el DOF). Capítulo VIII Medicamentos Biotecnológicos. Artículo 81.

⁴ Ley General de Salud. Nueva Ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984. Texto vigente. Última reforma publicada DOF 25-01-2013 Capítulo IV Medicamentos, artículo 229.

⁵ Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (2011), Décima Edición, volumen II.

⁶ Greenfield, M. S. (1992). Recombinant DNA technology, A science struggling with the patent law. *Stanford Law Review*, 44(5), pp. 1051.
Recuperado de <http://www.jstor.org/atable/1228935>

⁷ Bolívar, F. (2007). Fundamentos y casos exitosos de la biotecnología moderna El Colegio Nacional: México. pp 117, 128.
Recuperado de www.ibt.unam.mx/computo/pdfs/FUNDAMENTOS_2007.pdf

⁸ Bhopale, G. M; & Nanda, R. K. (2005). Recombinant DNA expression products for human therapeutic use. *Current Science*, 89 (4), pp. 614-616.



- ⁹ Eda, C; & Pina, C. (2012), Production of recombinant proteins by yeast cells. *Biotechnology Advances*, 30 (5), pp. 1109, 1111.
- ¹⁰ Honorato, J. (2007). Fármacos biotecnológicos y quimioterapia anti infecciosa. *Revista Española de Quimioterapia*, 20 (3), pp. 313.
- ¹¹ Ruiz, S; Sulleiro, E; & Calvo, G. (2011). Biotechnological medicinal products: from dream to reality. *Farmacéuticos de Atención Primaria*, 9 (3), pp. 85.
- ¹² Rojas Martínez, R; & et al. (2012). Prevalence of obesity and metabolic syndrome components in Mexican adults without type 2 diabetes or hypertension. *Salud Pública México*, 54 (1), pp. 7, 11.
- ¹³ Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. (2012). Análisis de Impactos y Evaluación Costo/ Beneficio; Anteproyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-EM-001-SSA1-2012.Medicamentos biotecnológicos y sus biofármacos. Buenas prácticas de fabricación. Características técnicas y científicas que deben cumplir estos, para demostrar su seguridad, eficacia y calidad. Etiquetado. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad y farmacovigilancia. (Versión 1.1).
- ¹⁴ Decreto por el que se adicionan los artículos 224 Bis y 224 Bis 1 a la Ley General de Salud (publicado el 30 de enero, 2012 en el DOF). Artículo 224 Bis.
- ¹⁵ IMS Health. (2011). California biomedical industry 2011 report. Recuperado de www.imshealth.com/ims/Global/Content/Corporate/Press%20Room/IMS%20in%20the%20News/Documents/assets/Kleinrock,_2011_CA_Biomed_Industry_Report_FINAL.pdf. Fecha de consulta: 17 enero 2013.
- ¹⁶ Ramírez Reivich, O.T; & Uribe de la Mora J. (2004). Biotecnología farmacéutica moderna en México, el caso de Probiomed S.A. de C.V. pp. 392,393.

Recuperado de fenix.cichcu.unam.mx/libroe_2006/1038967/18_c14.pdf

¹⁷ Adaptado de Palomares, L. A., (mayo, 2011) Caracterización de productos biotecnológicos, Conferencia presentada en el Tercer Encuentro Científico FEUM-USP, Ciudad de México.

¹⁸ Plunkett Research, Ltd. (2012). The State of the Biotechnology Industry Today. Recuperado de <http://www.plunkettresearch.com/biotech-drugs-genetics-market-research/industry-and-business-data>. Fecha de consulta: 20 enero 2013.

¹⁹ Generic Drug Saving in the U.S. (2012). Generic Pharmaceutical Association. Recuperado de <http://www.gphaonline.org/media//cms/IMSStudyAug2012WEB.pdf>

²⁰ González, P. E; & Barraza, L. M. (2011). Trabajando por la salud de la población: Propuestas de política para el sector farmacéutico. *Funsalud*, pp. 47, 78,79. Versión para el diálogo.
Recuperado de <http://www.funsalud.org.mx/eventos2011/trabajando%20por%20la%20salud/Doc%20PolPublSFarm%20vFDigital%20060511.pdf>. Fecha de consulta: 13 enero 2013.

²¹ Comisión Federal para la Mejora Regulatoria. Recuperado de <http://www.cofemer.gob.mx/contenido.aspx?contenido=89>. Fecha de consulta: 09 febrero 2013.

²² Presentación Teoría de la Regulación y Gobernanza Regulatoria. Diplomado en Regulación. Cofemer Latin-Reg (Marzo 2012).

²³ WHO technical report series No. 822 (1992). Good Manufacturing Practices for Biological Products.



²⁴ WHO technical report series No. 814 (1991). Guidelines for assuring the quality of pharmaceutical and biological products prepared by recombinant DNA technology.

²⁵ EMEA/CHMP/BWP/49348/2005. European Medicines Agency. (2006). Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance Quality Issues.

²⁶ CPMP/ICH/365/96. Note For Guidance on Specifications: Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products. Q6B.

²⁷ 3AB5A CPMP/ICH/138/95. Quality of Biotechnological Products: Stability testing of biotechnological/biological products. 5QC

²⁸ Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente (2012). Disposiciones generales, I – 3 – fracción IV

²⁹ Gaceta Parlamentaria, año XVI, número 3683-VI (miércoles 9 de enero de 2013). Iniciativa que reforma el artículo 222 Bis de la Ley General de Salud. Recuperado de <http://gaceta.diputados.gob.mx/Gaceta/62/2013/ene/20130109-VI.html>

³⁰ Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012, Medicamentos biotecnológicos y sus biofármacos. Buenas prácticas de fabricación. Características técnicas y científicas que deben cumplir éstos para demostrar su seguridad, eficacia y calidad. Etiquetado. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad y farmacovigilancia (Publicada el 20 de septiembre, 2012 en el DOF).

³¹ Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia (Publicada el 07 de enero, 2013 en el DOF).

³² Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia (Publicada el 15 de noviembre, 2004 en el DOF.

