



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA

ANÁLISIS DEL ACUERDO PARA LA PROMOCIÓN DE LA  
INNOVACIÓN FARMACÉUTICA EN MÉXICO EN MATERIA  
DE BIOTECNOLÓGICOS

TESINA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

ARIADNE CONTRERAS RODRÍGUEZ

ASESOR: M. EN C. ELIZABETH G. SÁNCHEZ GONZÁLEZ



México D.F., Septiembre 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## Índice

1. Introducción .....	4
2. Marco teórico .....	6
2.1. Medicamentos biotecnológicos .....	6
2.1.1 Definición.....	6
2.2. Regulación de medicamentos biotecnológicos en México.....	7
2.3. Acciones para la entrada de medicamentos innovadores .....	8
2.4. Acuerdo por la promoción de la innovación farmacéutica .....	9
3. Planteamiento de problema .....	12
4. Objetivos.....	13
5. Metodología.....	14
5.1. Tipo de estudio .....	14
5.2. Procedimiento.....	14
6. Resultados y análisis de resultados .....	15
6.1. Marco regulatorio y legal de los medicamentos biotecnológicos .....	15
8. Funciones, responsabilidades y actividades de los integrantes del Programa Permanente de Farmacovigilancia .....	24

6.2. Modificación al marco legal y regulatorio a partir del Acuerdo por la Promoción de la Innovación Farmacéutica.....	30
6.2.1 La creación del subcomité de Evaluación de Productos en Desarrollo en el Comité de Moléculas Nuevas.....	30
6.2.2 El acuerdo donde se reconoce como equivalentes los requisitos establecidos en los artículos 167 y170 del RIS y los procedimientos de evaluación técnica realizados por la COFEPRIS para el otorgamiento del registro sanitario a países como Suiza, Canadá, Estados Unidos, la Unión Europea y Australia publicado en el DOF el 5 de octubre de 2012.....	31
6.2.3 Adición de un segundo párrafo a la fracción I de artículo 170 del RIS publicado el 9 de octubre de 2012 en el DOF .....	34
6.3. Situación actual de la industria farmacéutica a partir de las reformas realizadas al marco legal y regulatorio.....	36
6.3.1 Registro sanitarios de medicamentos innovadores .....	36
6.3.1.1 Medicamentos biotecnológicos.....	38
6.3.1.2 Medicamentos biocomparable.....	40
6.4 Costos ybeneficios.....	42
8. Referencias.....	48

ANÁLISIS DEL ACUERDO PARA LA PROMOCIÓN DE LA INNOVACIÓN  
FARMACÉUTICA EN MÉXICO EN MATERIA DE BIOTECNOLÓGICOS

## 1. Introducción

De acuerdo a las Proyecciones de la Población de México 2010-2050, realizadas por el Consejo Nacional de Población (CONAPO), el grupo de adultos mayores (65 años y más) aumentará de 7.1 millones en 2010 a 8.9 millones en 2020 y a 23.1 millones en 2050, lo que indica que la población mexicana estará representada en su mayoría por una población de adultos mayores. Este tipo de proyecciones son una referencia fundamental para todas las acciones y programas de gobierno que permiten anticipar las demandas sociales básicas relativas a educación, empleo, vivienda, salud y seguridad social, y con ello orientar los criterios de asignación de recursos.

Estudios como éste y los índices demográficos son las herramientas que hacen posible visualizar los posibles escenarios sobre el futuro de la población del país. Ante los cambios que se están presentando en la población mexicana, como el incremento en la esperanza de vida, la cual fue calculada para este año de 72 años en hombres y de 77 años para la mujer, mientras que en 1990 solo llegaba a los 68 y 75 años respectivamente, las autoridades están trabajando en programas que garanticen la seguridad de salud en la población para los próximos años.

Con el conocimiento del estado actual de la población mexicana, existen varios cuestionamientos a resolver, uno de los principales es ¿cómo será el estado de salud de esta población?, si las principales causas de muerte en personas de 65 años y más son aquellas del tipo crónico degenerativas como la diabetes, el cáncer, enfermedades del corazón, hipertensión, artritis y enfermedades por trastornos genéticos.

En el 1<sup>er</sup>. Simposio en Biotecnología Actualidades de la Biotecnología en México y el Mundo, se presentó ante la comunidad médica, científica y académica del país, el papel de la Biotecnología como una opción terapéutica para el control de enfermedades crónico degenerativas.

Considerando esta proyección de un problema de salud de la población mexicana, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) y la Secretaría de Salud (SS) establecieron medidas preventivas para garantizar el abastecimiento de medicamentos innovadores por medio de la implementación de las 10 acciones para incentivar la entrada de nuevas medicinas en beneficio de las familias mexicanas, estas acciones tiene como objetivo derribar las barreras de entrada e incentivar la innovación en México.

En este mismo orden de ideas, es relevante precisar que a nivel mundial el empleo de biotecnológicos para el tratamiento de las enfermedades como el cáncer, diabetes, hipertensión o enfermedades cardíacas, obligan a revisar las consideraciones sanitarias necesarias para comprender el impacto de la introducción de estos productos desde su uso terapéutico, y con ello, su registro y vigilancia, hasta el impacto en el sector farmacéutico que esto implica. Por lo que este trabajo está enfocado a evaluar la situación actual en materia de productos biotecnológicos, retos y perspectivas, a partir de la implementación del Acuerdo por la Promoción de la Innovación Farmacéutica.

## 2. Marco teórico

### 2.1. Medicamentos biotecnológicos

Con el desarrollo de la Biotecnología se presentó un avances tecnológico en el área de la salud con el desarrollando de nuevos medicamentos y técnicas de diagnóstico. Fue en los años 80's cuando alcanzó su mayor desarrollo en el área de salud con la aparición de los primeros productos en el mercado (insulina humana, hormona del crecimiento). A los medicamentos obtenidos por medio de esta tecnología se les conoce como, medicamentos biotecnológicos (MB), realmente no existe una definición universal para referirse a estos medicamentos por lo que esta dependerá de las autoridades regulatorias de cada país.<sup>1</sup>

Un MB es producido por organismos vivos que han sido modificados genéticamente en medios con condiciones controladas, la mayoría de estos medicamentos son proteína o glicoproteínas con un alto peso molecular y estructuras tridimensionales compleja.

#### 2.1.1 Definición

La Ley General de Salud (LGS) define como medicamento biotecnológico a 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.<sup>2</sup>

Para la Unión Europa y los Estados Unidos no existe una definición de medicamento biotecnológico, ya que la European Medicines Agency (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA), clasifican a los biotecnológicos dentro de los llamados medicamentos biológicos:



- “Medicamento biológico es aquel cuyo principio activo es producido por un organismo vivo u obtenido a partir de él” (EMA).<sup>3</sup>
- “Agentes sintetizados a partir de productos de organismos vivos aplicables para el diagnóstico in vivo, prevención, tratamiento o cura de una enfermedad o condición de los seres humanos” (U.S.Code).<sup>4</sup>

## 2.2. Regulación de medicamentos biotecnológicos en México

Debido a la transición epidemiológica que está atravesando la población mexicana, donde las enfermedades crónicas degenerativas son la principal causa de muerte, el acceso a los medicamentos biotecnológicos está tomando gran importancia debido a que dichos medicamentos representan los tratamientos avanzados de enfermedades como el cáncer, la diabetes y la artritis reumatoide.<sup>5</sup> Sin embargo, para las autoridades sanitarias del país representa un nuevo reto en términos de su evaluación y regulación por su complejidad estructural y funcional.<sup>6,7</sup>

A finales de la década de 1990 en México se introdujeron algunas reformas legales con el fin de regular los medicamentos biotecnológicos, que en ese tiempo ya tenían varios años en el mercado farmacéutico, en 1997 la LGS fue reformada para contemplar los productos biotecnológicos en general, y fue al año siguiente cuando se reformó el Reglamento de Insumos para la Salud (RIS), donde se definieron biofármacos y biomedicamento, así como los requisitos para evaluar y aprobar dichos medicamentos al agregar los artículos 81, 177 y 178.<sup>8,9</sup>

En 2009 se publicó una nueva reforma en la LGS, con la cual se adicionaba el artículo 222-bis, donde se establecieron las bases o principios generales del mercado de medicamentos biotecnológicos a los cuales se denominaban biocomparables. Con esta

modificación, México se convertiría en un líder regulatorio en materia de biotecnológicos ya que para estos años solo la Unión Europea contaba con un marco regulatorio. Sin embargo, se requería ahora de establecer un reglamento que desarrollara con mayor detalle los requisitos y procedimientos para realizar lo que la ley había establecido, este proceso duró dos años y fue el 18 de octubre de 2011 que se firmó el decreto de reforma del RIS, el cual se publicó en el Diario Oficial de la Federación (DOF) un día después, el 19 de octubre de 2011.<sup>10, 11</sup>

Con todas estas reformas, México se posiciona en el mercado de los biotecnológicos en lo que se refiere a seguridad, sin embargo, el nuevo reto que enfrenta la industria farmacéutica del país, es terminar con las barreras que impiden la entrada de estos medicamentos innovadores, así como su desarrollo.

### 2.3. Acciones para la entrada de medicamentos innovadores

Como se ha explicado anteriormente, los medicamentos biotecnológicos tienen cada vez más un papel muy importante en el tratamiento de padecimientos para los cuales anteriormente no existía una cura, es por ello que la industria farmacéutica se está enfocando en el desarrollo de estos medicamentos y las autoridades por su parte están creando nuevas reformas para abrir las puertas de México a estos nuevos tratamientos. Se prevé que dentro de cinco años las ventas de biotecnológicos representen el 40% de las ventas totales de medicamentos.<sup>12</sup>

Por lo anterior, la COFEPRIS ha implementado el plan de las 10 acciones para incentivar nuevas medicinas en beneficio de las familias mexicanas. Dentro de estas diez acciones en lo que se refiere a los biotecnológicos se encuentra la reforma al RIS y la creación de la Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012, misma fue cancelada el 22 de octubre de 2013, debido a que los requisitos mínimos necesarios para las buenas

prácticas de fabricación de biofármacos y medicamentos biotecnológicos, etiquetado, criterios y requisitos a que se deben sujetar los solicitantes de un registro sanitario de medicamentos biotecnológicos, etc. están respaldados por las siguientes Normas Oficiales Mexicanas: NOM-177-SSA1-2013, NOM-059-SSA1-2013, NOM-220-SSA1-2012 y NOM-072-SSA1-2012; Además se implementó el Acuerdo por la Promoción de la Innovación Farmacéutica.<sup>13, 14</sup>

#### 2.4. Acuerdo por la promoción de la innovación farmacéutica

El Acuerdo por la Promoción de la Innovación Farmacéutica, entró en vigor a los 30 días de ser publicado en el DOF, el 19 de octubre del 2012.<sup>15</sup> El propósito de este acuerdo es ampliar la oferta de medicamentos innovadores para los pacientes mexicanos y fortalecer la competitividad de México.

En la presentación de los detalles del Acuerdo, el titular de salud Salomón Chertorivski, anunció ante los Embajadores de Estados Unidos y Suiza en México, Anthony Wayne y Rudolf Knoblauch, así como el presidente de CANIFARMA, Eric Hagsater, que habría un fuerte impulso regulatorio en la industria mexicana en investigación al dar a conocer el recorte de los tiempos de registro para las nuevas medicinas fabricadas en México y las que están disponibles en el mercado. De 360 días hábiles en promedio, con el acuerdo este tiempo se reduciría a 60 días hábiles, es decir, 82% menos.<sup>16</sup>

“Dicho acuerdo se basa en tres ejes fundamentales:

- Apoyar totalmente los proyectos de innovación de la industria farmacéutica nacional.
- Fortalecer la entrada oportuna de moléculas de otros países al mercado mexicano.
- Convertir a México en el primer país de comercialización de un mercado nuevo.”

Además, el titular de COFEPRIS Mikel Arriola, señaló que dentro de este acuerdo se incluyen lineamientos para apoyar los desarrollos científicos en el país. Para ello se integró el Subcomité de Evaluación de Productos en Desarrollo dentro del Comité de Moléculas Nuevas (CMN), que conducirá junto con las empresas mexicanas el proceso de investigación de nuevos medicamentos, en coordinación con el fabricante y posteriormente al final este proceso, se someterá la solicitud de aprobación que será resuelta en 60 días hábiles.<sup>17</sup>

Se publicó en el DOF una reforma al RIS para sustituir el certificado de venta extranjero por un informe de estudios clínicos en la población mexicana, con esto México sería considerado como el primer país donde se comercialicen medicamentos nuevos, lo que incentivaría la investigación clínica. Se hicieron acuerdos con las agencias sanitarias de Australia, Estados Unidos, Suiza, Canadá y la Unión Europea con el que se reconocerá el registro sanitario de estas agencias para moléculas nuevas, evitando tener que duplicar el análisis realizado por estas autoridades, lo que reduciría los tiempos de entrada de nuevos medicamentos, las autoridades sanitarias de nuestro país solo tendrán que evaluar la calidad de la calidad, eficacia y seguridad del producto, y tendrán una respuesta en 60 días hábiles de ser positivo.<sup>18 - 22</sup>

Con la implementación de estas reformas en el marco regulatorio, la COFEPRIS y la SS esperan que la entrada de medicamentos innovadores cause un impacto positivo en salud y economía de la población mexicana, al contar con nuevos tratamientos para atender

enfermedades como el cáncer, la diabetes, enfermedades del corazón, artritis, etc.  
\* Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, (Comunicado de Prensa) Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, (9 de octubre de 2012).

economía del paciente. Dicho impacto se espera ver reflejado en un mayor número de solicitudes de registros sanitarios presentados ante COFEPRIS para medicamentos innovadores, así como genéricos.



### 3. Planteamiento de problema

La industria farmacéutica es un sector estratégico, por contribuir a mejorar las expectativas y la calidad de vida de la población; en la generación de conocimientos ya que está directamente relacionada con el desarrollo de la investigación, innovación y tecnología de nuevos medicamentos, así como de los procesos de producción, impactando directamente a la economía de México.<sup>23</sup> Debido a la importancia de este sector las instituciones encargadas de regularlo se han creado e implementado estrategias que permitan a México asegurar y cumplir con las necesidades demandadas por la población en lo que se refiere a salud.

Por lo anterior, se han credo a lo largo del tiempo una serie de reformas al marco regulatorio y legal de los medicamentos con el fin de ofrecer a la población los tratamientos más innovadores que se están empleando en países extranjeros, garantizar que los medicamentos extranjeros y nacionales cumplan con la calidad, seguridad y eficacia que ofrecen y cuidar la economía de las familias mexicanas al ofrecer una mayor variabilidad de tratamientos, permitiendo elegir el que menos afecte su economía.

Dicho lo anterior y conociendo los problemas de salud por los que está pasando la población mexicana, con el desarrollo de este trabajo se pretende plasmar las generalidades nacionales e internacionales en materia de biotecnológicos, identificar las reformas al marco regulatorio de los medicamentos después de la implementación del acuerdo de promoción de la innovación farmacéutica y la repercusión de éstos.

#### 4. Objetivos

##### Objetivo General

- Analizar el impacto que ha tenido el Acuerdo para la Promoción de la Innovación Farmacéutica en el mercado de los medicamentos biotecnológicos.

##### Objetivo Particular

- Identificar y describir las diferentes reformas que se han realizado en el marco regulatorio de los medicamentos biotecnológicos.

## 5. Metodología

### 5.1. Tipo de estudio

Se realizó una investigación observacional, transversal, comparativa y retrolectivo.<sup>24</sup>

### 5.2. Procedimiento

Se realizó una investigación documental sobre las reformas que se realizaron en el marco legal y regulatorio de los medicamentos biotecnológico en México, al conocer la fecha en que se agregó el primer artículo a la LGS, que anunciaba por primera vez la definición de producto biotecnológico, se consultó en el DOF dicha reforma y se continuo identificando cada una reformas que se le hicieron al artículo en los años posteriores a su incorporación a la LGS, considerando al mismo tiempo las reformas realizadas al RIS o Normas Oficiales que tuvieran relación con este.

Posteriormente se consultaron las reformas que se realizaron a partir de la implementación del Acuerdo por la Promoción de la Innovación Farmacéutica y que impactaran al marco regulatorio y legal de los medicamentos biotecnológicos ya mencionado anteriormente. Con los datos recolectados de la investigación se elaboraron tablas comparativas que facilitarían el análisis del impacto de estas reformas tuvieron.

Se consultaron algunos informes y análisis costo beneficio publicados por la COFEPRIS para conocer el estado actual en el que se encuentran los medicamentos biotecnológico después de la implementación del acuerdo.

Reunida la información se analizó y compararon los rubros del marco legal antes y después de la implementación del Acuerdo y se elaboró un trabajo escrito (tesina) para presentar la información recolectada y generada sobre esta investigación.



## 6. Resultados y análisis de resultados

Después de realizar una investigación documental exhaustiva sobre el Acuerdo por la Promoción de la Innovación Farmacéutica, se reunió información para demostrar los avances que se han tenido a partir de la implementación de éste, por medio de la recuperación de los datos publicados por la Comisión Federal para la Prevención de Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) y que se clasificaron en los siguientes apartados para su posterior análisis:

- ❖ Marco regulatorio de los medicamentos biotecnológicos.
- ❖ Modificación al marco legal y regulatorio de los medicamentos a partir del Acuerdo por la Promoción de la Innovación Farmacéutica.
- ❖ Situación actual de los medicamentos biotecnológicos a partir de las reformas al marco regulatorio.

Mismos que se desarrollarán a continuación en el orden que se enunciaron anteriormente.

### 6.1. Marco regulatorio y legal de los medicamentos biotecnológicos

A pesar de que los medicamentos biotecnológicos han estado en el mercado desde finales de los años 80's, en México no se contaba con un marco regulatorio bien definido respecto a ellos, ni del proceso que debía pasar para garantizaran la calidad, eficacia y seguridad de estos medicamentos, debido a ellos la autoridad sanitaria del país emprendió una serie de estrategias encaminadas a una serie de reformas al marco regulatorio, el cual concluyó con la adición del artículo 222-bis a la LGS, dedicado completamente a estos medicamentos (tabla 1) y que por consiguiente requirió reformar el RIS con el objetivo de tener un reglamento en el que se desarrollará con mayor detalle los requisitos y procedimientos que establecía la ley en dicho artículo, esta reforma fue publicada en el diario DOF el 19 de octubre de 2011 (tabla 2).

El primer intento por regular estos medicamentos consistió en incluir el concepto de producto biotecnológico a la LGS el 7 de mayo de 1997, posteriormente se reforzaría dicha reforma con la adición al RIS de los artículos 81, 177 y 178, que contenían en ellos los requisitos a cumplir para solicitar el registro de estos productos, además se enlistaron los posibles productos que serían considerados como biotecnológicos, así como el tiempo de respuesta que tendría que esperar el solicitante, el cual era de 90 días. Estas reformas fueron unos de los primeros pasos que se dieron referentes a estos medicamentos, sin embargo eran generales, por lo que requirió de realizar nuevamente reformas al marco legal.

**Tabla 1. Ley General de Salud, medicamentos biotecnológicos<sup>8, 10</sup>**

Reforma realizada el 7 de mayo de 1997

CAPITULO XII Bis  
Productos biotecnológicos

**Artículo 282 bis.** Para los efectos de esta ley, se considera productos biotecnológicos, aquellos alimentos, ingredientes y aditivos, materias primas, insumos para la salud, plaguicidas, sustancias tóxicas o peligrosas, y sus desechos, en cuyo proceso intervengan organismos vivos o parte de ellos, modificados por técnica tradicional o ingeniería genética.

**Artículo 282 bis 1.** Se debería notificar a la Secretaría de Salud, de los derivados de estos, que se destinen al uso o consumo humano.

**Artículo 282 bis 2.** Las disposiciones y especificaciones relacionadas con el proceso, características y etiquetas de los productos objeto de este capítulo, se establecerán en las normas oficiales correspondientes.

Reforma realizada el 11 de junio de 2009

Adición del artículo 222-bis

**Artículo 222-bis.** Para efectos de esta Ley, se considera medicamento biotecnológico 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. Los medicamentos biotecnológicos innovadores podrán ser referencia para los medicamentos biotecnológicos no innovadores, a los cuales se les denominará biocomparables. La forma de identificación de estos productos será determinada en las disposiciones reglamentarias.

Para la obtención del registro sanitario de medicamentos biotecnológicos, el solicitante deberá cumplir con los requisitos y pruebas que demuestren la calidad, seguridad y eficacia del producto, de conformidad con las disposiciones de esta Ley, sus reglamentos y demás disposiciones jurídicas aplicables y una vez comercializado el medicamento biotecnológico se deberá realizar la farmacovigilancia de éste conforme la normatividad correspondiente.

El solicitante de registro sanitario de medicamentos biocomparables que sustente su solicitud en un medicamento biotecnológico de referencia, deberá presentar los estudios clínicos y, en su caso in-vitro que sean necesarios para demostrar la seguridad, eficacia y calidad del producto.

En caso de que no se hubieren emitido las disposiciones sobre los estudios necesarios y sus características a que hace referencia este artículo, éstos se definirán caso por caso, tomando en cuenta la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, el que para efectos de lo dispuesto en este artículo contará con un Subcomité de

Evaluación de Productos Biotecnológicos que estará integrado por especialistas y científicos en materia de biotecnología farmacéutica.

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 sin que esto implique una separación en las claves del Cuadro Básico y de los catálogos de medicamentos de las instituciones de salud asignadas para estos.

**Tabla 2. Reglamento de Insumos para la Salud, medicamentos biotecnológicos<sup>9,11</sup>**

Actualizado 4 de febrero de 1998.	Actualizado 19 de octubre de 2011
<p>Capítulo VIII Productos biotecnológicos</p>	<p>Capítulo VIII Medicamentos biotecnológicos</p>
<p><b>Artículo 81.</b> Para efectos del presente Reglamento son productos biotecnológicos los biofármacos y los Biomedicamentos.</p> <p>Se considera biofármaco toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga actividad farmacológica, que se identifique por sus propiedades físicas, químicas y biológicas, que reúna condiciones para ser empleada como principio activo de un medicamento o ingrediente de un medicamento.</p> <p>Asimismo, se entiende por biomedicamento 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.</p> <p>Los biofármacos y los biomedicamentos podrán ser:</p> <p>I. Proteínas recombinantes: Las proteínas producidas por cualquier ente biológico procarionte o eucariote al que se le introduce, por técnicas de ingeniería genética, una secuencia de ácido desoxirribonucleico que las codifica;</p> <p>II. Anticuerpos monoclonales: Las inmunoglobulinas intactas producidas por hibridomas, inmunoconjugados, fragmentos de inmunoglobulinas y proteínas recombinantes derivadas de inmunoglobulinas;</p> <p>III. Péptidos sintéticos: Los péptidos constituidos por menos de cuarenta aminoácidos producidos por técnicas de biotecnología molecular;</p>	<p><b>Artículo 81.</b> Para efectos del presente Reglamento, se considera biofármaco a 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.</p> <p>Asimismo, se entiende por medicamento biotecnológico a 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.</p> <p>Los biofármacos y los medicamentos biotecnológicos podrán ser:</p> <p>I. Proteínas recombinantes: Las proteínas producidas por cualquier ente biológico procarionte o eucariote al que se le introduce, por técnicas de ingeniería genética, una secuencia de ácido desoxirribonucleico que las codifica;</p> <p>II. Anticuerpos monoclonales: Las inmunoglobulinas intactas producidas por hibridomas, inmunoconjugados, fragmentos de inmunoglobulinas y proteínas recombinantes derivadas de inmunoglobulinas;</p> <p>III. Péptidos sintéticos: Los péptidos constituidos por menos de cuarenta aminoácidos producidos por técnicas de biotecnología molecular;</p> <p>IV. Ácidos nucleicos sintéticos o de plásmidos: Los ácidos nucleicos obtenidos de plásmidos naturales o modificados por técnicas de ingeniería genética, y</p>

Tabla 2. (Continuación)

Reglamento de Insumos para la Salud, medicamentos biotecnológicos<sup>9, 11</sup>

IV. Ácidos nucleicos sintéticos o de plásmidos: Los ácidos nucleicos obtenidos de plásmidos naturales o modificados por técnicas de ingeniería genética, y

V. Los demás que, en su caso, determine mediante acuerdo la Secretaría, conforme a los avances técnicos y científicos.

**Artículo 177.** Para obtener el registro sanitario de biomedicamentos, se requiere presentar solicitud en el formato oficial, al que se anexará la información documental siguiente:

I. La monografía del biofármaco, composición y fórmula;

II. El origen e historia del banco celular maestro, el gene, la construcción del sistema de expresión vector-hospedero para la proteína de interés y la caracterización relevante del genotipo y fenotipo;

III. El resumen del proceso de fabricación: cepa o línea celular, fermentación, separación y purificación;

IV. Los métodos analíticos: físicos, químicos y biológicos;

V. La validación del proveedor de acuerdo con buenas prácticas de fabricación, que el producto cumple con las especificaciones predeterminadas;

VI. La monografía del medicamento: forma farmacéutica, especificaciones cualitativas y cuantitativas;

VII. El proceso de fabricación: formulación, llenado y acondicionamiento;

VIII. Proyectos, en su caso, de etiqueta y del instructivo correspondiente, así como las especificaciones de los Envases Primario y Secundario, y

V. Los demás que, en su caso, determine mediante acuerdo la Secretaría, conforme a los avances técnicos y científicos.

**Adición del artículo 81-bis.** La farmacovigilancia de los medicamentos biotecnológicos deberá realizarse de conformidad con la norma correspondiente. Dicha farmacovigilancia deberá permitir una clara identificación del medicamento biotecnológico, refiriéndose específicamente a su fabricante, a la Denominación Común Internacional, a la denominación distintiva y al número de lote. Asimismo, esta farmacovigilancia deberá facilitar la identificación de las terapias biotecnológicas administradas en todas las etapas del tratamiento.

**Artículo 177.** Para obtener el registro sanitario de medicamentos biotecnológicos innovadores, se requiere presentar solicitud en el formato oficial, que para tal efecto se publique en el Diario Oficial de la Federación, a la que se anexará la información documental siguiente:

I. La monografía del biofármaco, composición y fórmula;

II. El origen e historia del banco celular maestro, el gene, la construcción del sistema de expresión vector-hospedero para la proteína de interés y la caracterización relevante del genotipo y fenotipo;

III. El resumen del proceso de fabricación del biofármaco: cepa o línea celular, fermentación, separación y purificación, **así como el diagrama de flujo correspondiente a dicho proceso;**

IV. Los métodos analíticos: físicos, químicos y biológicos para materias primas y biofármacos, **así como el reporte de validación de sus resultados, realizados por el fabricante, para los**

Tabla 2. (Continuación)

Reglamento de Insumos para la Salud, medicamentos biotecnológicos <sup>9, 11</sup>

<p><b>IX. Los estudios in-vitro o clínicos que señale la Secretaría.</b></p> <p><b>La Secretaría resolverá las solicitudes de registro de los Insumos a que se refiere el presente artículo en un plazo máximo de noventa días.</b></p>	<p><b>casos en que no sean métodos farmacopéicos;</b></p> <p><b>V.</b> El reporte de la validación del proceso de fabricación, realizado por el fabricante;</p> <p><b>VI.</b> La monografía del medicamento que incluya la Denominación Común Internacional, forma farmacéutica, especificaciones cualitativas y cuantitativas;</p> <p><b>VII.</b> Los procesos de fabricación, formulación, llenado y acondicionamiento, <b>así como sus controles del proceso;</b></p> <p><b>VIII.</b> Los proyectos de etiqueta y del instructivo correspondiente, así como las especificaciones de los envases primario y secundario, de conformidad con la Ley, este Reglamento y demás disposiciones aplicables;</p> <p><b>IX.</b> Programa de farmacovigilancia intensiva, de conformidad con las disposiciones que resulten aplicables, y</p> <p><b>X.</b> Los estudios preclínicos y clínicos que señale la Secretaría como necesarios para demostrar la seguridad, eficacia y calidad del producto, de acuerdo a lo establecido en la Ley, este Reglamento <b>y demás disposiciones jurídicas aplicables, incluyendo el reporte de eventos adversos e inmunogenicidad, caracterizando la respuesta inmune y la evaluación de la correlación entre anticuerpos neutralizantes de la farmacocinética y farmacodinamia del producto.</b></p>
---	---

## Tabla 2. (Continuación)

### Reglamento de Insumos para la Salud, medicamentos biotecnológicos<sup>9, 11</sup>

Para el caso de medicamentos biotecnológicos innovadores de fabricación extranjera además de los documentos anteriores se deberán anexar los establecidos en las fracciones I, II y III del artículo 170 del presente Reglamento.

La Secretaría resolverá las solicitudes de registro de medicamentos biotecnológicos innovadores en un plazo de ciento ochenta días naturales, contados a partir del día siguiente a aquel en que se presente la solicitud de registro correspondiente. La Secretaría podrá solicitar información faltante, por única ocasión, durante los primeros ciento veinte días naturales del plazo antes referido, teniendo el interesado un máximo de cien días hábiles para responder, contados a partir del día siguiente a aquel en que haya sido notificado de la prevención respectiva. En caso de que la Secretaría no emita la resolución respectiva en el plazo señalado, la solicitud de registro se entenderá resuelta en sentido negativo.

Adición del artículo 177-bis1 artículo 177-bis2, artículo 177-bis3, artículo 177-bis 4, artículo 177-bis5.



Las siguientes reformas al marco regulatorio de los medicamentos biotecnológicos, se dieron el 11 de junio de 2009 para el caso de la Ley general de salud, que consistió en definir por primera vez lo que es un medicamento biotecnológico, y se agregó el concepto de medicamento biotecnológico innovador. Dos años después se publicó en el DOF, el 19 de octubre de 2011, la reforma a los artículos 81 y 177 y la adición de los artículos 177-bis 1, 177-bis 2, 177-bis 3, 177-bis 4 y 177-bis 5 del RIS, que consistía en la introducción del concepto de medicamento biotecnológico, biotecnológico innovador y la ampliación de los requisitos necesarios para el obtener el registro, además con la adición de los nuevos artículos se explicaría ampliamente la parte que tiene que ver con los estudios clínicos y preclínicos, el tiempo de respuesta también se modificó y paso de ser de 90 días a 180 días. A partir de estas reformas, el país se posicionó como líder regulatorio de los medicamentos biotecnológicos, garantizando medicamentos de calidad, con estas modificaciones se dieron los primeros pasos para promover la innovación farmacéutica en el país.

A la fecha se han presentado diferentes reformas en las normas oficiales mexicanas que respaldan a estos dos documentos oficiales (LGS y RIS) y que tienen que ver con los medicamentos biotecnológicos innovadores y los medicamentos biotecnológicos no innovadores.

Para evitar exponer a la población a riesgos de salud, es importante contar con un plan de farmacovigilancia que permita identificar y rastrear el producto que genera efectos adversos, especialmente efectos de inmunogenicidad para los productos biocomparables, tal como se exige a los biológicos innovadores; así como un plan para manejar la aparición de consecuencias clínicas inesperadas, por lo que se incluyeron cambios a la Norma Oficial Mexicana, NOM-220-SSA1-2012, Instalaciones y operaciones de la farmacovigilancia (tabla 3) que permitan una correcta implementación de ambos

programas, además es necesario que estos medicamentos, sean innovadores o biocomparables, tengan una etiqueta y nombre de marca único que no sea el de su componente activo.

**Tabla 3. Norma Oficial Mexicana, NOM-220-SSA1-2012, Instalaciones y operaciones de la farmacovigilancia <sup>25</sup>**

8. Funciones, responsabilidades y actividades de los integrantes del Programa Permanente de Farmacovigilancia	
<b>8.1.5.4</b>	Para el caso de medicamentos biotecnológicos, biológicos y vacunas, las notificaciones además de cumplir con la calidad de información grado 2, debe indicar el nombre de fabricante, el número de lote, la Denominación Común Internacional y la denominación distintiva.
<b>8.7.15</b>	Para moléculas nuevas de medicamentos, incluyendo biológicos, biotecnológicos y huérfanos, el titular de registro sanitario, su representante legal en México o del responsable sanitario del titular del registro sanitario, con la participación de su Unidad de farmacovigilancia, deberá formular un plan de manejo de riesgos que se presentará al CNFV conforme a lo acordado en el comité de moléculas nuevas, cuya implementación deberá ser avalada por el CNFV.
<b>8.7.16</b>	Para medicamentos biotecnológicos, ya comercializados, cuando el CNFV identifique un riesgo específico solicitará al titular del registro un plan de manejo de riesgos el cual podrá incluir (cuando aplique) un estudio de farmacovigilancia intensiva, el cual se entregará al CNFV y cuya implementación deberá ser avalada por el CNFV.
<b>8.7.19.1. 4</b>	Se deberá elaborar un Plan de manejo de riesgo para medicamentos cuando: En productos biotecnológicos (innovadores y biocomparables), biológicos y huérfanos

En México, los medicamentos biotecnológicos innovadores y biocomparables compartían la misma clave de identificación en el cuadro básico, lo cual dificultó su diferenciación. Por ello, el tema del etiquetado único tomó mayor relevancia, por lo que fue necesario realizar cambios a la Norma Oficial Mexicana MON-072-SSA1- 2012, Etiquetado de medicamentos (tabla 4).

<p align="center"><b>Tabla 4. Norma Oficial Mexicana, NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos <sup>26</sup></b></p>
<p align="center"><b>5. Información que deberá contener el etiquetado de los medicamentos</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para el caso de los medicamentos biotecnológicos deberá adicionarse además la siguiente información :</li> <li>• La Denominación Común Internacional.</li> <li>• Nombre o razón social o denominación y domicilio del fabricante y país de origen del biofármaco.</li> <li>• Nombre o razón social o denominación y domicilio del fabricante y país de origen del medicamento biotecnológico.</li> <li>• El lugar del envasado primario y acondicionamiento secundario del medicamento biotecnológico, cuando aplique.</li> <li>• En su caso, nombre o razón social o denominación y domicilio del importador.</li> <li>• Para los medicamentos biotecnológicos cuyo titular del registro se encuentra en el extranjero se debe indicar lo siguiente:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombre y domicilio del representante legal en territorio nacional.</li> <li>• Nombre o razón social o denominación y domicilio del titular del registro.</li> <li>• Nombre o razón social o denominación y domicilio del Distribuidor.</li> </ul> </li> <li>• Las siglas M.B. en el caso de medicamentos biotecnológicos innovadores, y M.B.B. en el caso de medicamentos biotecnológicos biocomparables.</li> <li>• Deben estar expuestas en un lugar preferente de la superficie principal de exhibición de los envases secundario, de manera notoria, de color contrastante y perfectamente legible.</li> <li>• Deben ser impresas, cuando menos, con los mismos puntos tipográficos de altura que las mayúsculas de la Denominación Común Internacional.</li> <li>• No se permite el uso de símbolos o logotipos que por su fonética o grafismo induzcan a confusión con el de las siglas M.B. en el caso de medicamentos</li> </ul>

Otras normas que se modificaron para la regulación de estos medicamentos fueron la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, que adiciona el numeral 10.5 biológicos y biotecnológicos (tabla 5), contienen en sus diferentes subpuntos los requisitos mínimos necesarios a cumplir durante la fabricación de los productos biotecnológicos, como son: el personal, la indumentaria que deben vestir, las instalaciones y equipo, así como los controles de calidad que se deben realizar, entre otros.

Además, se creó una norma de emergencia, la Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012, Medicamentos Biotecnológicos y sus Biofármacos, la cual actualmente ya no existe debido a que en el mes de octubre de 2013, se publicó en el DOF el aviso de cancelación de esta misma argumentando que no era necesaria debido a que cada uno de los puntos que se mencionaban en ella estaban respaldados por las normas ya antes mencionadas.

**Tabla 5. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos <sup>27</sup>**

<b>10.5 Biológicos y Biotecnológicos.</b>	
<b>10.5.1</b> Generalidades.	<p>La fabricación de productos biológicos y biotecnológicos implica condiciones y precauciones adicionales de acuerdo a la naturaleza y riesgo del material biológico involucrado, aunado a la variabilidad biológica implícita.</p> <p>Se consideran productos biotecnológicos a toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, tales como proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, entre otros.</p> <p>La aplicación del punto 10.5 y sus subpuntos de esta Norma, es aplicable a los productos biológicos y biotecnológicos. Los requisitos específicos para hemoderivados y biotecnológicos se encuentran descritos en los puntos 10.5.6 y 10.5.7 de esta Norma, respectivamente.</p>
<b>10.5.7 Productos biotecnológicos.</b>	
<b>10.5.7.1</b> Instalaciones y equipos.	<p>Las instalaciones, equipos y utensilios en las que se fabrica el biofármaco, deberán ser dedicadas para este tipo de productos.</p> <p>La fabricación de distintos biofármacos en las mismas instalaciones y equipos podrá realizarse mediante campañas y previo análisis de riesgo.</p> <p>La clasificación de las áreas de fabricación de los biofármacos serán definidas de acuerdo al proceso, previo análisis de riesgo.</p> <p>Los procesos de formulación, llenado y acondicionado podrán llevarse a cabo en instalaciones no dedicadas y clasificadas conforme al Apéndice A (Normativo), previo análisis de riesgo.</p> <p>La limpieza y/o esterilización de los accesorios de tanques de fermentación y cultivo que lo requieran debe hacerse siguiendo un proceso validado.</p>
<b>10.5.7.2</b> Bioprocesos	<p>Se deben establecer controles para las siguientes etapas del bioproceso: propagación, fermentación o cultivo celular, cosecha, purificación e inactivación, entre otras.</p> <p>Los controles de proceso deben tener en consideración, lo siguiente:</p>

**Tabla 5. (Continuación)**

**Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos <sup>27</sup>**

<p><b>10.5.7.2</b> Bioprocesos</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Seguimiento del proceso de crecimiento celular, pureza microbiana, viabilidad celular y cuando aplique, niveles de endotoxinas y/o pirógenos.</li><li>• Número de cosechas en cultivo continuo, las cuales deberán cumplir la especificación establecida.</li><li>• Cuando aplique, seguridad viral.</li><li>• Control de impurezas.</li></ul> <p>La evidencia documental de los controles en proceso efectuados debe formar parte del expediente de fabricación.</p> <p>Debe contarse con un procedimiento para detectar contaminantes.</p> <p>Todos los contaminantes deben identificarse, investigarse, documentarse, determinar la(s) causa(s) y establecer las CAPA.</p> <p>Debe contarse con un procedimiento para la descontaminación de los equipos o sistemas causantes de la contaminación.</p>
<p><b>10.5.7.3</b> Cultivo celular y/o microbiano.</p>	<p>Las manipulaciones que utilicen recipientes abiertos, deberán ser llevadas a cabo en una campana de bioseguridad o en condiciones ambientales controladas.</p> <p>Siempre que sea posible, se deben utilizar sistemas cerrados o contenidos para permitir la adición aséptica de substratos celulares, medios de cultivo, suplementos, soluciones amortiguadoras y gases. Si la inoculación de un recipiente inicial o las transferencias o adiciones subsecuentes (medios, soluciones amortiguadoras) es ejecutada en recipientes abiertos, deberá haber controles y procedimientos establecidos para minimizar los riesgos por contaminación.</p> <p>El manejo de los cultivos debe llevarse a cabo a través de sistemas de contención, que por diseño sean capaces de mantener la viabilidad, pureza y evitar su dispersión. Ésta debe ser determinada de acuerdo al nivel de bioseguridad que le corresponda.</p> <p>Se debe monitorear la viabilidad celular, estableciendo los controles.</p> <p>Cuando se utilice un cultivo continuo, se tendrán especialmente en cuenta los requisitos de control de calidad que corresponden a este tipo de método de producción.</p>

Tabla 5. (Continuación)

Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos <sup>27</sup>

	<p>Cuando el proceso de fabricación no sea continuo, deben proporcionarse datos de estabilidad que fundamenten las condiciones y tiempo de almacenamiento de los productos intermedios almacenados durante el proceso.</p> <p>Se debe dar seguimiento a los parámetros críticos de operación, para garantizar la consistencia del proceso establecido. Deben controlarse también el crecimiento celular, la pureza, rendimiento, así como la renovación de medio de cultivo cuando se trate de cultivos continuos.</p> <p>El medio de cultivo debe esterilizarse antes de su uso. Debe existir un procedimiento que describa las acciones para detectar la posible contaminación y tomar las acciones para evitarla.</p>
<p><b>10.5.7.4</b> Cosecha y purificación</p>	<p>Los procesos de cosecha y purificación que remueven o inactivan al organismo productor, desechos celulares (minimizando la degradación, contaminación, y pérdida de calidad), deben asegurar que el producto intermedio o el biofármaco se obtienen con una calidad consistente. Puede permanecer fuera de refrigeración con base en estudios de estabilidad que aseguren que se mantiene dentro de especificaciones. Producto terminado presentará sólo el certificado analítico del fabricante.</p>

## 6.2. Modificación al marco legal y regulatorio a partir del Acuerdo por la Promoción de la Innovación Farmacéutica

A partir de la implementación del Acuerdo por la Promoción de la Innovación Farmacéutica se realizaron tres reformas importantes en el marco legal y regulatorio de medicamentos:

### 6.2.1 La creación del subcomité de Evaluación de Productos en Desarrollo en el Comité de Moléculas Nuevas

Con la creación de este subcomité se pretendió regular y asegurar la calidad y eficacia de las nuevas moléculas de origen biotecnológico, el 23 de febrero de 2012 se publicó en el DOF el Reglamento interno del Comité de Moléculas Nuevas. Dicho reglamento está conformado por diferentes artículos en los que es posible encontrar descrita la función que va a tener el subcomité, la forma en que se va a conformar, la obligaciones de cada miembro y los pasos a seguir durante la evaluación, así como el periodo de tiempo en que se va a tener una respuesta a la solicitud (tabla 6).

Este reglamento entró en vigor al día siguiente de que la COFEPRIS publicara los lineamientos que deberán cumplir los medicamentos biotecnológicos y biotecnológicos biocomparables durante la evaluación, el 6 de junio de 2012. Básicamente estos lineamientos contienen los conceptos por lo que se reconocerá un medicamento biotecnológico, medicamento biotecnológico de referencia, etc. a la hora de que el comité evalué la solicitud de la nueva molécula, en el caso de biocomparabilidad indica las condiciones en que se deben de realizar las pruebas que demuestren la seguridad, eficacia y calidad, para el caso de los productos de prueba y referencia nos menciona que se deberán contar con certificados de análisis, etc.



**Tabla 6. Reglamento interno del Comité de Moléculas Nuevas <sup>17</sup>**

<b>Artículo 17</b>	Para el mejor desempeño de las funciones que tiene conferidas, el Comité contar con un Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos.
<b>Artículo 18</b>	El Subcomité, estará integrado por un Secretario Técnico quien será un Directivo de la Comisión de Control analítico y Ampliación de Cobertura, además de contar con los siguientes representantes: Instituto Nacional de Medicina Genómica, de la UNAM, del IPN y del Consejo de Salubridad General.
<b>Artículo 19</b>	El Subcomité tendrá como función la evaluación de la información científica presentada para el proceso de solicitud de registro sanitario de medicamentos biotecnológicos innovadores y biotecnológicos bio可比ables comprendidos en el artículo 177 bis 2 del RIS.
<b>Artículo 39</b>	La opinión final que se genere como parte de las deliberaciones de los miembros del Comité, se hará del conocimiento del solicitante en un plazo no mayor a veinte días hábiles posteriores a la fecha de emisión.

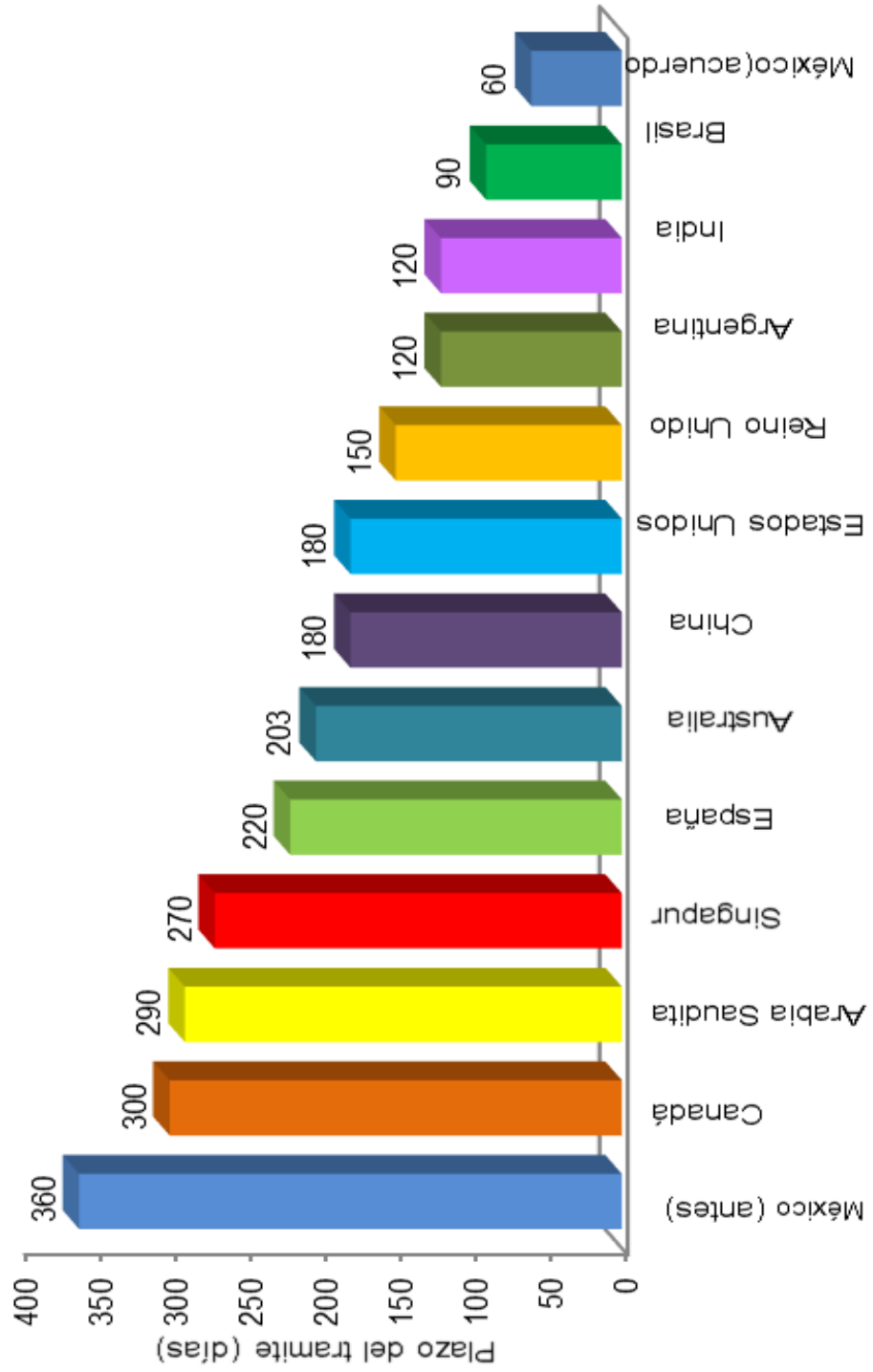
Con estos lineamientos se pretende dar certeza y seguridad jurídica a la información científica presentada y demostrar la seguridad y eficacia de los medicamentos que pretenden hacer una solicitud de registro ante COFEPRIS. Además una ventaja que se obtienen de la creación del subcomité es reducir los tiempos de respuesta a las solicitudes presentadas ante COFEPRIS.

6.2.2 El acuerdo donde se reconoce como equivalentes los requisitos establecidos en los artículos 167 y 170 del RIS y los procedimientos de evaluación técnica realizados por la COFEPRIS para el otorgamiento del registro sanitario a países como Suiza, Canadá, Estados Unidos, la Unión Europea y Australia publicado en el DOF el 5 de octubre de 2012

El reconocimiento de los registros sanitarios expedidos por las autoridades sanitarias de Canadá, Estados Unidos, Australia y la Unión Europea permiten disminuir los tiempos de respuesta a las solicitudes presentadas ante la COFEPRIS, debido a que anteriormente, la Comisión tenía que duplicar el análisis que ya se había realizado lo que causaba un retraso en la entrada de nuevas medicinas a nuestro país, pues se tenía que reevaluar la información que se presentaba. Actualmente la COFEPRIS anunció en marzo de 2013 que el tiempo que se tarda en responder a una solicitud de registro sanitario de un medicamento de origen extranjero, se redujo a tan solo 60 días hábiles, lo que implica una reducción del 82% en los días de espera. Este acuerdo ha permitido que México se coloque como el primer país en otorgar más rápidamente la autorización para comercializar nuevas moléculas en comparación con otros países (gráfica 1).<sup>28</sup>

Sin embargo, este acuerdo solo es válido en el caso de solicitudes de registro para medicamentos alopáticos como se indica en el acuerdo “la equivalencia aplica solo respecto a los medicamentos alopáticos cuyos ingredientes activos no estén registrados en los Estados Unidos Mexicanos,.....a excepción de los insumos para la salud referidos en los artículos 222 bis de la Ley General de Salud...” y que además se reafirma en el cuarto transitorio del acuerdo.

Gráfica 1. Plazo para el otorgamiento de registros sanitarios de medicamentos innovadores en diferentes países



6.2.3 Adición de un segundo párrafo a la fracción I de artículo 170 del RIS publicado el 9 de octubre de 2012 en el DOF

Esta reforma fue la última en realizarse después de la implementación del Acuerdo por la Promoción de la Innovación, es claro que no está dirigida para un tipo de medicamento en específico, ya que para cualquier medicamento de origen extranjero que se solicite ante COFEPRIS el registro sanitario, se deberá contar con la documentación establecida en el artículo 170 (Tabla 7). La forma en que se encuentra relacionada esta reforma con los medicamentos biotecnológicos se respalda por el artículo 177 del RIS fracción X “para el caso de medicamentos biotecnológicos innovadores de fabricación extranjera además de los documentos anteriores se deberá anexar los establecidos en las fracciones I, II, III del artículo 170 “. <sup>29</sup>

Tabla 7. Reforma al artículo 170 del RIS <sup>29</sup>

Antes:	Después del Acuerdo :
<b>Fracción I.</b>	Fracción I. Adicionado, D.O.F. 9 de octubre de 2012
<b>El certificado de libre venta o equivalente expedido por la autoridad correspondiente del país de origen.</b>	Para el caso de medicamentos que contengan nuevas entidades moleculares que no hayan sido comercializadas en ningún otro país por no contar con el registro sanitario correspondiente y que se pretendan registrar en México, el certificado a que se refiere el párrafo anterior, podrá ser sustituido por el informe de estudios clínicos que cuenten con la participación de población mexicana y que demuestren la seguridad, calidad y eficacia del producto, así como el documento que describa las actividades e interacciones designadas para caracterizar y prevenir los potenciales riesgos previamente identificados, relacionados con los medicamentos , incluyendo la medición de la efectividad de dichas interacciones.

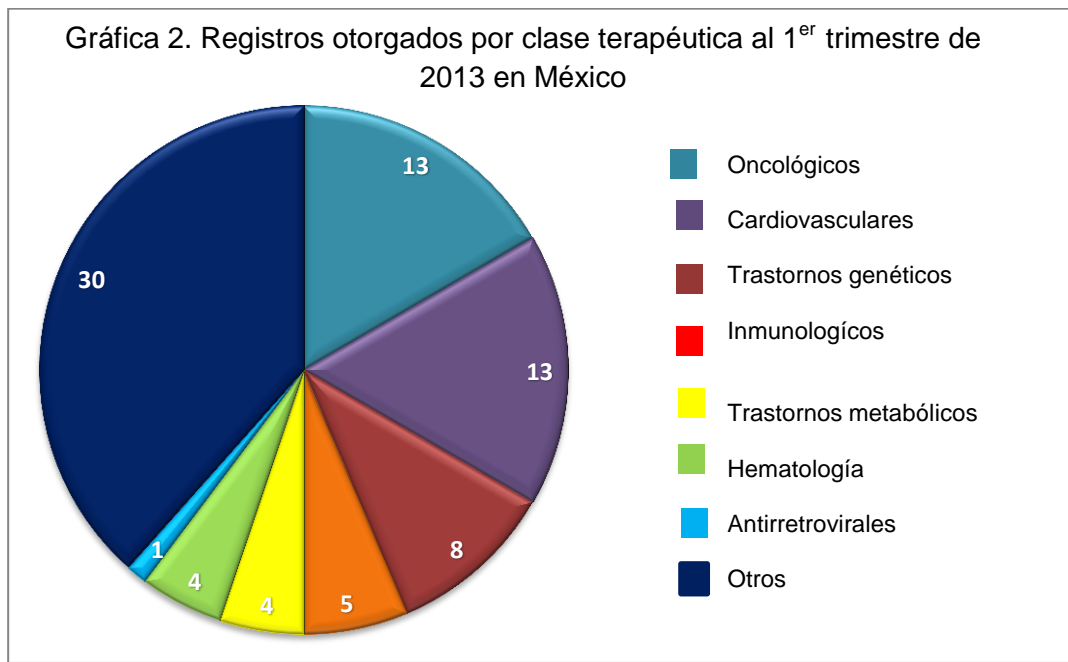
Esta reforma tiene como objetivo derribar las barreras que se interponen a la entrada de medicamentos innovadores y que son necesarios para tratar los padecimientos de la población mexicana como es el caso de enfermedades crónico degenerativas que actualmente está cobrando la vida de la población debido a que dichas afecciones solo pueden ser tratadas con este tipo de medicamentos. De las tres reformas que se presentaron anteriormente esta es una de las que ofrece grandes ventajas:

1. Ser el primer país en disponer y comercializar medicamentos innovadores.
2. Al sustituir el certificado de libre venta por un reporte de estudios clínicos aplicado a la población mexicana se estaría generando empleo, entrada de dinero por el costo de los estudios clínicos, así como el desarrollo de nueva tecnología e inversión en el campo de investigación clínica.
3. Como en el caso del acuerdo de equivalencia de registros sanitarios expedidos por otras agencias sanitarias extranjeras, esta reforma reducirá los tiempos de respuesta a un 82 %, teniendo una respuesta por parte de la COFEPRIS al solicitante en tan solo 60 días hábiles.

### 6.3. Situación actual de la industria farmacéutica a partir de las reformas realizadas al marco legal y regulatorio

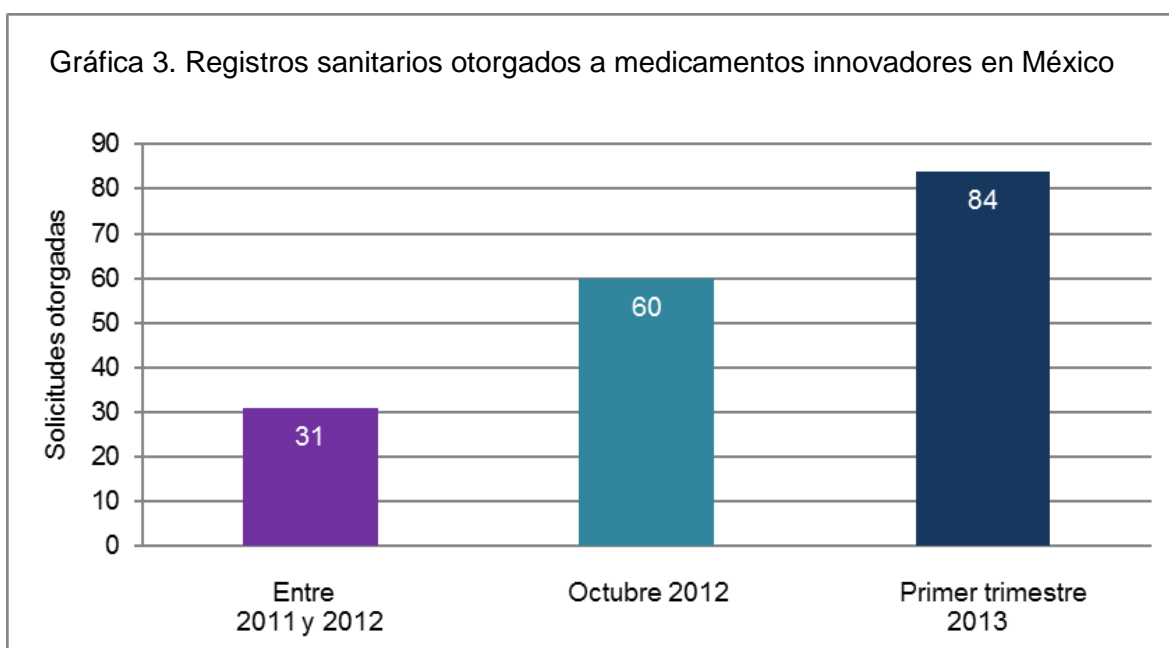
#### 6.3.1 Registro sanitarios de medicamentos innovadores

Antes de la implementación del Acuerdo se tenía conocimiento de que el número de registros sanitarios de medicamentos innovadores que se otorgaron entre 2011 y 2012 no era mayor a 31, sin embargo, después de su implementación estos ascendieron, pasaron de ser 31 registros a 84, de acuerdo al último informe emitido por la COFEPRIS, que contempla los registros sanitarios que se han otorgado hasta el primer trimestre de 2013. De estos 84 registros otorgados, 78 de ellos pertenecen a diferentes clases terapéuticas que atienden a las enfermedades conocidas como crónico degenerativas, como es el caso de los oncológicos, cardiovasculares y antirretrovirales (gráfica 2).<sup>30</sup>



Al observar la gráfica 3 es posible notar el aumento de los registros que se han otorgado a los medicamentos innovadores después de la implementación del Acuerdo, debido a los

recortes en los tiempos de respuesta al momento de solicitar ante COFEPRIS un registro, al eliminar el tener que duplicar los certificados de calidad que ya se habían expedido por las agencias regulatorias de países extranjeros y sobre todo a la eliminación de las barreras que se interponían a la entrada de medicamentos innovadores. Esto permite que la población mexicana ahora cuente con una gran variedad de tratamientos innovadores con los que antes no contaba.



Prueba de que este acuerdo está dando cambios positivos para entrada y disposición de tratamientos innovadores es el anuncio que publicó la Federación Mexicana de Diabetes, A.C., en el que la COFEPRIS anuncia la liberación de permiso de comercialización en México de 28 nuevos medicamentos de patente, destacando que se trata de medicamentos con una calidad, seguridad y eficacia probada. Además el titular de COFEPRIS, Mikel Arriola, informó que con estos 28 medicamentos, suman 88 las moléculas nuevas que se han autorizado en los dos últimos años en el marco del Acuerdo por la Promoción de la Innovación.<sup>31</sup>

### 6.3.1.1 Medicamentos biotecnológicos

Para el caso de los medicamentos biotecnológicos, a la fecha solo se conocen la autorización de seis medicamentos de este tipo, que atiende diferentes enfermedades. El infintam de PROBIOMED, se está comercializando con la denominación genérica de Etanercept, es una molécula de origen biológico con una presentación farmacéutica en solución que atiende a la artritis reumatoide. Los laboratorios Novo Nordisk comercializaran en nuestro país. Ryzodeg, una insulina inyectable que reduce la hipoglucemia severa. Benlystia de GlaxoSmithKline y Human Genome Sciences, es un anticuerpo monoclonal humano que trata la enfermedad de Lupus eritematoso sistémico, Axuares, Illaris y Advete son tres medicamentos biotecnológicos que se están comercializando.<sup>32</sup>

Durante el foro por la seguridad y eficacia de los medicamentos biotecnológicos, una demanda de los pacientes en México, "Mikel Arriola\*", titular de la COFEPRIS, anunció que el 30% de las solicitudes de medicamentos innovadores que se están recibiendo son de origen biotecnológico", lo que indica la entrada en los próximos meses de nuevos medicamentos biotecnológicos. El Comité de Moléculas Nuevas (CMN) también ya ha publicado algunas de sus opiniones con respecto a las solicitudes de medicamentos biotecnológicos y aunque aún no han dado luz verde para continuar con el proceso de solicitar el registro sanitario ya que la mayoría de ellos se encuentran condicionados, con observaciones o en proceso de recibir una respuesta (Tabla 8), se esperaría que al concluir con este paso, el mercado de los biotecnológicos en México cuente con 10 nuevos medicamentos de este tipo.<sup>33</sup>

\* M Arriola (Comunicado de Prensa 59/13), Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, (11 de julio de 2013).



**Tabla 8. Opiniones del Comité de Moléculas Nuevas a la solicitud de registro sanitario de moléculas nuevas <sup>33</sup>**

<b>Clasificación molécula nueva</b>	<b>Nombre genérico</b>	<b>Laboratorios</b>	<b>Área terapéutica</b>	<b>Respuesta del CMN</b>
<b>Biotechnológico</b>	Ofatumumab	Glaxo SmithKiline México, S.A de C.V	Oncología	Condicionado
<b>Biocomparable</b>	Filgrastim	Sandoz, S.A de C.V	Inmunología	Condicionado
<b>Biocomparable</b>	Infliximab	Biohelp México, S.A de C.V	Reumatología	Condicionado
<b>Biocomparable producto en desarrollo</b>	Trastuzumab	Asofarma de México, S.A de C.V	Oncología	Con observaciones
<b>Biotechnológico</b>	Alemtuzumab	Genzyme México, S.A de C.V	Neurología	Condicionado
<b>Biotechnológico</b>	FCErh-Pr64k	Alvartis Pharma, S.A de C.V.	Oncología	En proceso
<b>Biocomparable producto en desarrollo</b>	Teriparatida	Abbott Laboratories México, S.A. de C.V.	Reumatología	Con observaciones
<b>Nueva indicación / Biotechnológico</b>	Adalimumab	Abbott Laboratories México, S.A. de C.V.	Gastroenterología	En proceso

Antes de la implementación del Acuerdo, México ya comercializaba alrededor de 114 medicamentos biotecnológicos innovadores y 33 biotecnológicos biocomparables de acuerdo a los datos publicados en el Análisis de Impactos y Evaluación de Costos/Beneficios por la Comisión de Autorización Sanitaria, COFEPRIS. <sup>34</sup> Además se estimaba que la entrada de medicamentos biotecnológicos innovadores sería en promedio de 6 (Tabla 9), comparado con los resultados que se están obteniendo hasta ahora, esta estimación se estaría mejorando al haber realizado reformas en el marco regulatorio. <sup>35</sup>

**Tabla 9. Estimación de trámites por registro y renovación de registros sanitarios de medicamentos biotecnológicos <sup>35</sup>**

<b>Tipo de medicamento</b>	<b>Renovación de registros</b>	<b>Nuevos registros</b>	<b>Total de tramites estimados</b>
<b>Biotechológico innovador</b>	23	4	27
<b>Biotechológico huérfano</b>	1	1	2
<b>Biotechológico biocomparable</b>	6	1	7
<b>Total</b>	30	6	36

Al ver los resultados publicados por la COFEPRIS, es de notar que los biosimilares denominados así por la FDA o biocomparables en el caso de México, sean una herramienta para fortalecer el acuerdo por la innovación.

#### 6.3.1.2 Medicamentos biocomparable

La FDA, EMA y otras agencias internacionales, llama biosimilares a los productos biológicos que demuestren ser muy similares a los productos biológicos que ya han sido aprobados. Sin embargo, en México, debido a que existe una marca comercial que maneja el concepto de similar, las autoridades sanitarias se dieron a la tarea de diseñar el concepto de biocomparable que define así, al medicamento biotechológico no innovador que demuestre ser biocomparable en términos de seguridad, calidad y eficacia al medicamento biotechológico de referencia a través de las pruebas que establezca la LGS, el RIS y demás disposiciones aplicables.

En pocas palabras estaríamos hablando de los genéricos de los medicamentos biotechológicos innovadores, sin embargo usar este término sería erróneo por lo cual las diferentes agencias sanitarias les han otorgado otro nombre diferente al de genérico, además se han generado debates sobre la posible aprobación de la implementación de

estos medicamentos como un apoyo a la economía del paciente, ya que es bien sabido que el costo de los medicamentos biotecnológico es alto, actualmente e eta trabajando en la mejor manera de regularlos para garantizar su calidad, eficacia y seguridad.

Internacionalmente el proceso de aprobación de los medicamentos bioequivalente se realiza por medio de una evaluación individual de cada caso, y los medicamentos biotecnológicos no han sido un caso fácil, el tema es complejo e impedía la aplicación de la legislación vigente para los medicamentos genéricos. Por lo anterior, se desarrollaron proyectos para autorizar a los productos que podrían ser equivalentes terapéuticos de los biotecnológicos por parte de la FDA, además se hace hincapié en la distinción entre medicamentos genéricos y fármacos biosimilares, ya que el producto original y su versión biosimilar no pueden considerarse idénticos. Las normativas sugeridas por la EMA coinciden en la necesidad de definir las características de los fármacos biosimilares en modelos preclínicos de características comparativas. Las experiencias in vitro pueden ser útiles para determinar las propiedades farmacodinámicas, mientras que los experimentos in vivo permiten comparar los aspectos clínicamente relevantes de estos productos. Los expertos agregan que deberían incluirse estudios sobre mutagénesis y toxicología reproductiva.

Actualmente México cuenta con una Norma Oficial Mexicana, encargada de los estudios de bioequivalencia y que en 2013 fue modificada para contemplar y regular los medicamentos biocomparables, NOM-177-SSA1-2013, Que establece las prueba y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. En esta norma se estable que la Secretaría con opinión del Comité de Molécula Nuevas, determinara las pruebas de biocomparabilidad caso por caso, además que para asegurar la validez de estas deberán realizarse en centros de investigación, instituciones hospitalarias o terceros autorizados.

## 6.4 Costos y beneficios

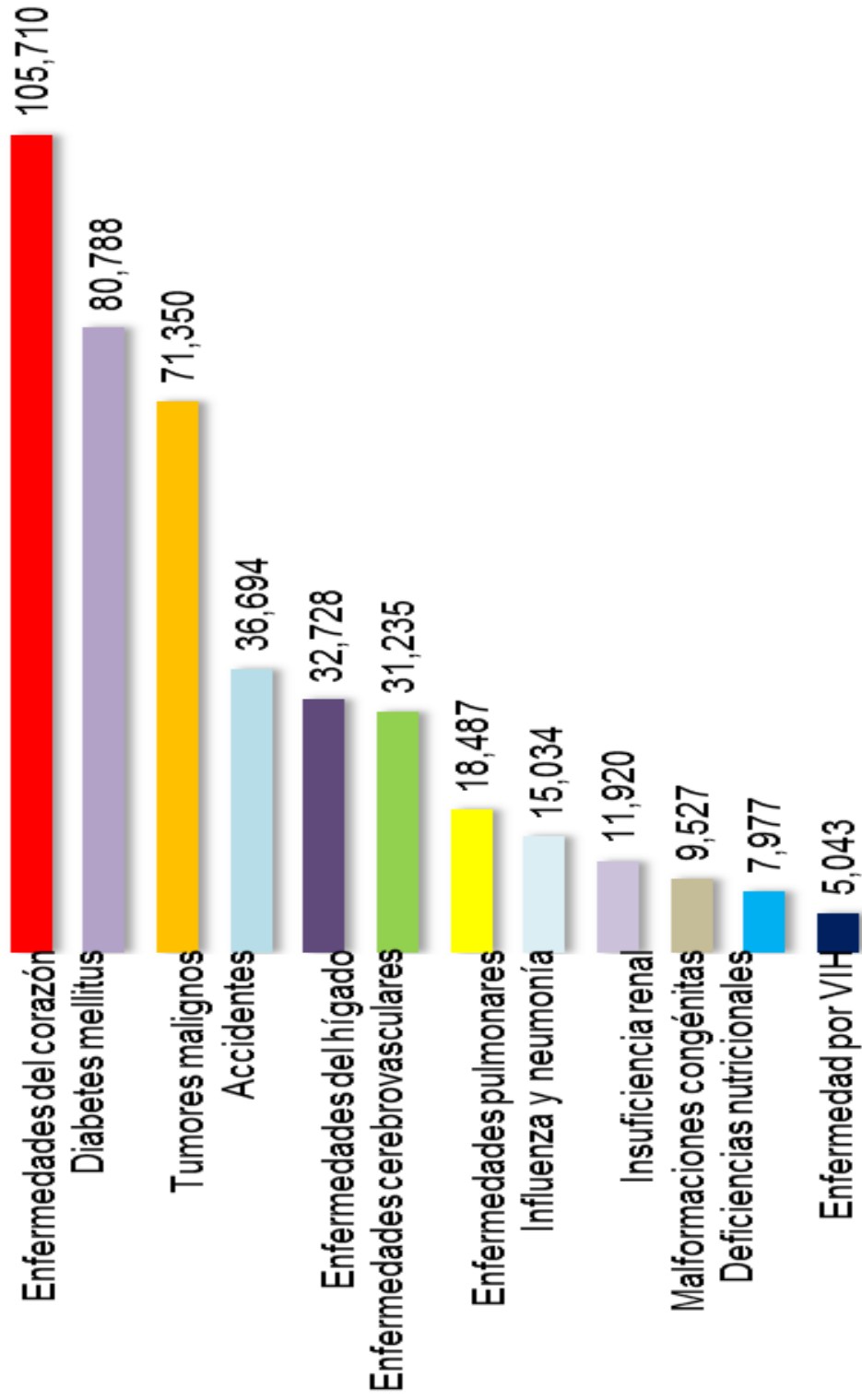
En el Análisis de impacto y Evaluación de Costo/Beneficio publicado por la COFEPRIS con relación a la adición de un segundo párrafo a la fracción I del artículo 170 del RIS, que comprende el remplazo del certificado de libre venta por un reporte de estudios clínicos en la población mexicana, se encontró que los beneficios estimados fueron de \$294 746 252 por ahorro de gastos en medicamentos para atender reacciones adversas a medicamentos con moléculas nuevas, lo que proyectado a cinco años tiene un beneficio de \$867 005 644, demostrando que dicho proyecto de reforma era rentable para su aplicación debido a los beneficios monetarios que se obtienen de solicitar dicho estudio, además se está garantizando que los nuevos medicamentos de extranjero son seguros para su administración a la población. Este análisis se realizó a partir de conocer que el costo de un estudio clínico de farmacoquímicos se estima en \$1 000 000 y mientras que un estudio clínico para medicamentos biotecnológicos en \$15 000 000.<sup>36</sup>

Con esta reforma no solo se vería beneficiado económicamente el país, la investigación y desarrollo tecnológico es otra área que se está revolucionando sobre todo con las nuevas alianzas que se están formando entre las grandes farmacéuticas y las instituciones educativas. Tal es el caso de la Red de Farmacéuticos Comprometidos por México que se presentó en el Simposio Farmacéutico del siglo XXI. El objetivo de haber formado esta alianza es analizar el estado actual y las perspectivas futuras de la Industria Farmacéutica, así como la forma de vincular la industria a la academia y al gobierno para responder a las necesidades de desarrollo tecnológico del país y a la salud de la población mexicana. Además durante el foro se habló sobre la importancia que tiene trabajar en equipo con estos organismos ya que en otros países más de 50% de las patentes se originan en las

instituciones académicas y se transfieren a las empresas mediante convenios que benefician a la universidad y a sus investigadores.<sup>37</sup>

Estos son solo algunos de los beneficios que se obtuvieron de la implementación del Acuerdo por la Promoción de la Innovación Farmacéutica, económicamente y en cuestión de desarrollo, es posible observar un cambio positivo importante, sin embargo aún queda el tema de los tratamientos médicos para la población, es cierto que a la fecha se dispone de tratamientos innovadores para atender las principales enfermedades causantes de muerte en el país (gráfica 4), el costo de estos medicamentos innovadores en comparación de los medicamentos tradicionales, es mucho mayor, como el costo que tiene realizar un estudio clínico.

Gráfica 4. Principales causas de muerte en la población mexicana



Número de defunciones

Retomando la información anterior (gráfica 3), los medicamentos que se han registrado mayormente son los oncológicos: Un tratamiento farmacológico que comúnmente se aplica en cáncer de pulmón o de mama es la combinación de Paclitaxel y Carboplatino, el costo que tiene este tratamiento está alrededor de los \$7 200, siendo este uno de los tratamientos más simples, ya que dependiendo del tipo de cáncer y el estado en el que se encuentre este, requerirá de otros medicamentos o tratamientos.<sup>38</sup> Actualmente se está apostando para el tratamiento de esta enfermedad de las terapias dirigidas, se trata de medicamentos que atacan las células cancerosas más específicamente con versiones mutantes de ciertos genes, los beneficios de estos es que pueden ser usados como parte del tratamiento principal o después para mantener la remisión o reducir la probabilidad de recurrencia, además han presentado una baja toxicidad y una alta especificidad sobre las células tumorales, sin embargo su costo es muy elevado ya que el costo promedio es de aproximadamente \$13,000.00 (Tabla 10).<sup>39</sup>

<b>Tabla 10. Costos de un tratamiento de anticuerpos monoclonales <sup>38</sup></b>	
<b>Herceptin (trastuzumab)</b>	\$12,300.0
<b>Mabthera (rituximab)</b>	\$17,435.0
<b>Erbix (cetuximab)</b>	\$11,162.0
<b>Velcade iny (bortezomid)</b>	\$8,365.0
<b>Avastin</b>	\$22,600.0

En la presentación del primer paquete de innovadores presentado por el representante de COFEPRIS, Mikel Arreola, mencionó que con la entrada de los primeros medicamentos innovadores era posible reducir los costos de tratamientos al, ampliar las alternativas curativas. . Además los beneficios del sector público, sería la reducción de capital invertido

que se gasta en mantener a un enfermo hospitalizado. Además de la inversión que se haría a la investigación de nuevos medicamentos.

Ahora bien en cuanto impacto económico derivado del registro sanitario de estos medicamentos, la COFEPRIS informa que hasta 2013 se tiene el registro de 148 medicamentos biotecnológicos 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 medicamentos biotecnológicos 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 representan un costo por el cumplimiento de requisitos documentales para el registro sanitario de \$ 1 565 170 820 pesos. Esta entrada de dinero tan solo por adquirir el registro de estos medicamentos.



## 7. Conclusión

En este trabajo se logró plasmar los cambios en el marco regulatorio de los medicamentos con aplicación a los biotecnológicos, identificando aquellos cambios con un impacto benéfico tanto para la industria farmacéutica como para la población; además de las carencias (lagunas legales) que aún existen y que son una posibilidad de mejora a la legislación sanitaria.

## 8. Referencias

1. Franco Fraguas ML, Savio Quevedo E. Medicamentos biotecnológicos, conceptos básicos y relevancia en el contexto clínico. *Tendencias en Medicina*. 2008; UY (33): 5-12.
2. Decreto por el que se adicionan diversas disposiciones de la Ley General de Salud. *Ley General de Salud*. *Diario Oficial de la Federación*, (24 de abril de 2013).
3. Guideline on Similar Biological Medicinal Products, Committee for Medicinal Products for Human Use. European Medicines Agency, CHMP/437/04, (30 de octubre de 2005).
4. Regulation of biological products Code of Federal Regulations, Title 21, Volume 7 (1 de abril 2013).
5. García Vilchis V. Documento Metodológico. *Proyecciones de la Población de México 2010-2050*: México: CONAPO; 2012. p. 20-40
6. Instituto Nacional de Estadística y Geografía de México. *Indicadores Sociodemográficos de México*: México: INEGI; 2001. p. 63-72
7. López Silva C. México retoma un liderazgo regulatorio sobre medicamentos biotecnológicos y biocomparables. *Gaceta Médica de México*. 2012; 148(1): 83-90.
8. Decreto por el que se reforma la Ley General de Salud. *Ley General de Salud*. *Diario Oficial de la Federación*, (7 de mayo de 1997).
9. Decreto de Reforma al Reglamento de Insumos para la Salud. *Reglamento de Insumos para la Salud*. *Diario Oficial de la Federación*, (4 de febrero de 1998).
10. Decreto por el que se adiciona un artículo 222 bis a la Ley General de Salud. *Ley General de Salud*. *Diario Oficial de la Federación*, (11 de junio de 2009).
11. Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud. *Reglamento de Insumos para la Salud*. *Diario Oficial de la Federación*, (19 de octubre de 2011).

12. Comisión de Salud. Cámara De Diputados. Foro Interinstitucional. "Hacia la Regulación de los Medicamentos Biotecnológicos en México". México; 2007.
13. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 10 Acciones para incentivar Nuevas Medicinas en Beneficio de las Familias Mexicanas 2011-2012 [Documento en línea]. 2012 [México]: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 25/06/14.  
< <http://es.scribd.com/doc/229196020/10-Acciones-Para-Incentivar-Nuevas-Medicinas-en-Beneficio-de-Las-Familias-Mexicanas-1>.>[Consultado: 22/07/13]
14. Aviso de Cancelación de la Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012, Medicamentos biotecnológicos y sus biofármacos. Buenas prácticas de fabricación. Características técnicas y científicas que debe cumplir estos para demostrar su seguridad, eficacia y calidad. Etiquetado. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad y farmacovigilancia, Diario Oficial de la Federación, (22 de octubre de 2013).
15. Decreto por el que se adicionan diversas disposiciones del Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios, del Reglamento de la Ley General para el Control del Tabaco y del Reglamento de Insumos para la Salud. Ley General de salud. Diario Oficial de la Federación, (9 de octubre de 2012).
16. Cruz Martínez A. Baja a 60 días trámite para registrar medicamentos. La jornada 2012 octubre 10; Sociedad y Justicia: 46.
17. Reglamento interior del Comité de Moléculas Nuevas, Diario Oficial de la Federación (23 de febrero de 2012).
18. Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en los artículos 167 y 170 del Reglamento de Insumos para la Salud y los procedimientos de evaluación técnica realizados por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios para el otorgamiento del registro sanitario de los insumos para la

salud a que se refieren los artículos 2o. fracción XV inciso b y 166 fracción II del Reglamento de Insumos para la Salud, a los requisitos solicitados, pruebas y procedimientos de evaluación realizados por la Agencia Suiza para Productos Terapéuticos-Swissmedic para permitir en su país la venta, distribución y uso de dichos insumos para la salud, Diario Oficial de la Federación, (5 de octubre de 2012).

19. Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en los artículos 167 y 170 del Reglamento de Insumos para la Salud y los procedimientos de evaluación técnica realizados por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios para el otorgamiento del registro sanitario de los insumos para la salud a que se refieren los artículos 2o. fracción XV inciso b y 166 fracción II del Reglamento de Insumos para la Salud, a los requisitos solicitados, pruebas y procedimientos de evaluación realizados por el Ministerio de Salud de Canadá para permitir en su país la venta, distribución y uso de dichos insumos para la salud, Diario Oficial de la Federación, (5 de octubre de 2012).
20. Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en los artículos 167 y 170 del Reglamento de Insumos para la Salud y los procedimientos de evaluación técnica realizados por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios para el otorgamiento del registro sanitario de los insumos para la salud a que se refieren los artículos 2o. fracción XV inciso b y 166 fracción II del Reglamento de Insumos para la Salud, a los requisitos solicitados, pruebas y procedimientos de evaluación realizados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América para permitir en su país la venta, distribución y uso de dichos insumos para la salud, Diario Oficial de la Federación, (5 de octubre de 2012).
21. Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en los artículos 167 y 170 del Reglamento de Insumos para la Salud y los procedimientos de

evaluación técnica realizados por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios para el otorgamiento del registro sanitario de los insumos para la salud a que se refieren los artículos 2o. fracción XV inciso b y 166 fracción II del Reglamento de Insumos para la Salud, a los requisitos establecidos en la regulación 726/2004 de la legislación europea a fin de que la Comisión Europea autorice bajo el procedimiento centralizado la venta, distribución y uso de dichos insumos para la salud, en su territorio, Diario Oficial de la Federación, (5 de octubre de 2012).

22. Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en los artículos 167 y 170 del Reglamento de Insumos para la Salud y los procedimientos de evaluación técnica realizados por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios para el otorgamiento del registro sanitario de los insumos para la salud a que se refieren los artículos 2o. fracción XV inciso b y 166 fracción II del Reglamento de Insumos para la Salud, a los requisitos solicitados, pruebas y procedimientos de evaluación realizados por la Administración de Productos Terapéuticos de Australia para permitir en su país la venta, distribución y uso de dichos insumos para la salud, Diario Oficial de la Federación, (5 de octubre de 2012).
23. Comité de Competitividad, Centro de Estudios Sociales y de Opinión Pública de la Cámara de Diputados LX Legislatura. Cámara de Diputados Situación del sector farmacéutico en México. México: Comité de Competitividad, Centro de Estudios Sociales y de Opinión Pública de la Cámara de Diputados LX Legislatura Cámara de Diputados.; 2010.
24. Hernández S R. Metodología de la investigación. 5ª ed. México: Mc Graw-Hill/ Interamericana editores; 2010.
25. NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Diario Oficial de la Federación (7 de enero de 2013).

26. NORMA Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamento y de remedios herbolarios. Diario Oficial de la Federación (21 de noviembre de 2012).
27. NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buena prácticas de fabricación de medicamento. Diario Oficial de la Federación (22 de julio de 2013).
28. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, Gestión de la Salud Pública en México [documento en línea]. 2013 [México]: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 04/05/2013.  
<[http://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/mx/Documents/life-sciences-health-care/mx\(es-mx\)PanoramaMexico\\_IndustriaCofepris.pdf](http://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/mx/Documents/life-sciences-health-care/mx(es-mx)PanoramaMexico_IndustriaCofepris.pdf)> [Consulta:19/02/14]
29. Reglamento de Insumos para la Salud, Diario Oficial de la Federación, (19 de octubre de 2013).
30. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 10 Acciones Regulatorias para Mejorar el Acceso Efectivo de los Mexicanos a Insumos para la Salud [Documento en línea]. (jul. 2013)  
<[http://Cofepris\\_10\\_Acciones\\_regulatorias\\_para\\_mejorar\\_el\\_acceso\\_efectivo\\_de\\_los\\_mexicanos\\_a\\_insumos\\_para\\_la\\_salud.pdf](http://Cofepris_10_Acciones_regulatorias_para_mejorar_el_acceso_efectivo_de_los_mexicanos_a_insumos_para_la_salud.pdf)> [Consulta: 06/ 11/ 13]
31. Federación Mexicana de Diabetes, A. C, Libera COFEPRIS 28 nuevos medicamentos innovadores al mercado nacional. [Documento en línea]. México (jul. 2013)  
<<http://www.fmdiabetes.org/fmd/pag/noticias.php?id=MTkwMg==>> [Consulta:03/10/13]
32. Comisión de Autorización Sanitaria, REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS ALOPATICOS ESPEDIDOS DE ENERO A DICIEMBRE DE 2012, México: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios; 2012.
33. Comité de Moléculas Nuevas. OPINIONES DEL COMITÉ DE MOLECULAS NUEVAS Del 1 de Marzo del 2012 al 31 de Marzo de 2013, México: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios [Documento en línea].2013 [México]: Comité de Moléculas Nuevas, 02/04/13.

<<http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/Mol%C3%A9culas%20Nuevas/PUBLICACION%20CMN%20MARZO%202012%20A%202013.pdf>> [Consulta: 23/09/13]

34. Comisión de Autorización Sanitaria. Análisis de Impactos y Evaluación Costo/Beneficio Anteproyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-EM-001-SSA1-2012 [Documento en línea]. 2012 [México]: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 29/07/12.

<[http://207.248.177.30/mir/uploadtests/28522.177.59.1.Biotecnol%C3%B3gicos%20y%20biofarmacos%20\(ESTUDIO\).docx](http://207.248.177.30/mir/uploadtests/28522.177.59.1.Biotecnol%C3%B3gicos%20y%20biofarmacos%20(ESTUDIO).docx)> [Consulta: 03/10/13]

35. Comisión de Autorización Sanitaria. Análisis de Impactos y Evaluación Costo/Beneficio Anteproyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-257-SSA1-2013, México: COFEPRIS; 2013.

36. Comisión de Autorización Sanitaria. Análisis de Impactos y Evaluación Costo/Beneficio Anteproyecto de Decreto por el que adiciona diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud [Documento en línea]. 2012 [México]: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 19/01/12.

<[http://207.248.177.30/mir/uploadtests/20137.62.59.1.ris\\_modif\\_biotec\\_costo%20beneficio.doc](http://207.248.177.30/mir/uploadtests/20137.62.59.1.ris_modif_biotec_costo%20beneficio.doc)> [30/10/13]

37. Universidad Autónoma Metropolitana, Simposio Farmacéutico del siglo XXI, Boletín 175, UAM, (31 de mayo de 2013).

38. Guevara S, Russo V. Modelos oncológicos: Modelo de gestión y financiamiento. En: Curso Anual de Auditoría Médica del Hospital Alemán, Alemania; 2008.p.2-21.

39. American Cancer Society. Principios de la quimioterapia Un análisis exhaustivo de las técnicas y su papel en el tratamiento del cáncer: American Cancer Society: USA; 2013.