



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE DERECHO**

***“LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS DE LOS  
MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN MÉXICO”***

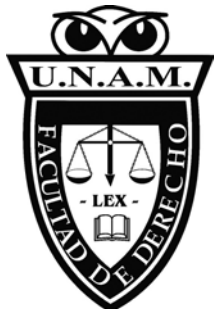
**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
LICENCIADO EN DERECHO**

**P R E S E N T A:  
MARIANA GONZÁLEZ VARGAS**

Asesor:

**DR. HUGO CARLOS CARRASCO SOULÉ**



Ciudad Universitaria, CDMX

2016



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE DERECHO  
SEMINARIO DE PATENTES,  
MARCAS Y DERECHOS DE AUTOR  
OFICIO No. SPMDA/111/XII/2016

ASUNTO: TÉRMINO DE TESIS

LIC. IVONNE RAMÍREZ WENCE  
DIRECCIÓN GENERAL DE LA ADMINISTRACIÓN  
ESCOLAR - UNAM  
P R E S E N T E

La pasante de Derecho **C. MARIANA GONZÁLEZ VARGAS**, con número de cuenta **401052688** ha elaborado en este Seminario bajo la dirección del Dr. Hugo Carlos Carrasco Soulé, la tesis titulada:

**“LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS DE LOS MEDICAMENTOS  
BIOTECNOLÓGICOS EN MÉXICO”**

En consecuencia y cubiertos los requisitos esenciales del Reglamento de Exámenes Profesionales, solicito a usted tenga a bien autorizar los trámites para la realización de su examen.

ATENTAMENTE  
“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”  
Ciudad Universitaria, Cd. Mx. a 5 de Diciembre de 2016

LIC. MA. DEL CARMEN ARTEAGA ALVARADO  
DIRECTORA DEL SEMINARIO

“El interesado deberá iniciar el trámite para su titulación dentro de los seis meses siguientes (contados de día a día) a aquél en que le sea entregado el presente oficio, en el entendido de que transcurrido dicho lapso sin haberlo hecho, caducará la autorización que ahora le concede para someter su tesis a examen profesional, misma autorización que no podrá otorgarse nuevamente sino en el caso de que el trabajo recepcional conserve su actualidad y siempre que la oportuna iniciación del trámite para la celebración de examen haya sido impedida por circunstancia grave, todo lo cual calificará la Secretaría General de la Facultad”

*Dedicatoria*

*Dedico este trabajo a mi Chupy, por todo el amor y apoyo incondicional durante más de una década, por motivarme y acompañarme a lo largo de este proyecto, mi amor total y agradecimiento más profundo.*

## *Agradecimientos*

*Agradezco especialmente a Hugo Carrasco por su valiosa guía durante la realización de la presente investigación recepcional, y a Héctor Chagoya por todos sus buenos consejos.*

*Además, agradezco de corazón a mis papás, a mi hermana, a Mía, a mis tías y tíos, y a mis primas y primos, por ser un pilar esencial de mi vida.*

*A Liam, Tito, Tita y Melkor,  
mi pensamiento siempre a  
donde quiera que estén.*

# **LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS DE LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN MÉXICO**

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO PRIMERO. LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS</b> .....	<b>5</b>
I. ¿QUÉ SON LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS? .....	5
II. LA IMPORTANCIA DE LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS .....	9
III. INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS .....	15
1. Intensidad en la investigación y desarrollo de medicamentos biotecnológicos .....	15
2. Riesgos asociados con la I&D de medicamentos biotecnológicos.....	16
3. Tiempos de desarrollo .....	25
4. Costos de desarrollo.....	27
IV. COMPLICACIONES EN LA PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS BIOCOMPARABLES .....	30
1. Inmunogenicidad .....	32
2. Intercambiabilidad y Sustitución.....	33
3. Extrapolación.....	36
V. MARCO LEGAL ACTUAL DE LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN MÉXICO.....	37
VI. LINEAMIENTOS DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD .....	52
<b>CAPÍTULO SEGUNDO. GENERALIDADES DE LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS</b> .....	<b>55</b>
I. EL CONCEPTO DE LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS .....	55
1. Exclusividad .....	58
2. No-divulgación.....	59
II. LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS DESDE LA PERSPECTIVA DEL SECRETO INDUSTRIAL .....	61
III. LAS SIMILITUDES Y DIFERENCIAS ENTRE LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y LAS PATENTES .....	62
IV. LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y LOS DERECHOS DE AUTOR.....	67
V. ANTECEDENTES DE LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS .....	68
VI. LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS COMO UN INCENTIVO PARA LA INNOVACIÓN .....	71
<b>CAPÍTULO TERCERO. ANÁLISIS DE LA REGULACIÓN DE LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS DE MEDICAMENTOS EN GENERAL</b> .....	<b>74</b>
I. LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS EN EL DERECHO INTERNACIONAL .....	74

1. Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio .....	77
2. Tratado de Libre Comercio de América del Norte .....	81
II. LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS EN ESTADOS UNIDOS .....	85
1. Nuevas entidades químicas .....	85
2. Nuevos usos o nuevas formulaciones.....	86
3. Medicamentos pediátricos.....	87
4. Primer medicamento genérico.....	87
5. Medicamentos huérfanos .....	88
6. Medicamentos biotecnológicos .....	89
III. LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS EN EUROPA .....	91
IV. LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS EN MÉXICO .....	96
<b>CAPÍTULO CUARTO. LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS.....</b>	<b>106</b>
I. PERSPECTIVAS EN LOS PERIODOS DE PROTECCIÓN ADECUADOS .....	108
II. PRESERVANDO LA INNOVACIÓN.....	112
III. ANÁLISIS DE LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN MÉXICO .....	115
<b>CAPÍTULO QUINTO. PROSPECCIÓN DE LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS DE LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN MÉXICO .....</b>	<b>121</b>
I. TENDENCIAS MUNDIALES.....	121
II. ACUERDO ESTRATÉGICO TRANS-PACÍFICO DE ASOCIACIÓN ECONÓMICA .....	123
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>136</b>
<b>ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>139</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>140</b>

# LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS DE LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN MÉXICO

## INTRODUCCIÓN

La figura de protección de datos clínicos se refiere al periodo de exclusividad en que queda resguardada en favor de su titular o licenciataria la información de los estudios médicos que deben someterse ante una autoridad sanitaria para demostrar la seguridad y eficacia del producto y así obtener la aprobación del registro sanitario. Este periodo de protección impide que cualquier tercero use en su favor los datos clínicos para que ante un procedimiento regulatorio sumario se le otorgue en su favor el registro sanitario sin demostrar con sus propios estudios clínicos que el biocomparable es seguro y eficaz.

La protección de datos clínicos que otorga la exclusividad en su uso, es una forma de propiedad intelectual con impacto en el ámbito regulatorio. Es una figura diferente a la patente. No puede considerarse aquella complementaria de esta última, ya que la patente otorga exclusividad sobre el producto, su formulación, su proceso o su uso –dependiendo del tipo de patente que se trate—; en cambio la protección de datos clínicos, reserva exclusividad solo sobre los estudios clínicos. Si la patente ya no está vigente, pero existe protección de datos clínicos, el competidor puede ingresar al mercado obteniendo el registro sanitario si con sus propios estudios clínicos demuestra la seguridad y eficacia de la molécula sin respaldarse en los estudios del producto original.

La patente protege el producto y genera un monopolio legal sobre el mismo. La protección de datos clínicos, otorga exclusividad sobre los estudios clínicos, no sobre el producto.



Por otro lado, los medicamentos biotecnológicos comprenden proteínas de alta complejidad manipuladas genéticamente, las cuales son producidas en cultivos vivos de células. Estas proteínas no pueden ser descritas en términos simples o utilizando fórmulas químicas sencillas, como es el caso de los medicamentos de síntesis química tradicionales, ya que son el resultado de procesos de producción en laboratorio altamente complejos. Estos aspectos moleculares fundamentales dan lugar a una serie de importantes factores clínicos, de desarrollo y económicos que deben ser considerados cuidadosamente al establecer políticas y normatividad aplicable que afectarán las inversiones en investigación y desarrollo de este tipo de medicamentos.

En relación con lo anterior, aún cuando dos medicamentos biotecnológicos tengan una estructura química altamente similar, traten la misma condición médica, y utilicen el mismo mecanismo de acción, diferencias sutiles entre ellos pueden llevar a variaciones significativas en la seguridad y eficacia.

Por lo anterior, debido a las características técnicas específicas de los medicamentos biotecnológicos, la cuestión de la protección de datos clínicos para el caso específico de este tipo de medicamento, es sumamente relevante por diversos motivos, dominando en primer lugar el tema de la seguridad del paciente.

En este sentido, la protección de datos clínicos tiene como uno de sus fines asegurar que la aprobación o autorización sanitaria de todo medicamento biotecnológico siga los mismos pasos en términos de pruebas o ensayos clínicos para garantizar en la mayor medida posible su seguridad y eficacia y disminuir los riesgos para el paciente. De no existir el periodo de protección de datos clínicos, un medicamento biocomparable podría obtener autorización sanitaria sin sujetarse a los procesos técnico-médicos para demostrar seguridad y eficacia por el simple hecho de tener cierto grado de caracterización que le hace parecerse al medicamento biotecnológico original.

Por otro lado, desde el punto de vista de la teoría económica, para aquellas industrias donde el proceso de investigación y desarrollo (*I&D*) es de alto costo y riesgo se necesitan mayores periodos de exclusividad en el mercado para obtener una ganancia o retorno, en comparación con aquellas industrias donde el desarrollo de productos es más sencillo y menos costoso. Del mismo modo, cuando los resultados de la innovación proveen importantes beneficios externos a la sociedad, como en el caso de los nuevos medicamentos y nuevas indicaciones terapéuticas para fármacos ya existentes, se tiene suficiente motivo para otorgar un período de protección mayor.

De acuerdo con lo anterior, la protección de datos clínicos por un tiempo determinado razonable también sirve como un incentivo para la inversión por parte de empresas innovadoras en el desarrollo y comercialización de nuevos medicamentos sin protección de patente o con una patente con una vigencia restante de pocos años.

En este sentido, se considera que con los incentivos y controles adecuados las innovaciones en biotecnología continuarán revolucionando la medicina sin poner en riesgo la salud de la población, y quizás lleguen a erradicar enfermedades como el cáncer, el sida y padecimientos del corazón, entre otras.

Actualmente, en México existen elementos normativos nacionales e internacionales que proveen un marco legal que se podría considerar suficiente para aseverar que la protección de datos clínicos sí está de alguna manera contemplada por el gobierno mexicano en el caso de los medicamentos tradicionales, es decir, aquellos que comprenden sustancias de síntesis química; sin embargo, en el caso de los medicamentos biotecnológicos, la aplicabilidad de la protección de datos clínicos en México no es clara y no ha sido suficientemente estudiada, ni mucho menos normada.

Por lo anterior, durante la presente investigación recepcional se analizará la naturaleza e importancia de los medicamentos biotecnológicos, el concepto de la protección de datos clínicos y su justificación, así como el marco legal actual aplicable en México, en otras jurisdicciones y en el ámbito internacional, para determinar si esta protección es la adecuada, y en dado caso, proponer alternativas para su implementación.

## CAPÍTULO PRIMERO. LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS

Los medicamentos biotecnológicos representan un área de la industria farmacéutica de gran importancia. En este capítulo se detallarán sus características definitorias más distintivas y se analizará su relevancia.

### I. ¿QUÉ SON LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS?

Gran parte de los medicamentos o productos farmacéuticos tradicionales son compuestos químicos orgánicos de bajo peso molecular (como los mostrados en la Tabla 1.1), es decir, típicamente consisten de moléculas pequeñas<sup>1</sup>. Aunque algunos de ellos fueron aislados originalmente de fuentes biológicas (por ejemplo, el ácido acetilsalicílico o Aspirina®), la mayoría de éstos son hoy en día fabricados en laboratorios a través de reacciones de síntesis<sup>2</sup> a partir de otras sustancias más sencillas<sup>3</sup>.

**Tabla 1.1. Ejemplos de sustancias farmacéuticas tradicionales que son generalmente producidas por síntesis química directa.**

Fármaco	Fórmula molecular	Masa Molecular [Da]	Indicación terapéutica
Paracetamol	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>	151.17	Analgésico
Clonazepam	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> ClO <sub>3</sub>	315.715	Ansiolítico
Losartán	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>6</sub> ClO	422.92	Antihipertensivo
Ranitidina	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	314.4	Antiulceroso
Dextrometorfano	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> NO	271.4	Antitusígeno

<sup>1</sup> Cfr.: Walsh, Gary, *Biopharmaceuticals: Biochemistry and Biotechnology*, 2a. ed., Inglaterra, John Wiley & Sons Ltd, 2003, p. 2.

<sup>2</sup> Las reacciones de síntesis son procedimientos químicos llevados a cabo para obtener un compuesto o sustancia a partir de otras sustancias más simples.

<sup>3</sup> Cfr.: Camps García, Pelayo, *Fundamentos de síntesis de fármacos*, España, Universitat de Barcelona, 2005, p. 74.

Fármaco	Fórmula molecular	Masa Molecular [Da]	Indicación terapéutica
Desloratadina	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> Cl	310.82	Antihistamínico
Pregabalina	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub>	159.23	Antiepiléptico
Fluoxetina	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> NF <sub>3</sub> O	309.33	Antidepresivo
Asenapina	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> CINO	285.77	Antipsicótico
Aciclovir	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	225.21	Antiviral

Por otro lado, un medicamento biotecnológico se trata de cualquier producto farmacéutico utilizado para un propósito terapéutico o profiláctico (preventivo) *in vivo*, el cual es fabricado parcial o totalmente por medios biotecnológicos<sup>4</sup>.

El término *biotecnología* a su vez se refiere, en términos generales, al uso de sistemas biológicos (e.g., células o tejidos) o derivados de éstos (e.g., moléculas biológicas como enzimas o anticuerpos) para o en la fabricación de productos comerciales<sup>5</sup>. Como se puede observar, se trata de una definición muy amplia, por lo que es igualmente aplicable para procesos biológicos que han sido utilizados por el ser humano desde la antigüedad (como es el caso de la fermentación de diferentes sustratos para obtener bebidas alcohólicas<sup>6</sup>), como para procesos

<sup>4</sup> Cfr.: Walsh, Gary, *op. cit.*, p. 2.

<sup>5</sup> Existen otras definiciones, pero todas coinciden en señalar la intervención de sistemas biológicos o derivados de éstos para la fabricación de productos. Por ejemplo, de acuerdo con el artículo 2° del *Convenio sobre la Diversidad Biológica de las Naciones Unidas*, la biotecnología es “toda aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos y organismos vivos o sus derivados para la creación o modificación de productos o procesos para usos específicos”. Otro ejemplo, es la definición de la *Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE)*, que sostiene que la biotecnología es “la aplicación de principios científicos e ingeniería para el procesamiento de materiales por agentes biológicos para crear conocimiento, bienes y servicios” (véase <http://www.oecd.org/sti/biotech/statisticaldefinitionofbiotechnology.htm>, consultado 2 noviembre 2015).

<sup>6</sup> Cfr.: Tresguerres, Jesús, *Biotecnología aplicada a la medicina*, Ed. Díaz de Santos, 2003, p. 141.

modernos que, por ejemplo, emplean sofisticadas técnicas de manipulación genética para crear organismos transgénicos.

De esta manera, los medicamentos biotecnológicos (como los mostrados en la Tabla 1.2) comprenden, de manera ejemplificativa, antibióticos extraídos de hongos, proteínas terapéuticas extraídas de la materia prima de origen (e.g., insulina extraída del páncreas de un cerdo) y productos fabricados mediante ingeniería genética (e.g., la somatropina u hormona del crecimiento).

**Tabla 1.2. Ejemplo de sustancias que son biofármacos<sup>7</sup>.**

Biofármaco	Fórmula molecular	Masa Molecular [Da]	Indicación terapéutica
Golimumab	C <sub>6530</sub> H <sub>10068</sub> N <sub>1752</sub> O <sub>2026</sub> S <sub>44</sub>	~ 147,000	Tratamiento de artritis
Etanercept	C <sub>2224</sub> H <sub>3475</sub> N <sub>621</sub> O <sub>698</sub> S <sub>36</sub>	~ 51,200	Tratamiento de artritis
Infliximab	C <sub>6428</sub> H <sub>9912</sub> N <sub>1694</sub> O <sub>1987</sub> S <sub>46</sub>	~ 144,100	Tratamiento de enfermedades autoinmunes
Alefacept	C <sub>2306</sub> H <sub>3594</sub> N <sub>610</sub> O <sub>694</sub> S <sub>26</sub>	~ 51,800	Inflamación en psoriasis
Epoetina $\alpha$	C <sub>815</sub> H <sub>1317</sub> N <sub>233</sub> O <sub>241</sub> S <sub>5</sub>	~ 18,400	Estimula eritropoyesis
Ipilimumab	C <sub>6742</sub> H <sub>9972</sub> N <sub>1732</sub> O <sub>2004</sub> S <sub>40</sub>	~ 148,600	Tratamiento de cáncer
Rituximab	C <sub>6416</sub> H <sub>9874</sub> N <sub>1688</sub> O <sub>1987</sub> S <sub>44</sub>	~ 143,800	Tratamiento de enfermedades autoinmunes
Trastuzumab	C <sub>6470</sub> H <sub>10012</sub> N <sub>1726</sub> O <sub>2013</sub> S <sub>42</sub>	~ 145,500	Tratamiento de cáncer de seno
Ustekinumab	C <sub>6482</sub> H <sub>10004</sub> N <sub>1712</sub> O <sub>2016</sub> S <sub>46</sub>	~ 145,600	Tratamiento de psoriasis
Bevacizumab	C <sub>6638</sub> H <sub>10160</sub> N <sub>1720</sub> O <sub>2108</sub> S <sub>44</sub>	~ 149,000	Tratamiento de varios cánceres
Enoxaparin	(C <sub>26</sub> H <sub>40</sub> N <sub>2</sub> O <sub>36</sub> S <sub>5</sub> ) <sub>n</sub>	~ 4,500	Anticoagulante

<sup>7</sup> Para fines de la presente investigación receptacional, el término biofármaco se refiere a la sustancia o principio activo de un medicamento biotecnológico.

Los medicamentos biotecnológicos tienen características que los diferencian de aquéllos obtenidos convencionalmente por síntesis química. De acuerdo con Crommelin, *et al.*, esas diferencias se dan en varios aspectos<sup>8</sup>.

Un aspecto es la complejidad de su estructura tridimensional y en la forma de caracterizarlos. Los medicamentos tradicionales pueden ser caracterizados con cierta facilidad, mientras que para los medicamentos biotecnológicos la determinación de su estructura y propiedades fisicoquímicas es mucho más compleja afectando a su vez, la pureza protéica alcanzada y la actividad biológica.

Otro aspecto es su estabilidad, tanto química (los medicamentos biotecnológicos pueden sufrir procesos de oxidación, deaminación, ruptura de puentes disulfuro, hidrólisis, etc) como física (agregación, adsorción, precipitación). A su vez puede haber interacción de la proteína con los componentes de la formulación farmacéutica.

Además, está la posibilidad de que a través de los cambios químicos mencionados en los grupos laterales de los aminoácidos, puedan inducir una respuesta inmunogénica. Esto no ocurre en las moléculas de los medicamentos tradicionales de síntesis química, que son mucho más sencillas y carecen de inmunogenicidad.

Finalmente, un aspecto importante en el que se observan diferencias es que al ser producidos por organismos vivos, los medicamentos biotecnológicos muchas veces son heterogéneos, es decir, que existe dependencia de su actividad biológica con que el proceso biológico que lo origina sea reproducible.

---

<sup>8</sup> *Cfr.*: Crommelin, Daan, *et al.*, "Biosimilars, Generic Versions of the First Generation of Therapeutic Proteins: Do They Exist?", en Ronco, Claudio, *et al.* (editor), *Cardiovascular Disorders in Hemodialysis*, Estados Unidos, Karger, 2005, vol. 149, pp 287-294.

Estas y otras de las principales diferencias entre estos tipos de medicamentos se resumen en la siguiente tabla:

**Tabla 1.3. Diferencias entre Medicamentos Tradicionales y Biotecnológicos<sup>9</sup>.**

<b>Característica</b>	<b>Medicamentos Tradicionales</b>	<b>Medicamentos Biotecnológicos</b>
Obtención	Síntesis química	Participan organismos vivos (células, tejidos, etc.)
Proceso de producción	Controlado y pocos pasos críticos	Muchos pasos críticos
Estructura del compuesto	Simple, homogénea, bien caracterizada	Compleja, heterogénea y menos caracterizada
Peso molecular	Bajo (<1 kDa)	Alto (>50 kDa)
Grado de Inestabilidad	Menor	Mayor (depende de las células, cepa o cultivos empleados)
Mecanismo de acción	Generalmente específico	Variable o aún desconocido
Administración	Usualmente vía oral	Generalmente vía parenteral para evitar descomposición (subcutánea, intravenosa)
Riesgo de Inmunogenicidad	Menor	Mayor

## II. LA IMPORTANCIA DE LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS

Los medicamentos biotecnológicos modernos emergieron por primera vez con la aprobación sanitaria de la insulina humana recombinante en 1982 por parte de la *Food and Drug Administration* o *FDA* (autoridad regulatoria en Estados Unidos)<sup>10</sup>. Por lo que estos medicamentos no son nuevos, pero recientemente los objetivos

<sup>9</sup> Iglesias-Osma, M. Carmen, *et al.*, “Desarrollo y Regulación de Medicamentos Biotecnológicos”, *Actualidad en Farmacología y Terapéutica*, 2013, vol. 11, núm. 4, p. 223-228.

<sup>10</sup> *Cfr.*: Johnson, Judith A., “FDA regulation of follow-on biologics”, Congressional Research Service, Estados Unidos, 2010.



terapéuticos a tratar con éstos han aumentado exponencialmente con nueva información genética y un mejor entendimiento de las cascadas subcelulares y los procesos de las enfermedades.

Los productos y dispositivos biotecnológicos basados en proteínas incluyen en el área de la salud agentes profilácticos, herramientas de diagnóstico *in vivo*, y productos terapéuticos. La biotecnología provee agentes formadores de imágenes y pruebas de diagnóstico molecular para detectar un vasto rango de problemas de salud, desde niveles excesivos de lipoproteína de baja densidad hasta cepas de VIH resistentes a ciertos medicamentos<sup>11</sup>.

Avances en este campo están rápidamente volteando de cabeza la medicina occidental. En lugar de comenzar por una enfermedad y buscar su origen, la medicina biotecnológica puede comenzar con la detección de variaciones genéticas y se basa en terapias que las manipulen. Llevando el concepto más lejos aún, estos avances contienen la promesa de predecir el estado de salud de un paciente y actuar de conformidad con el mismo; la noción misma de la prevención en la que se fundó la atención médica administrada<sup>12</sup>.

Más de cuatrocientos medicamentos biotecnológicos han sido desarrollados para tratar más de doscientas enfermedades<sup>13</sup>. Estos medicamentos abarcan muchas diferentes áreas de la medicina, como neurología, oncología, hematología, dermatología, reumatología y cirugía; incluyendo entre otros padecimientos: ataques al corazón, accidentes cerebrovasculares, esclerosis múltiple, leucemia,

---

<sup>11</sup> *Cfr.*: Morrow, Thomas y Felcone, Linda Hull, "Defining the difference: what makes biologics unique", *Biotechnology healthcare*, 2004, vol. 1, núm. 4, p. 24.

<sup>12</sup> *Idem*

<sup>13</sup> *Cfr.*: Kaldre, Ingrid, "The future of generic biologics: should the United States "follow-on" the European pathway?", *Duke Law Tech Rev*, Estados Unidos, 2008, núm. 9, p. 2.

hepatitis, artritis reumatoide, cáncer de seno, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, linfoma, cáncer de riñón, y fibrosis quística<sup>14</sup>.

Los medicamentos biotecnológicos en etapa de desarrollo también incluyen más de novecientos nuevos productos farmacéuticos para tratar más de cien enfermedades que hacen uso de una serie de nuevas tecnologías derivadas del más avanzado progreso científico. Por ejemplo, entre los medicamentos biotecnológicos en desarrollo se encuentran diversos tratamientos para padecimientos importantes como: melanoma, asma, leucemia, diabetes tipo 2, y varios tipos de cáncer<sup>15,16</sup>.

Las vacunas y los productos basados en anticuerpos monoclonales (mAb) representan las dos más grandes categorías de medicamentos biotecnológicos en desarrollo. También son grupos importantes los factores reguladores (e.g., hormonas y citocinas), la terapia génica y los productos basados en secuencias antisentido<sup>17</sup>.

Ahora bien, los medicamentos biotecnológicos emplean una multitud de estrategias para tratar diferentes enfermedades. Los primeros medicamentos biotecnológicos trataban deficiencias de proteínas relativamente simples y eran

---

<sup>14</sup> Cfr.: Tuzin, Billy, "Biotechnology research continues to bolster arsenal against disease with 633 medicines in development", *Medicines in Development Biotechnology*, 2008, disponible en <http://www.amcp.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=13198>, consultado 6 de marzo de 2016.

<sup>15</sup> Cfr.: *Medicines in Development: Biologics*, Reporte 2013 presentado por America's Biopharmaceutical Research Companies, <http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/biologicsoverview2013.pdf>, consultado 6 de marzo de 2016.

<sup>16</sup> Por ejemplo, un anticuerpo monoclonal aprobado en el año 2013 en Estados Unidos se dirige al factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el cual está relacionado con el crecimiento y el desarrollo de muchos tipos de cáncer. Véase *Medicines in Development: Biologics*, Reporte 2013 presentado por America's Biopharmaceutical Research Companies (<http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/biologicsoverview2013.pdf>, consultado 6 de marzo de 2016).

<sup>17</sup> Cfr.: Walsh, Gary, *op. cit.*, p. 9.

producidos por el corte y empalme de genes en bacterias para obtener proteínas como la insulina, factores de coagulación de la sangre, y eritropoyetina humana para tratar desórdenes como diabetes, hemofilia y anemia, respectivamente<sup>18</sup>. Desde ese entonces, los medicamentos biotecnológicos han crecido y se han diversificado tremendamente, incluyendo los siguientes ejemplos:

- (1) los ya mencionados *mAb*, que son versiones hechas en laboratorio de anticuerpos que comprenden la defensa natural del cuerpo contra agentes invasores;
- (2) los interferones que afectan la habilidad de una célula de reproducirse, y pueden tratar osteoporosis, la enfermedad granulomatosa crónica, verrugas genitales, esclerosis múltiple, tricoleucemia, y otras enfermedades;
- (3) las tecnologías de secuencias antisentido que pueden detener de manera específica la producción de proteínas no deseadas;
- (4) las vacunas terapéuticas que activan al sistema inmune para combatir a una enfermedad; y
- (5) la terapia de genes que puede tratar una enfermedad mediante el aumento, reemplazo, o inactivación de genes existentes<sup>19</sup>.

De acuerdo con todo lo anterior, las terapias basadas en medicamentos biotecnológicos han sido una innovación revolucionaria en la industria farmacéutica debido a su éxito en la atención a necesidades médicas no satisfechas previamente<sup>20</sup>, y por esta razón los medicamentos biotecnológicos representan una de las fronteras más prometedoras de la industria farmacéutica.

---

<sup>18</sup> Cfr.: Gosse, Marilyn E. y Manocchia, Michael, "The first biopharmaceuticals approved in the United States: 1980-1994", *Drug information journal*, 1996, vol. 30, núm. 4, pp. 991-1001.

<sup>19</sup> Cfr.: Tzeng, Linfong, "Follow-on biologics, data exclusivity, and the FDA", *Berkeley Technology Law Journal*, 2010, vol. 25, núm. 1, p. 135.

<sup>20</sup> Cfr.: McCamish, Mark y Woollett, Gillian, "Worldwide experience with biosimilar development", *MAbs*, Taylor & Francis, 2011, vol. 3, núm., 2, p. 209-217.

Esto, a pesar de que los costos asociados con estos medicamentos son considerados elevados en comparación con los costos de los medicamentos tradicionales de síntesis química.

Lo anterior se debe a los múltiples beneficios a la salud que tienen este tipo de medicamentos. Por ejemplo, gracias a los medicamentos biotecnológicos la calidad de vida de muchas personas ha mejorado significativamente, pacientes que antes hubieran estado confinados a una silla de ruedas, hoy en día pueden seguir caminando después de 25 años de que se le ha diagnosticado con esclerosis múltiple. Contracciones musculares incontrolables pueden ser reducidas, conteos peligrosamente bajos de células blancas revertidos, y algunos cánceres mortales pueden ser llevados a remisión gracias a estos medicamentos<sup>21</sup>. En muchas áreas de la medicina, los medicamentos biotecnológicos han sobrepasado los modestos incrementos de tratamientos anteriores, y han mostrado mejoras significativas. Incluso, en muchos casos, estos medicamentos tratan condiciones médicas serias para las cuales no hay otras terapias disponibles<sup>22</sup>.

Por otro lado, datos actuales sugieren que los medicamentos biotecnológicos no son causantes de eventos adversos graves. Las tasas de eventos adversos cardiovasculares graves y muerte son más bajas para estos medicamentos en comparación con medicamentos tradicionales<sup>23</sup>. Una de las razones de esto, es que los medicamentos biotecnológicos en general actúan en el cuerpo de manera

---

<sup>21</sup> Cfr.: Información del Grupo de Trabajo en Biotecnológicos de Médicos Nacionales de Estados Unidos, <http://safebiologics.org/pdf/NPBWGWhitePaper-1.pdf>, consultado el 2 de noviembre 2015.

<sup>22</sup> *Idem*

<sup>23</sup> Cfr.: Vaidya, Toral *et al.*, "Patient-centered approach to biologics in the treatment of psoriasis", *Journal of Nature and Science*, 2015, vol. 1, núm. 3, p. 53.

más específica atacando un objetivo particular, mientras que los medicamentos tradicionales suelen tener un efecto sistémico en el organismo<sup>24</sup>.

Los medicamentos biotecnológicos están proporcionando lo que son sin duda los más emocionantes efectos de tratamiento en ensayos clínicos recientes. La reciente aprobación regulatoria de los anticuerpos conjugados (ADCs) Adcetris® y Kadcyla® fue asegurada con base en impresionantes resultados clínicos en el tratamiento de linfoma de Hodgkin<sup>25</sup> y cáncer de mama<sup>26</sup>, respectivamente. Las tasas de respuesta en la fase final del melanoma metastásico para la inmunoterapia con los anticuerpos monoclonales MK-3475 y nivolumab no tienen precedentes, con respuestas que se anticipa sean muy duraderas después del cese de tratamiento<sup>27</sup>. Es este tipo de beneficio significativo para los pacientes que conducirá el crecimiento continuo de los medicamentos biotecnológicos en los años y décadas por venir.

En el caso de México, el consumo de medicamentos biotecnológicos aún es bajo en comparación con países como Estados Unidos, Japón o Francia<sup>28</sup>. Sin embargo, en México el acceso a este tipo de medicamentos será muy importante pues se pronostica que los tratamientos que éstos ofrecen serán sumamente

---

<sup>24</sup> Cfr.: Raychaudhuri, Siba P., *et al.*, "Biologics: target-specific treatment of systemic and cutaneous autoimmune diseases", *Indian journal of dermatology*, 2009, vol. 54, núm. 2, p. 100.

<sup>25</sup> Cfr.: Pazdur, Richard, "FDA Approval for Brentuximab Vedotin", *National Cancer Institute*, 2013, disponible en <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-brentuximabvedotin>, consultado el 8 de noviembre de 2015.

<sup>26</sup> Cfr.: <http://www.kadcyla.com/hcp/clinical-information/efficacy/overall-survival>, consultado 8 noviembre 2015.

<sup>27</sup> Cfr.: Carroll, John, "Merck's 'breakthrough' PD-1 cancer drug in showdown with Bristol-Myers combo", *FierceBiotech*, 2013, disponible en <http://www.fiercebiotech.com/story/mercks-breakthrough-pd-1-immunotherapy-promising-melanoma-study/2013-06-02>, consultado 8 de noviembre 2015.

<sup>28</sup> Cfr.: Arriola, Mikel, Presentación "Biologic Drugs" en el congreso Bio International Convention 2014, San Diego, 23 - 26 junio de 2014.

relevantes en un futuro cercano por el cambio en el perfil epidemiológico de México a enfermedades no transmisibles como el cáncer, diabetes, y trastornos cardiovasculares<sup>29</sup>.

### **III. INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS**

La *I&D* de medicamentos biotecnológicos presenta características particulares que le diferencia de aquella que se emplea con los medicamentos tradicionales de síntesis química en especial en cuanto a su intensidad, los riesgos asociados, incremento en costos y mayor tiempo requerido.

#### **1. Intensidad en la investigación y desarrollo de medicamentos biotecnológicos**

Han habido dos oleadas de descubrimientos de fármacos de origen biológico: la primera, en la que se desarrollaron versiones recombinantes de moléculas endógenas humanas (i.e., hormonas y enzimas) que fueron patentados en la década de 1980<sup>30</sup>, y la segunda, donde se desarrollaron los productos más complejos, como los anticuerpos monoclonales, a finales de 1990<sup>31</sup>.

Desde entonces, la investigación en medicamentos biotecnológicos se ha vuelto una fuente importantísima para la introducción de nuevos y mejores tratamientos y para el crecimiento de la industria en general en años recientes. En 2006

---

<sup>29</sup> *Cfr.*: González, Eduardo, y Barraza, Mariana, “Trabajando por la salud de la población: propuesta de política para el sector farmacéutico”, *Fundación Mexicana para la Salud, A.C.*, México, 2011, pp. 60 - 63.

<sup>30</sup> *Cfr.*: Schellekens, Huub, “When biotech proteins go off-patent”, *Trends in Biotechnology*, 2004, vol. 22, núm. 8, pp. 406-410.

<sup>31</sup> *Cfr.*: Kellermann, Sirid-Aimée, y Green, Larry L., “Antibody discovery: the use of transgenic mice to generate human monoclonal antibodies for therapeutics”, *Current opinion in biotechnology*, 2002, vol. 13, núm. 6, pp. 593-597.

Grabowski *et al.*<sup>32</sup>, analizó la cantidad y calidad de la introducción de nuevos medicamentos entre los años 1993 y 2003 encontrando que los medicamentos biotecnológicos son el segmento con el crecimiento más veloz de los nuevos tratamientos. Este tipo de medicamentos correspondió al 4% de los nuevos medicamentos introducidos en el periodo de 1982 a 1992, lo cual aumentó al 16% entre los años de 1993 y 2003.

Por otro lado, actualmente el sector biotecnológico sigue presentado una alta intensidad en investigación<sup>33</sup>. De acuerdo con Golec *et al.*, a lo largo de los últimos 25 años la intensidad en investigación para esta industria en Estados Unidos fue de 38% en promedio, mientras que en el mismo periodo para el caso de todas los otros sectores en promedio fue de tan sólo 3%<sup>34</sup>. En comparación, la intensidad en investigación en la industria de medicamentos de síntesis química en este mismo periodo fue de 25%.

## **2. Riesgos asociados con la *I&D* de medicamentos biotecnológicos**

El proceso de *I&D* de nuevos medicamentos biotecnológicos presenta varios riesgos de acuerdo con el profesor Grabowski<sup>35</sup>.

Desde el punto de vista técnico, en las etapas tempranas de desarrollo existe un alto grado de riesgo científico asociado con la prueba de concepto. Los datos de las pruebas preclínicas en animales son utilizados para obtener información sobre

---

<sup>32</sup> *Cfr.*: Grabowski, Henry y Wang, Richard, "The quantity and quality of worldwide new drug introductions, 1982-2003", *Health Affairs*, 2006, vol. 25, núm. 2, pp. 452 - 460.

<sup>33</sup> Entendida como el gasto en investigación en comparación con los activos totales de una empresa.

<sup>34</sup> *Cfr.*: Golec, Joseph H., y Vernon, John A, "Financial risk in the biotechnology industry", *National Bureau of Economic Research*, 2007.

<sup>35</sup> *Cfr.*: Grabowski, Henry, "Follow-on biologics: data exclusivity and the balance between innovation and competition", *Nature Reviews Drug Discovery*, 2008, vol. 7, núm. 6, p. 479-488.

la eficacia, toxicidad, mutagenicidad, teratogenicidad y efectos farmacológicos previstos una vez que una de varias nuevas moléculas ha mostrado potencial para ofrecer un tratamiento a una enfermedad como biofármaco<sup>36</sup>.

La seguridad y demás información que se obtiene de los estudios preclínicos son cruciales para decidir si el medicamento será probado en humanos. Estos estudios también son una guía para los investigadores para diseñar las pruebas clínicas. Por ejemplo, los resultados en animales ayudan a establecer un intervalo para la dosis que se evaluará en una prueba. También ayudan a identificar el criterio para determinar la seguridad en humanos, incluyendo síntomas y signos que deben ser monitoreados cercanamente durante la ejecución de las pruebas.

Cuando una nueva molécula con potencial terapéutico ha sido descubierta, el proceso de desarrollo de un medicamento para una enfermedad en particular comienza con la fase preclínica y continua a través de fases más demandantes y de una mayor complejidad de pruebas clínicas que soportan la aprobación regulatoria. Este proceso de alto riesgo debido a posibles fallas por dificultades relacionadas con la formulación, la fabricación a escala industrial, o inconvenientes por distintos regímenes de dosificaciones; es tradicionalmente llevado a cabo por las empresas farmacéuticas y biotecnológicas. Aproximadamente sólo el 10 por ciento de las moléculas candidatas que efectivamente superan la fase preclínica llegan al mercado<sup>37</sup>.

Aunque el camino hacia la aprobación regulatoria en el caso de medicamentos biotecnológicos es similar en muchos aspectos al de los medicamentos de síntesis química, dos grandes diferencias son especialmente notables. Primero, la

---

<sup>36</sup> Cfr.: Field, Marilyn J. y Boat Thomas F., *Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development*, Estados Unidos, Institute of Medicine of the National Academies, 2010, disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56191/>, consultado el 8 de marzo de 2016.

<sup>37</sup> *Idem*



producción de cantidades suficientes de un medicamento biotecnológico para los estudios de las fases preclínicas y clínicas requiere un enfoque único para la expresión de las proteínas y su purificación bajo estándares regulatorios. Como en el caso de medicamentos que se administran por vía intravenosa, que se llevan a cabo estudios extensos para formular la proteína para su inyección en condiciones estériles<sup>38</sup>. Segundo, los medicamentos biotecnológicos pueden provocar una respuesta inmune en el destinatario. Esta respuesta debe ser vigilada de forma muy cercana porque no siempre es predecible. Por lo anterior, estos medicamentos potencialmente pueden presentar cuestiones especiales que deben ser evaluadas durante las pruebas preclínicas, como inmunogenicidad, que es la capacidad de inducir una respuesta inmune en el cuerpo, y la inmunotoxicidad, que se refiere a que los agentes utilizados para estimular o suprimir el sistema inmune pueden causar cambios mediados por célula<sup>39</sup>.

Si bien las pruebas iniciales durante la fase preclínica son de gran utilidad, éstas realmente no pueden predecir de forma precisa la respuesta que se tendrá en humanos respecto de la seguridad y eficacia. Por ejemplo, es probable que los animales experimentales desarrollen anticuerpos endógenos, es decir generados por su propio organismo, contra una proteína silvestre humana lo cual puede complicar la interpretación de los resultados relacionados con la toxicología, distribución y metabolismo. De hecho, ésta es una de las razones principales por las que hay fallos más adelante en las pruebas clínicas.

Además, como los medicamentos biotecnológicos son moléculas complejas producidas en cultivos de células vivas, los procesos de fabricación e ingeniería en

---

<sup>38</sup> Es decir, producir la proteína y combinarla con excipientes o vehículos adecuados para lograr una efectiva administración al organismo.

<sup>39</sup> Cfr.: *Guidance for Industry: S6 Preclinical Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals*, 1997 (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm074957.pdf>, consultado el 16 de enero de 2016)

la *I&D* pueden presentar mayores retos que aquellos que se presentan en los de síntesis química<sup>40</sup>. En este sentido, la producción biológica introduce un factor de imprevisibilidad en la estructura del biofármaco, y la variación en las condiciones de fabricación resultan en variaciones de las propiedades biológicas y farmacológicas. Es decir, entre dos medicamentos biotecnológicos supuestamente idénticos fabricados por distintos procesos, seguramente se encontrarán variaciones estructurales debidas a las diferencias en las condiciones del proceso de fabricación y a las materias primas<sup>41</sup>.

En relación con lo anterior, es importante considerar que la fabricación de los medicamentos biotecnológicos requiere de varias etapas de procesos de cultivo celular y purificación. Los cambios en estas etapas también exacerban la variabilidad estructural del producto. Por ejemplo, es posible que el uso de diferentes líneas celulares afecte los patrones de glicosilación<sup>42</sup> y pegilación<sup>43</sup> del producto<sup>44</sup>; la oxidación y agregación de proteínas podrían también alterar la estructura tridimensional de las proteínas<sup>45</sup>. Estas alteraciones pueden tener consecuencias catastróficas en la salud de los pacientes que se encuentren bajo

---

<sup>40</sup> Cfr.: Nowicki, Michał, “Basic facts about biosimilars”, *Kidney and Blood Pressure Research*, 2007, vol. 30, núm. 5, pp. 267-272.

<sup>41</sup> Cfr.: Schellekens, Huub, *et al.*, “The therapeutic equivalence of complex drugs”, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2011, vol. 59, núm. 1, pp. 176-183.

<sup>42</sup> La glicosilación es un proceso bioquímico en el que se adiciona un glúcido a otra molécula. Esta molécula puede ser de muchos tipos, por ejemplo de naturaleza proteica o lipídica (Cfr.: <https://www.thermofisher.com/mx/es/home/life-science/protein-biology/protein-biology-learning-center/protein-biology-resource-library/pierce-protein-methods/protein-glycosylation.html>, consultado el 8 de marzo de 2016).

<sup>43</sup> Es el proceso de unir cadenas de polímero de polietilenglicol (PEG) a otra molécula. (Cfr.: <http://www.bioprocessintl.com/upstream-processing/biochemicals-raw-materials/pegylation-of-biologics-340623/>, consultado el 8 de marzo de 2016)

<sup>44</sup> Cfr.: Roger, Simon D., “Biosimilars: How similar or dissimilar are they?”, *Nephrology*, 2006, vol. 11, núm. 4, pp. 341-346.

<sup>45</sup> Cfr.: Schellekens, Huub, “Immunogenicity of therapeutic proteins: Clinical implications and future prospects”, *Clinical Therapeutics*, 2002, 24, 1720–1740.

un tratamiento con este tipo de medicamento, tales como respuestas adversas no deseadas<sup>46</sup>.

Al respecto, un famoso caso ampliamente documentado fue la muerte de cerca de 150 pacientes en Estados Unidos debido a la administración de un compuesto similar (biocomparable) al principio activo Heparina, un anticoagulante<sup>47</sup>. Lo que sucedió fue que a principios del 2008, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos comenzaron a investigar un brote de reacciones inesperadas de tipo alérgicas que habían sido reportadas a partir de finales del año 2007. La mayoría de los pacientes habían recibido Heparina intravenosa<sup>48</sup>. La investigación de los CDC además reveló que un adulterante sintético con efectos tóxicos, el sulfato de condroitina sobre sulfatado o OSCS<sup>49</sup>, había sido introducido en el producto durante la fabricación de la Heparina en China<sup>50</sup>. El costo de preparación de la Heparina-OSCS es casi 100 veces menor que el de Heparina y son tan similares que la Heparina-OSCS no fue detectada como tal por pruebas estándar<sup>51</sup>. De acuerdo con las agencias de salud locales y reportes noticiosos, se retiraron del mercado diversos productos de Heparina en

---

<sup>46</sup> Cfr.: Fernandes, Daryl, "Demonstrating comparability of antibody glycosylation during biomanufacturing", *European Biopharmaceutical Review*, 2005, p. 106-110.

<sup>47</sup> Cfr.: Usdin, Steve, "The heparin story", *International Journal of Risk & Safety in Medicine*, 2009, vol. 21, núm. 1-2, pp. 99 - 103.

<sup>48</sup> Cfr.: Centers for Disease Control and Prevention, "Acute allergic-type reactions among patients undergoing hemodialysis--multiple states, 2007-2008", *Morbidity and mortality weekly report*, 2008, vol. 57, núm. 5, p. 124.

<sup>49</sup> Cfr.: Kishimoto, Takashi Kei, *et al.*, "Contaminated Heparin Associated with Adverse Clinical Events and Activation of the Contact System", *New England Journal of Medicine*, 2008, vol. 358, núm. 23, pp. 2457-2467.

<sup>50</sup> Cfr.: Usdin, Steve, *op. cit.*

<sup>51</sup> Cfr.: Parkinson, Robert L., Chief Executive Officer de Baxter International, ante el Subcomité en Supervisión e Investigaciones, Comité en Energía y Comercio, Casa de Representantes de Estados Unidos. 29 de Abril de 2008, [https://www.baxter.com/assets/downloads/RLP\\_testimony.pdf](https://www.baxter.com/assets/downloads/RLP_testimony.pdf), consultado el 16 de enero 2016.

Estados Unidos y en Australia, Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, Japón, Suiza y Suecia<sup>52</sup>.

Lo anterior, es muestra de que la sensibilidad de la producción en medios biológicos a las condiciones de fabricación es mucho mayor que la de la producción por síntesis química, lo que incrementa el riesgo desde el punto de vista científico para la generación de medicamentos biotecnológicos.

Además, por la complejidad de los medicamentos biotecnológicos y la precisión requerida en los procesos de producción de los mismos, para evitar cualquier contaminación o alteración de dicho proceso, las instalaciones, instrumental y equipo necesario para su *I&D* es altamente sofisticado y más costoso que en el caso de los medicamentos tradicionales de síntesis química<sup>53</sup>. Por ejemplo, se requieren sistemas de ventilación-climatización especiales que trabajen de forma independiente los diferentes espacios de trabajo, los cuales deben estar aislados totalmente unos de otros a través de sellos de aire para contener microorganismos.

Adicionalmente, esta labor de investigación de biotecnológicos también exige una mayor preparación del personal que trabaja con este tipo de medicamentos al requerirse habilidades y conocimientos especializados, como es la ingeniería genética y los bioprocesos, cuestiones que normalmente se adquieren en estudios de posgrado.

---

<sup>52</sup> Cfr.: Heparin: A Wake-Up Call on Risks to the U.S. Drug Supply, [http://www.pewtrusts.org/~media/legacy/uploadedfiles/phg/content\\_level\\_pages/issue\\_briefs/dspfactsheet1050912finalpdf.pdf](http://www.pewtrusts.org/~media/legacy/uploadedfiles/phg/content_level_pages/issue_briefs/dspfactsheet1050912finalpdf.pdf), consultado el 16 de enero 2016.

<sup>53</sup> Cfr.: Construction and Start-Up Costs for Biomanufacturing Plants (<http://www.bioprocessintl.com/manufacturing/facility-design-engineering/construction-and-start-up-costs-for-biomanufacturing-plants-182238/>), consultado el 1 febrero 2016)

La *I&D* de medicamentos biotecnológicos también presenta riesgos desde el punto de vista regulatorio. Después de haber invertido cientos de millones de dólares en el desarrollo de un medicamento biotecnológico y haber invertido posiblemente hasta en la construcción de instalaciones adecuadas para su fabricación (ver sección de 4 “Costos de desarrollo”), dicho medicamento biotecnológico puede no recibir aprobación regulatoria por parte de la autoridad sanitaria para poder ser consumido por pacientes. Ejemplo de lo anterior es el caso de tres medicamentos biotecnológicos para tratar la septicemia que fueron rechazados por la *FDA*<sup>54</sup> en fases de desarrollo muy avanzadas, pues supuestamente éstos no eran “claramente efectivos”<sup>55</sup>.

Es importante mencionar que la aprobación regulatoria está supeditada a que las pruebas preclínicas, en animales, y las pruebas clínicas en humanos, demuestren sin lugar a dudas que el medicamento es seguro y eficaz para el paciente, es decir, que éste no causa efectos adversos que pongan en peligro su salud de forma innecesaria y que sea capaz de lograr el efecto terapéutico o profiláctico esperado.

Las pruebas clínicas en humanos deben estar totalmente justificadas de acuerdo con los principios científicos y éticos en cuanto a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica<sup>56</sup>. Las pruebas clínicas, fundamentadas en la investigación en seres humanos, son estudios sistemáticos que se realizan pues el conocimiento derivado de las mismas no se puede obtener por otro método y porque con base en las pruebas preclínicas existe una razonable expectativa de que no expone a riesgos ni daños

---

<sup>54</sup> *Cfr.*: Robbins-Roth, Cynthia, *From alchemy to IPO: The business of biotechnology*, Nueva York, Basic Books, 2000, p.160.

<sup>55</sup> *Cfr.*: <http://www.nytimes.com/1993/02/23/business/share-price-of-synergien-plunges-68.html>, consultado el 1 feb 2016.

<sup>56</sup> De acuerdo con el artículo 100 de la Ley General de Salud (LGS).

innecesarios al sujeto en experimentación. Las pruebas clínicas se llevan a cabo por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúan bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes y comprenden diferentes fases con los siguientes objetivos<sup>57</sup>:

- Fase I: Tiene como objetivo identificar aquellos elementos de seguridad, tolerancia y dosificación del medicamento.
- Fase II: Tiene como objetivo probar los efectos colaterales, eficacia, y riesgos potenciales del medicamento sobre una enfermedad en particular; y encontrar la mejor forma de administración (por ejemplo tableta, inyección, gotas, etcétera).
- Fase III: Tiene como objetivo probar el medicamento en grupos de control más amplios.
- Fase IV: Tiene como objetivo evaluar los efectos a largo plazo y en la población en general una vez que el medicamento ha sido aprobado por las autoridades competentes.

Cada una de las fases de las pruebas clínicas deben superarse de forma satisfactoria y las autoridades competentes pueden, si así lo consideran necesario, ampliar los requerimientos científicos que se tienen que cubrir a lo largo de cada una de ellas para garantizar en la mayor medida posible la seguridad del paciente. Por lo anterior y debido a la complejidad de los medicamentos biotecnológicos y cuestiones inherentes a los mismos, como la ya mencionada inmunogenicidad, todos estos requerimientos regulatorios no están siempre claramente definidos y para la mayoría de estos medicamentos se definen caso por caso (como se discutirá con mayor detalle más adelante cuando se trate el marco regulatorio) aumentando así el riesgo de no obtener la aprobación sanitaria después de haber recorrido un largo camino de pruebas clínicas.

---

<sup>57</sup> Cfr.: <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/ESTRUCTURA%20DE%20EXPEDIENTES/11%20ESTUDIOS%20PRE%20Y%20CLINICOS.pdf>, consultado el 1 feb 2016.

En este sentido, DiMasi, *et al.*, muestra que de acuerdo con un estudio de 522 candidatos biotecnológicos durante varias etapas en el proceso de desarrollo clínico, la probabilidad general de éxito fue de 30%, esto es la tasa de éxito sobre la base de los candidatos que llegan a pruebas clínicas con seres humanos, no se encuentran contados aquellos candidatos que se quedan en la fase preclínica<sup>58</sup>. Esta tasa global de éxito de los medicamentos biotecnológicos es poco mayor que la de los medicamentos tradicionales de síntesis química.

Sin embargo, este mismo estudio explica que mientras que los medicamentos biotecnológicos han mostrado mayores tasas globales de éxito que los medicamentos tradicionales de síntesis química, éstos han tenido tasas de éxito más bajas en la fase III de pruebas clínicas. Las pruebas clínicas de fase III son ensayos aleatorios multicéntricos controlados en grandes grupos de pacientes (300 a 3,000 o más dependiendo de la enfermedad o afección médica que se estudia), y debido a su tamaño y la duración relativamente larga, la fase III comprende ensayos más costosos, que requieren mucho tiempo y son difíciles de diseñar y ejecutar, especialmente en terapias para enfermedades crónicas<sup>59</sup>.

Mathieu, *et al.*,<sup>60</sup> también encontró que las tasas de éxito de la fase III de pruebas clínicas de los medicamentos biotecnológicos entre 1995 y 2003 son inferiores a los de los de síntesis química, y han exhibido una tendencia descendente significativa con el paso del tiempo. Esta tendencia es consistente con el hecho de que la complejidad de los medicamentos biotecnológicos ha ido incrementándose

---

<sup>58</sup> Cfr.: DiMasi, Joseph A., y Grabowski, Henry G., "The cost of biopharmaceutical R&D: is biotech different?", *Managerial and Decision Economics*, 2007, vol. 28, núm. 4-5, pp. 469-479.

<sup>59</sup> Véase Friedman, Lawrence, *et al.*, *Fundamentals of clinical trials*, New York, Springer, 2010.

<sup>60</sup> Cfr.: Mathieu, Mark P., *et al.*, *Parexel's pharmaceutical R&D statistical sourcebook*. Parexel International Corporation, 2005.

y con ello el nivel de exigencia por parte de las autoridades para demostrar exitosamente seguridad y eficacia en beneficio de la salud de los pacientes y la población en general.

De acuerdo con lo anterior, los medicamentos biotecnológicos que fracasan tienden a hacerlo con mayor frecuencia en la fase III de pruebas clínicas cuando fondos considerables se han gastado en el desarrollo del producto.

De conformidad con lo explicado en los párrafos anteriores, el proceso de *I&D* para nuevos medicamentos biotecnológicos está sujeto a grandes riesgos de factores científicos, regulatorios y económicos.

### **3. Tiempos de desarrollo**

El proceso de desarrollo de los medicamentos biotecnológicos es tardado, ya que típicamente tiene una duración de 10 a 15 años. El descubrimiento y el proceso de pruebas preclínicas están sujetos a una considerable incertidumbre y variabilidad, especialmente cuando una nueva clase de principio activo o sitio receptor está siendo investigada. Posteriormente, el desarrollo clínico de nuevos tratamientos atraviesa varias etapas bien definidas, y se requieren muchos años para reunir los datos necesarios que se obtienen a través de las pruebas clínicas para alcanzar la aprobación sanitaria de la autoridad regulatoria.

Esto es ilustrado por el proceso de desarrollo y línea del tiempo del principio activo Avastatina, el primero de una nueva clase de medicamentos para tratar cáncer colorrectal. Desde el descubrimiento inicial de este principio activo en 1989 pasaron 15 años hasta su aprobación regulatoria en 2004<sup>61</sup>.

---

<sup>61</sup> *Cfr.*: Flanagan, Michael, "Avastin's progression", *Bio Century*, 2006, vol. 14, núm. 11, pp. A1-A5.



Por otro lado, es importante destacar que el tiempo de desarrollo de los medicamentos biotecnológicos es mayor que el de los medicamentos de síntesis química. De acuerdo con un estudio de Schacht, *et al.*,<sup>62</sup> con base en el análisis de un grupo de medicamentos, el tiempo que tomó llevar a cabo pruebas clínicas y obtener aprobación por parte de la autoridad regulatoria para un medicamento biotecnológico fue en promedio de 97.7 meses, comparado con los 90.3 meses en el caso de medicamentos tradicionales de síntesis química.

Asimismo, en Castro-Ayarsa, *et al.*,<sup>63</sup> se reporta que el tiempo de desarrollo es de 10 a 15 años para biotecnológico, a diferencia de 7 a 10 años para medicamentos de síntesis química, es decir que puede ser más del doble en algunos casos.

Además, este tiempo de desarrollo para los biotecnológicos ha ido aumentando de manera constante desde la década de 1980, debido a que su estructura y mecanismo de acción son cada vez más complejos.

Esto se debe a que la mayoría de los medicamentos biotecnológicos iniciales se trataban de proteínas más sencillas con funciones que eran conocidas y habían sido ya ampliamente estudiadas. Sin embargo, conforme la ciencia se ha ido orientando de esta primera generación de medicamentos biotecnológicos a una generación con objetivos más complejos y menos estudiados, los tiempos de desarrollo han lógicamente ido a su vez incrementando.

En relación con lo anterior, y mostrando el aumento en la complejidad de estos medicamentos, tan sólo en el año 2014 se aprobaron 17 nuevos medicamentos

---

<sup>62</sup> *Cfr.*: Schacht, Wendy H., y John R. Thomas, "Follow-on biologics: the law and intellectual property issues", *Congressional Research Service, Library of Congress*, 2012.

<sup>63</sup> *Cfr.*: Castro-Ayarza, Juan Raul, *et al.*, "Actualización en biosimilares: una reflexión sobre la reglamentación en Colombia de los medicamentos biológicos y biosimilares", *Rev Asoc Colomb Dermatol*, 2015, vol. 23, núm. 1, pp. 23-29.

biotecnológicos considerados como “primeros en su clase” (*first in class*), lo que quiere decir que utilizan un mecanismo de acción nuevo o único sobre terapias existentes<sup>64</sup>. Evidentemente, la evaluación de un medicamento que ofrece una nueva opción terapéutica con un mecanismo de acción totalmente nuevo es más estricta, pues no se conocen todos sus efectos en el organismo, y se someterá a diversas pruebas que consumirán mayor tiempo.

#### 4. Costos de desarrollo

El costo total capitalizado por desarrollar un nuevo medicamento biotecnológico, incluyendo aquellos que fallan las pruebas y los costos del tiempo de desarrollo, se estima de por lo menos \$1,200 millones de dólares estadounidenses. Esto es aproximadamente de 1.5 a 2.4 veces mayor que el costo de desarrollo de un medicamento de síntesis química<sup>65</sup>.

No obstante lo anterior, en algunos casos el costo por desarrollar un medicamento biotecnológico es comparable con el costo capitalizado por el desarrollo de medicamentos tradicionales de síntesis química<sup>66</sup>.

Aún en estos casos, los componentes de los costos subyacentes para cada tipo de medicamento difieren significativamente. Como ya se comentó, los medicamentos biotecnológicos tienen una mayor probabilidad de fracaso en la fase III de pruebas clínicas y sus tiempos de desarrollo son mayores. Además,

---

<sup>64</sup> Cfr.: Novel New Drugs 2014 Summary, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/UCM430299.pdf>, consultado el 6 febrero 2016.

<sup>65</sup> Cfr.: Castro-Ayarza, Juan Raul, *op. cit.*

<sup>66</sup> Cfr.: DiMasi, Joseph A., y Grabowski, Henry G., *op. cit.*

estos medicamentos presentan mayores gastos relacionados con las fases de descubrimiento y preclínica<sup>67</sup>.

Si bien los costos totales de desarrollo de los medicamentos biotecnológicos en algunos casos pueden no ser mucho mayores que aquellos para los medicamentos tradicionales de síntesis química, se ha encontrado que su *I&D* implica mayores gastos asociados con la ingeniería de procesos y fabricación que para los medicamentos tradicionales de síntesis química<sup>68</sup>, lo cual es un reflejo de la necesidad de resolver nuevos y mayores retos de fabricación relacionados con la producción de moléculas más complejas a partir de sistemas biológicos a gran escala.

Del total de costos, las pruebas preclínicas y clínicas exceden los \$500 millones de dólares estadounidenses<sup>69</sup>. Es decir, más del 38% del costo asociado al desarrollo de los medicamentos biotecnológicos está relacionado con la realización de pruebas preclínicas y clínicas.

Es importante señalar que los costos que se han revisado hasta el momento no contemplan los gastos adicionales en los que las empresas fabricantes de estos medicamentos pueden incurrir debido a la construcción de instalaciones especializadas o en la adaptación de instalaciones existentes para la producción a escala comercial. En este sentido, el tiempo de construcción de una nueva planta de fabricación de medicamentos biotecnológicos puede tomar entre tres y cinco

---

<sup>67</sup> Cfr.: Grabowski, Henry, "Data exclusivity for new biological entities", *Duke University Department of Economics Working Paper*, 2007, vol. 8, p. 13.

<sup>68</sup> *Ibidem*, p. 12.

<sup>69</sup> *Idem*

años, y su costo se ha estimado en \$250 millones de dólares estadounidenses o más<sup>70</sup>.

Al respecto, una diferencia importante entre la producción de medicamentos biotecnológicos y medicamentos de síntesis química es la facilidad con la que se puede llevar a cabo la fabricación “en campaña” (*campaign product manufacturing*). Este concepto se refiere a la producción programada que se realiza de diferentes medicamentos (u otros productos) con el mismo equipo y en las mismas instalaciones. La fabricación “en campaña” generalmente reduce los costos fijos de las instalaciones porque permite que diferentes productos compartan estos activos y reduce el tiempo en que no hay operaciones. A pesar de que se incurre en costos para preparar las instalaciones y equipo para nuevas corridas de producción, en general el proceso de fabricación global es más barato cuando no se tienen que construir instalaciones dedicadas a la fabricación de un único producto<sup>71</sup>.

No obstante lo anterior, en el caso de los medicamentos biotecnológicos, el costo de compartir la planta y equipo entre varios de estos medicamentos es mucho mayor porque los requisitos regulatorios que gobiernan su fabricación son mucho más estrictos<sup>72</sup>. La probabilidad de una potencial contaminación durante la fabricación “en campaña” es mucho mayor que para medicamentos de síntesis química, y las áreas de contención que aíslan las áreas de trabajo de distintos microorganismos son necesarias. Si bien no hay una prohibición expresa a las compañías de optar por un esquema de fabricación de este tipo, debido al riesgo

---

<sup>70</sup> Cfr.: Molowa, David T., *et al.*, "The state of biologics manufacturing", *JP Morgan Securities, Inc.*, New York, 2001

<sup>71</sup> Cfr.: USA Congress Office of Technology Assessment, *Pharmaceutical R&D: costs, risks and rewards*. US Government Printing Office, 1993, pp. 302 a 303.

<sup>72</sup> Cfr.: Beatrice, M., "Regulation, licensing and inspection of biological products", *Pharmaceutical Engineering*, 1991, vol. 11, núm. 3, pp. 29-35.

de afectar la seguridad para el paciente las compañías prefieren construir instalaciones dedicadas a un solo producto<sup>73</sup>.

#### **IV. COMPLICACIONES EN LA PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS BIOCOMPARABLES**

Según Calo y Martínez, la reciente creación de nuevas regulaciones en la industria biofarmacéutica, junto con los factores socioeconómicos globales actuales, las innovaciones tecnológicas, y la caída de patentes vigentes de medicamentos biotecnológicos, son los principales impulsores del aumento del mercado de los medicamentos biotecnológicos biocomparables respecto de aquellos innovadores<sup>74</sup>, los cuales son también llamados simplemente “biocomparables” en México (o “biosimilares” en otros países).

Sin embargo, como ya se mencionó antes, la complejidad intrínseca de las moléculas biológicas, la producción en sistemas biológicos, y la sensibilidad de la estructura del producto final a cambios en el proceso de fabricación hacen que la duplicación exacta de un medicamento biotecnológico sea casi imposible<sup>75</sup>. Por lo anterior, entre dos medicamentos biotecnológicos supuestamente idénticos fabricados por procesos que presenten diferencias menores, tienen una muy alta probabilidad de tener variaciones estructurales, y éstas pueden generar que las moléculas de los biocomparables tengan efectos no previstos reflejándose en

---

<sup>73</sup> Cfr.: Hill, D., y Beatrice, M.G., “Biotechnology Facility Requirements, Part I”, *The New York Times*, 1991, p. A29.

<sup>74</sup> Cfr.: Calo, Bruno, y Martínez, Juan Leonardo, “Biosimilars: company strategies to capture value from the biologics market”, *Pharmaceuticals*, 2012, vol. 5, núm. 12, pp. 1393-1408, Figura 3

<sup>75</sup> Cfr.: Schellekens, Huub, *et al.*, “The therapeutic equivalence of complex drugs. Regulatory Toxicology and Pharmacology”, *op. cit.*

eventos adversos que no son propios de la molécula innovadora del biotecnológico original<sup>76</sup>.

De esta manera, como las compañías que intentan fabricar su propia versión de un medicamento biotecnológico innovador, es decir un biocomparable, normalmente no debieran conocer con precisión el proceso de fabricación original, ni tienen acceso a los materiales que utiliza la compañía que lo desarrolló, los biocomparables poseen similitud estructural pero carecen de una estructura idéntica con respecto al medicamento biotecnológico innovador.

Además, debido al gran tamaño y complejidad de los medicamentos biotecnológicos, las técnicas de resolución de estructura molecular actuales no pueden identificar de manera puntual todas las diferencias entre un medicamento biotecnológico y un biocomparable a partir de una comparación directa. En este caso, lo más que un análisis científico puede determinar es el grado de similitud entre un biocomparable y un medicamento biotecnológico innovador.

En resumen, los medicamentos biotecnológicos biocomparables bajo ninguna circunstancia pueden ser considerados y manejados como productos idénticos o *genéricos*<sup>77</sup> de los medicamentos biotecnológicos innovadores<sup>78</sup>, ya que la similitud estructural no garantiza propiedades terapéuticas idénticas, pues

---

<sup>76</sup> Cfr.: Perayre, Badia, M., *et al.*, "Biotecnológicos y biosimilares: el proceso es el producto", *Atención farmacéutica*, 2007, vol. 9, núm. 6, p. 358-364.

<sup>77</sup> Se entiende por genérico a la *especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopéicas iguales o comparables, que ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia* (Cfr.: fracción XIV del artículo 2° del *Reglamento de Insumos para la Salud*).

<sup>78</sup> Cfr.: Choy, Edwin, y Jacobs, Ira Allen, "Biosimilar Safety Considerations in Clinical Practice", *Seminars in oncology*, Elsevier Inc., vol. 41, núm. S1, pp. S3-S14.

pequeñas diferencias en la estructura pueden afectar la funcionalidad del medicamento biotecnológico<sup>79</sup>.

Aún cuando un biocomparable tenga una estructura similar al medicamento biotecnológico innovador, trate la misma condición médica, y utilice el mismo mecanismo de acción, diferencias sutiles pueden llevar a variaciones en la seguridad y eficacia en comparación con el innovador.

Lo anterior provoca que existan preocupaciones específicas para el caso de los medicamentos biotecnológicos biocomparables desde el punto de vista regulatorio, que en el caso de los medicamentos tradicionales de síntesis química no se presentan. Estas cuestiones se describen a continuación.

## **1. Inmunogenicidad**

Una de estas preocupaciones es la inmunogenicidad, que como se mencionó previamente se refiere a la posibilidad de inducir una respuesta inmune en el cuerpo y es altamente peligrosa.

Para obtener la autorización sanitaria, un medicamento biotecnológico innovador debe demostrar mediante pruebas clínicas rigurosas que es seguro y eficaz, sin embargo, cualquier cambio en el proceso de fabricación al que está sujeto un biocomparable puede resultar en una variación estructural que resulte en ineficacia terapéutica -en el mejor de los casos- o bien que su uso sea riesgoso por el tipo de evento adverso que produzca, es decir, una reacción no deseable en

---

<sup>79</sup> Cfr.: Roger, Simon D., *op. cit.*

perjuicio de la salud del paciente que puede poner en riesgo incluso su vida<sup>80</sup>. Actualmente, sólo a través de pruebas clínicas se puede detectar con certeza si las sutiles diferencias estructurales entre medicamentos biotecnológicos innovadores y biocomparables impactarán la seguridad y eficacia del producto cuya réplica se intenta<sup>81</sup>.

La cantidad de datos preclínicos y clínicos considerados necesarios depende del medicamento o la clase de productos, del grado de caracterización alcanzado, mediante el empleo de los últimos avances en métodos analíticos disponibles acerca de las diferencias observadas o potenciales entre el biocomparable y el innovador, y de la experiencia clínica con esta clase de productos.

## **2. Intercambiabilidad y Sustitución**

Otras cuestiones que generan preocupación en relación con la producción de medicamentos biotecnológicos biocomparables y que no están reguladas en muchos sistemas jurídicos son la *intercambiabilidad* y la *sustitución*.

En términos generales, la intercambiabilidad terapéutica se refiere a la habilidad de sustituir con seguridad un medicamento biotecnológico innovador por un biocomparable o viceversa, durante el tratamiento de una condición médica en un paciente<sup>82</sup>. Este concepto de intercambiabilidad se puede limitar, relacionándose

---

<sup>80</sup> Véase Lázaro Bravo, C., y Sedano Farfán, F. J., “Biosimilares de anticuerpos monoclonales, su realidad y manejo”, *Pharmaceutical Care España*, 2014, vol. 16, núm. 2, pp. 65-71; o Thelwell, Craig, y Longstaff, Colin, “Biosimilars: the process is the product. The example of recombinant streptokinase”, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2014, vol. 12, núm. 8, pp. 1229-1233.

<sup>81</sup> Cfr.: Espinosa Morales, Rolando, *et al.*, “Medicamentos biocomparables en México: la postura del Colegio Mexicano de Reumatología, 2012”, *Reumatología Clínica*, 2013, vol. 9, núm. 2, pp. 113-116.

<sup>82</sup> Cfr.: Saavedra, Iván, y Quiñones, Luis, “Intercambiabilidad de medicamentos de origen biológico (biofármacos): Consideraciones acerca de la aprobación de formulaciones biosimilares (biogénicos) en Chile”, *Revista médica de Chile*, 2006, vol. 134, núm. 12, pp. 1583-1588.



con dos medicamentos que constituyen alternativas equivalentes, o al menos válidas, para iniciar el tratamiento en un paciente concreto. Por otra parte, el concepto de *sustitución* se refiere a si un medicamento puede ser reemplazado por otro en un paciente que ya se encuentra en tratamiento con el primero<sup>83</sup>.

La intercambiabilidad y/o la sustitución pueden no representar ningún problema significativo en lo que se refiere a genéricos de medicamentos tradicionales de síntesis química<sup>84</sup>, pues los genéricos son estructuralmente idénticos al medicamento innovador. Pero en el caso de los medicamentos biotecnológicos biocomparables, éstos carecen de una estructura idéntica a la del innovador, razón que hace sostener que la intercambiabilidad y la sustitución terapéutica de los agentes disponibles no debiera hacerse de forma automática y bajo criterios sólo económicos<sup>85</sup>. Además, en comparación con los innovadores, los biocomparables presentan experiencia clínica menor, ya que el número de pacientes tratados durante su aprobación suele ser más limitado. Por tanto, éstos plantean un mayor grado de incertidumbre sobre todo en lo relativo a seguridad.

La sustitución puede ofrecer resistencia en el organismo humano que ya estaba recibiendo la terapia innovadora, y esto la hace científica y médicamente inaceptable, si se hace con base en presunciones sin seguir un rigor científico

---

<sup>83</sup> Cfr.: Honorato, Jesús, *et al.*, “Equivalencias terapéuticas de los medicamentos biotecnológicos”, *Informe INESME. Madrid: Instituto de Estudios Médicos Científicos*, 2009, p. 37.

<sup>84</sup> Aunque en la práctica también se ha demostrado que para determinado tipo de medicamentos sí implica problemas de seguridad y eficacia, pues en algunos casos se han elevado considerablemente el número de eventos adversos cuando se sustituye el innovador por el genérico. Véase Berg, M. J., *et al.*, “Generic substitution in the treatment of epilepsy. Case evidence of breakthrough seizures”, *Neurology*, 2008, vol. 71, núm 7, pp. 525-530.

<sup>85</sup> Cfr.: Chow, Shein-Chung, *et al.*, “Statistical methods for assessing interchangeability of biosimilars”, *Statistics in medicine*, 2013, vol. 32, núm. 3, pp. 442-448.

adecuado. Es decir, los medicamentos biotecnológicos no deben asumirse sustituibles<sup>86</sup>.

De esta manera, para que proceda la intercambiabilidad o la sustitución entre medicamentos biotecnológicos únicamente el médico que prescribe tiene que analizar cuidadosamente caso por caso mediante pruebas clínicas y farmacovigilancia adecuada. No es recomendable que la decisión de intercambiabilidad y/o sustitución se sustente en generar ahorros o bien por elementos administrativos ajenos a la razón médica de aplicar los innovadores y biocomparables de manera intercambiable o sustituyendo uno por otro.

Es importante mencionar que para una farmacovigilancia adecuada es necesario organizar en los hospitales e instituciones de salud públicas mecanismos que aseguren la no sustitución en tratamientos ya establecidos y que el médico disponga de elementos de control para asegurar esa no sustitución en sus pacientes. Además, se debe identificar el medicamento administrado al paciente de manera unívoca, mediante el nombre comercial y presentación completos para poder dar seguimiento al perfil de seguridad, en la naturaleza, gravedad e incidencia de las reacciones adversas y no realizar una sustitución involuntaria que ponga en riesgo su salud.

Además, para una farmacovigilancia eficiente de un medicamento biotecnológico nuevo, es importante que durante este periodo de evaluación comercial de su seguridad no se autorice la comercialización de medicamentos biocomparables que no han demostrado seguridad y eficacia mediante pruebas clínicas, pues los efectos en su consumo masivo aún no han sido determinados.

---

<sup>86</sup> Cfr.: Puig, L., “Los tratamientos biológicos de la psoriasis moderada a grave no son alternativas terapéuticas equivalentes”, *Actas Dermo-Sifiligráficas*, 2014, vol. 105, núm. 5, pp. 483-486.

### 3. Extrapolación

Por otro lado, otra cuestión de alta importancia que debe considerarse respecto de los biocomparables es la *extrapolación*. En este contexto, el término de la extrapolación se refiere a conceder una indicación terapéutica a un medicamento biocomparable sin que éste haya proporcionado datos clínicos que demuestren la seguridad y eficacia que respalden dicha indicación<sup>87</sup>. Esta aprobación se hace con base en las indicaciones terapéuticas otorgadas al medicamento biotecnológico innovador sin que se haya realizado una investigación formal durante el desarrollo clínico del biocomparable.

Algunos consideran equivocadamente que la extrapolación es aceptable pues argumentan que si un biocomparable y un biotecnológico innovador son similares en términos de estructura molecular se puede esperar que los medicamentos actúen de la misma forma. Pero esto no necesariamente es así, el biocomparable puede presentar un modo de acción diferente al innovador a pesar de ser similares con base en la caracterización de sus propiedades físicas y químicas, por lo que en la opinión de muchos expertos la extrapolación genera incertidumbre sobre la seguridad real para los pacientes tratados<sup>88</sup>.

Se debe mantener en mente que la comparación que surge del análisis y caracterización de la sustancia activa y del medicamento como producto terminado no es suficiente para establecer todos los aspectos inherentes a la evaluación de calidad, seguridad y eficacia del medicamento biocomparable. Es vital recordar que la producción de estos medicamentos se origina en sistemas

---

<sup>87</sup> Cfr.: Weise, Martina, *et al.*, "Biosimilars: the science of extrapolation", *Blood*, 2014, vol. 124, núm. 22, pp. 3191-3196.

<sup>88</sup> Cfr.: <http://www.elglobal.net/noticias-medicamento/2014-10-31/medicamentos-genericos/la-ema-concluye-su-guia-para-biosimilares-y-permitira-comparadores-fuera-de-la-ue/pagina.aspx?idart=870813>, consultado el 21 de febrero 2016.

biológicos y no en una fórmula a partir de procesos químicos, lo cual deriva en una impredecible variabilidad de sus características y funciones en el cuerpo humano.

De esta manera, no es posible inferir los efectos terapéuticos de los medicamentos biotecnológicos biocomparables con base en los estudios de bioequivalencia y aún menos es posible extrapolarlos de entrada a las diferentes indicaciones terapéuticas del biotecnológico innovador. Aún cuando algunas enfermedades (por ejemplo: psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide) compartan vías inmunológicas y puedan ser tratadas con el mismo medicamento, su fisiopatología es diferente, lo que puede cambiar los esquemas de manejo, la eficacia y el perfil de los efectos adversos o secundarios<sup>89</sup>.

Si bien un procedimiento de aprobación sumario para medicamentos biocomparables puede implementarse, para la aprobación de una indicación terapéutica siempre se deben de seguir los mismos pasos en términos de ensayos clínicos para asegurar en la mayor medida posible su seguridad y eficacia y disminuir los riesgos para el paciente.

## **V. MARCO LEGAL ACTUAL DE LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN MÉXICO**

La *Ley General de Salud (LGS)* fue reformada el 11 de junio de 2009<sup>90</sup>, con el objetivo de comenzar a adaptar el marco legal a los nuevos retos relacionados con la aprobación y manejo de medicamentos biotecnológicos. Esta reforma consistió en la adición del artículo 222 Bis a la *LGS*. Con dicha modificación legislativa, México se convirtió en un pionero regulatorio en la materia, pues en ese entonces

---

<sup>89</sup> *Cfr.*: Castro-Ayarza, Juan Raul, *op. cit.*

<sup>90</sup> *Cfr.*: *Decreto por el que se adiciona un artículo 222 Bis a la Ley General de Salud*, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 11 de junio de 2009.

solamente la Unión Europea había expedido legislación especial para biotecnológicos<sup>91</sup>.

En relación con la reforma anterior, el *Reglamento de Insumos para la Salud (RIS)* fue reformado el 19 de octubre de 2011<sup>92</sup>, de tal manera que los artículos 81, 113 y 177 de dicho reglamento fueron modificados, y se adicionaron las fracciones II Bis, III Bis, VII Bis 1, VII Bis 2, VII Bis 3, X Bis, XIII Bis 1, XIII Bis 2 y XIII Bis 3 al artículo 2o; el artículo 24 Bis; la fracción I Bis y un último párrafo al artículo 31; los artículos 81 Bis; 138 Bis; 177 Bis 1; 177 Bis 2; 177 Bis 3; 177 Bis 4 y 177 Bis 5.

Además, desde el 2012 se han emitido diversas Normas Oficiales Mexicanas con diferentes temáticas regulatorias, la primera de éstas fue la Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012, que tuvo como objetivo completar la regulación sanitaria mexicana para los medicamentos biotecnológicos innovadores y biocomparables. Dicha Norma de Emergencia, estuvo vigente hasta la publicación en el Diario Oficial de la Federación de su aviso de cancelación, el 22 de octubre de 2013. Un mes antes, el 20 de septiembre de 2013, se publicó la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, que establece los requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad y a los que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad. Finalmente, el 11 de diciembre de 2014 se publicó la Norma Oficial Mexicana NOM-257-SSA1-2014, con el objetivo de establecer una configuración completa, actualizada y ordenada de disposiciones normativas para la autorización sanitaria de los medicamentos biotecnológicos.

---

<sup>91</sup> Cfr.: Silva López, Christian, “México retoma un liderazgo regulatorio sobre medicamentos biotecnológicos y biocomparables”, *Gaceta Medica de Mexico*, 2012, vol. 148, pp. 83-90.

<sup>92</sup> Cfr.: *Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud*, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 19 de octubre de 2011.

El artículo 222 Bis de la LGS, provee definiciones de medicamento biotecnológico, medicamento biotecnológico innovador y medicamento biotecnológico biocomparable.

En México se optó por el término “biocomparable”, en lugar del término comúnmente utilizado internacionalmente “biosimilar”, para evitar cualquier confusión del público con los antes llamados “medicamentos similares”, que tenían una fuerte presencia en el mercado mexicano y eran aprobados para su comercialización sin demostrar ser intercambiables con los medicamentos de referencia mediante pruebas de bioequivalencia<sup>93</sup>.

Ahora bien, a continuación se transcribe el artículo 222 bis de la LGS.

*“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*

---

<sup>93</sup> Cfr.: Palma Aguirre, José Antonio, “¿Es lo mismo un original que una copia?”, *Revista Médica IMSS*, 2005, vol. 43, núm. 4, pp. 277-279.

*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.”*

De acuerdo con el artículo 222 Bis, 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.*

Esta definición, es básicamente la misma definición de *medicamento* de acuerdo con las primeras líneas de la fracción I del artículo 221 de la LGS<sup>94</sup>, a diferencia de que se limita a que se trate de una sustancia, sin incluir a las mezclas de dos sustancias o más, y a que en el caso de un medicamento en general la sustancia es de origen natural o sintético.

A continuación se analiza la definición anterior de medicamento biotecnológico con mayor detalle:

- El término *biotecnología molecular* se refiere a que un medicamento biotecnológico se trata de una sustancia producida mediante el uso de sistemas biológicos o derivados de éstos dirigidos a la síntesis de moléculas.
- La sustancia producida debe tener un efecto *terapéutico, preventivo o rehabilitatorio*, es decir: un efecto para curar o aliviar una enfermedad o

---

<sup>94</sup> “Artículo 221.- Para los efectos de esta Ley, se entiende por:

*I. Medicamentos: Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas...”*

padecimiento, para evitar o prevenir una enfermedad o para la recuperación de una actividad o función perdida o disminuida por traumatismo o enfermedad.

- La sustancia debe presentarse en una *forma farmacéutica*. De acuerdo con el numeral 4.1.9 de la NOM-072-SSA1-1993 Etiquetado de medicamentos, la forma farmacéutica se define como la mezcla de uno o más fármacos con o sin aditivos, que presentan ciertas características físicas para su adecuada dosificación, conservación y administración.
- La *actividad farmacológica* de una sustancia se refiere a los efectos benéficos o adversos de la misma sobre la materia viva y es generalmente dependiente de la dosis. Las *propiedades físicas* de una sustancia son aquellas que al medirse no cambian su composición. Las *propiedades químicas* son aquellas que, por el contrario, al medirse sí cambian su composición. Las *propiedades biológicas* son aquellas relacionadas con la interacción de la sustancia con materia viva. Todas estas propiedades están relacionadas con la actividad farmacológica. Así, una sustancia que se identifica como un medicamento tiene propiedades físicas, químicas y biológicas que le confieren una actividad farmacológica benéfica.

Por otro lado, después de dar la definición de medicamento biotecnológico, el artículo 222 Bis de la LGS establece que *los medicamentos biotecnológicos innovadores podrán ser referencia para los medicamentos biotecnológicos no innovadores, a los cuales se les denominará biocomparables*.

Es decir, el artículo 222 Bis de la LGS refiere que los medicamentos biotecnológicos biocomparables son aquellos cuyo registro sanitario está basado de alguna manera en la información de un medicamento biotecnológico innovador, aunque no establece claramente al tipo de relación que existe entre éstos.



La LGS en este artículo, al final del primer párrafo, deja expresamente la determinación de la forma de identificación de estos productos (medicamentos biotecnológicos innovadores y biocomparables) a las disposiciones reglamentarias, pero en su último párrafo establece que *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.*

En la práctica, debido al esquema de adquisición gubernamental que tiene México en donde las instituciones de salud públicas compran medicamentos utilizando la clave del Cuadro Básico, provoca que se pueda llevar a cabo la intercambiabilidad y sustitución de medicamentos biocomparables y medicamentos biotecnológicos innovadores con base en cuestiones de presupuesto y no con un fundamento científico, pues al tener la misma clave de Cuadro Básico y la misma *Denominación Común Internacional* (o INN por sus siglas en inglés *International Nonproprietary Name*) no es posible distinguir cuál medicamento se compra y cuál se administra al paciente. Esto es un riesgo que puede derivar en graves daños a la salud de la población y no debe decidirse por un comité de adquisiciones sino en todo caso por el médico tratante.

Por lo anterior medicamentos biocomparables y medicamentos biotecnológicos innovadores sí deberían de identificarse con claves de Cuadro Básico distintas y modificar el procedimiento de compras gubernamentales para lograr un equilibrio entre el cuidado de la salud del paciente y la competencia económica efectiva entre ambos productos.

Por otro lado, el segundo párrafo del artículo 222 Bis de la *LGS* establece los requisitos generales para que un medicamento biotecnológico obtenga un registro sanitario, los cuales consisten en cumplir con los requisitos y pruebas que demuestren calidad, seguridad y eficacia de conformidad con las disposiciones aplicables, cuestión fundamental para la aprobación de cualquier medicamento. Pero el artículo 222 Bis de la *LGS* no especifica estos requisitos y pruebas dejándolo a la normatividad reglamentaria.

Cabe señalar que los medicamentos biotecnológicos obtienen su aprobación sanitaria en México por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) bajo el mismo esquema que los medicamentos tradicionales de síntesis química pero, evidentemente, aplicando los requisitos correspondientes dada la naturaleza de los medicamentos biotecnológicos.

Al final del segundo párrafo del artículo 222 Bis de la *LGS*, se establece que una vez comercializado el medicamento biotecnológico se deberá realizar la farmacovigilancia de éste conforme la normatividad correspondiente. Lo anterior resulta ambiguo en cuanto a quién debe llevar a cabo dicha farmacovigilancia y además resulta complicado de llevar a cabo en la práctica debido a que el mismo artículo, como ya se mencionó, expresamente establece que medicamentos biocomparables y medicamentos biotecnológicos innovadores se identifican con el mismo *INN* y la misma clave del Cuadro Básico, lo cual hace que sin el control y mecanismos adecuados por parte de médicos e instituciones de salud la farmacovigilancia efectiva de cada producto comercializado sea imposible.

En cuanto al otorgamiento del registro sanitario de medicamentos biocomparables, el tercer párrafo del artículo 222 Bis de la *LGS* lo condiciona a sustentar su solicitud en un medicamento biotecnológico de referencia, del cual no se aclara en este ordenamiento su naturaleza, con la condición de demostrar seguridad,

eficacia y calidad a través de la presentación de estudios clínicos y opcionalmente in vitro que sean necesarios.

El cuarto y penúltimo párrafo del artículo 222 Bis de la LGS, indica que en caso de que no se hubieren emitido las disposiciones sobre los estudios necesarios y sus características, 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.

En relación con lo anterior, la mencionada reforma al RIS de 2011<sup>95</sup> tuvo a bien definir con mayor claridad algunos de los conceptos básicos del artículo 222 Bis de la LGS.

En este sentido, la fracción XIII Bis 1 del artículo 2º del RIS<sup>96</sup> brinda una definición de medicamento biocomparable más precisa, al establecer que se entenderá por medicamento biotecnológico biocomparable *al medicamento biotecnológico no innovador que demuestre ser biocomparable en términos de seguridad, calidad y eficacia al medicamento biotecnológico de referencia a través de las pruebas que establezca la Ley, este Reglamento y demás disposiciones aplicables.*

---

<sup>95</sup> Cfr.: Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 19 de octubre de 2011.

<sup>96</sup> “Artículo 2o. Para efectos del presente Reglamento, se entenderá por:

...  
XIII Bis 1. Medicamento biotecnológico biocomparable, al medicamento biotecnológico no innovador que demuestre ser biocomparable en términos de seguridad, calidad y eficacia al medicamento biotecnológico de referencia a través de las pruebas que establezca la Ley, este Reglamento y demás disposiciones aplicables;...”

Además, la fracción XIII Bis 3 del artículo 2o del *RIS*<sup>97</sup> define como medicamento biotecnológico de referencia al *medicamento biotecnológico innovador que se utilice de referencia para el registro de medicamentos biotecnológicos biocomparables y que sea reconocido como tal por la Secretaría. Cuando el medicamento biotecnológico innovador no se encuentre registrado en México, se podrá reconocer como tal a un medicamento biotecnológico biocomparable previamente registrado ante la Secretaría.*

Por otro lado, la fracción XIII Bis 2 del artículo 2o del *RIS*<sup>98</sup> define como medicamento biotecnológico innovador al medicamento biotecnológico que obtenga el registro sanitario en México, así reconocido por la Secretaría.

Es decir, conforme al artículo 222 Bis de la *LGS* y al artículo 2, Fracción XIII Bis 3 del *RIS*, queda claro que únicamente un medicamento biotecnológico innovador puede ser considerado medicamento biotecnológico de referencia. Por lo tanto, todo medicamento biotecnológico reconocido como innovador al obtener su registro sanitario será *de facto* referencia para el registro de medicamentos biotecnológicos biocomparables, los cuales no podrán ser considerados como medicamentos biotecnológicos de referencia por no ser innovadores.

Además, el artículo 81 del *RIS* define el término *biofármaco* como *toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga actividad*

---

<sup>97</sup> “Artículo 2o. Para efectos del presente Reglamento, se entenderá por:

...

*XIII Bis 3. Medicamento biotecnológico de referencia, al medicamento biotecnológico innovador que se utilice de referencia para el registro de medicamentos biotecnológicos biocomparables y que sea reconocido como tal por la Secretaría. Cuando el medicamento biotecnológico innovador no se encuentre registrado en México, se podrá reconocer como tal a un medicamento biotecnológico biocomparable previamente registrado ante la Secretaría;...*”

<sup>98</sup> “Artículo 2o. Para efectos del presente Reglamento, se entenderá por:

...

*XIII Bis 2. Medicamento biotecnológico innovador, al medicamento biotecnológico que obtenga el registro sanitario en México, así reconocido por la Secretaría;...*”

*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.* Es decir, conforme al artículo 222 Bis de la LGS y este artículo del *RIS*, un medicamento biotecnológico es un biofármaco que se presenta en forma farmacéutica. En otras palabras, el biofármaco es el ingrediente activo o principio activo de un medicamento biotecnológico.

En cuanto a la nomenclatura de medicamentos biotecnológicos, si bien el artículo 24 Bis del *RIS* trata de resolver el problema de su correcta identificación estableciendo que los medicamentos biotecnológicos innovadores deberán incluir en su etiqueta las siglas M.B., y los medicamentos biotecnológicos biocomparables deberán incluir en sus etiquetas las siglas M.B.B. Esto no resuelve el problema pues ambos medicamentos se identifican con el mismo *INN* y con la misma clave de Cuadro Básico, además de que no se establece qué se haría para identificar medicamentos biocomparables en el caso de que haya más de uno. Esto es considerado por muchos expertos como un potencial problema de salud, ya que como se discutió antes los medicamentos biocomparables no son necesariamente intercambiables o sustituirles entre ellos o con el innovador, y el hecho de que se comparta el mismo *INN* y la clave de Cuadro Básico puede llevar a la sustitución de uno por otro de manera inadvertida con efectos nocivos para la salud de un paciente<sup>99</sup>.

En cuanto a los requisitos para que un medicamento biotecnológico obtenga un registro sanitario, los artículos 177, 177 Bis 1; 177 Bis 2; 177 Bis 3; 177 Bis 4 y 177 Bis 5 del *RIS* establecen de manera más específica los requisitos para obtener el registro sanitario de medicamentos biotecnológicos innovadores y biocomparables.

---

<sup>99</sup> *Cfr.*: Declerck, Paul J.. "Biotherapeutics in the era of Biosimilars", *Drug Safety*, 2007, vol. 30, núm, 12, pp. 1087-1092.

Al respecto, en el caso de los medicamentos biotecnológicos se deben presentar entre otras cuestiones los estudios preclínicos y clínicos que señale *COFEPRIS* como necesarios para demostrar la seguridad, eficacia y calidad del medicamento, incluyendo el reporte de eventos adversos e inmunogenicidad, caracterizado la respuesta inmune y la evaluación de la correlación entre anticuerpos neutralizantes de la farmacocinética y farmacodinamia del medicamento.

Además, es importante destacar que todos los medicamentos biotecnológicos innovadores, deberán presentarse para ser evaluados ante el Comité de Moléculas Nuevas y deberán ser estudiados por el Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos previamente al sometimiento de la solicitud de registro sanitario, para determinar si las pruebas clínicas que se han llevado a cabo son adecuadas para demostrar su seguridad, calidad y eficacia.

En el caso de los medicamentos biocomparables, se deben presentar los estudios preclínicos y clínicos que señale *COFEPRIS* como estudios de bicomparabilidad, estudios de inmunogenicidad, reportes de eventos adversos y otros que les determinen previa opinión del Comité de Moléculas Nuevas con apoyo del Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos. Si bien es cierto que de conformidad con el artículo 177 bis 3 del *RIS*, mientras *mejor caracterizada* esté una sustancia activa y mejor se demuestre su comparabilidad fisicoquímica, menor evidencia clínica se requerirá para la aprobación de un medicamento biocomparable, también lo es que no existen elementos normativos objetivos que indiquen qué debe entenderse por *mejor o peor grado de caracterización*; lo cual es un grado de discrecionalidad en favor de la autoridad que propicia opacidad al proceso regulatorio, porque no queda claro y transparente cuándo se necesitan más o menos estudios, y esto es en detrimento de la seguridad de los pacientes.

Lo anterior debe analizarse bajo los estándares científicos más estrictos por parte del Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos pues a menor

evidencia clínica del biocomparable existe un mayor riesgo de eventos adversos no previstos para el paciente.

Por otro lado, de acuerdo con el segundo párrafo del artículo 177 Bis 2 del *RIS*, cuando un medicamento biotecnológico biocomparable ha demostrado su biocomparabilidad le serán autorizadas las indicaciones terapéuticas que tenga aprobadas el medicamento biotecnológico de referencia, siempre y cuando el medicamento biotecnológico biocomparable se presente en la misma forma farmacéutica y dosis que el biotecnológico de referencia y que dichas indicaciones terapéuticas compartan el mismo mecanismo de acción o que el medicamento biotecnológico biocomparable presente el mismo efecto farmacodinámico.

Es decir, este artículo establece que la extrapolación es permitida en México. Nuevamente es importante mencionar que esto debe analizarse caso por caso y con el más alto rigor científico para asegurar la salud de los pacientes.

Además, el artículo 177 Bis 2 del *RIS* establece que dentro de los ocho años anteriores al vencimiento de la patente que protege al medicamento biotecnológico del innovador se podrá presentar una solicitud de medicamento biocomparable y realizar los estudios, pruebas y producción experimental correspondientes, en cuyo caso el registro sanitario se otorgará una vez concluida la vigencia de la patente. A esto se le conoce como cláusula Bolar<sup>100</sup>.

En febrero de 2012 fue publicado el *Reglamento Interior del Comité de Moléculas Nuevas*<sup>101</sup>. el cual tiene como objeto establecer el funcionamiento del Comité de

---

<sup>100</sup> "Cláusula Bolar" es el nombre que se le da a una norma que permite iniciar las fases de experimentación y trámite de autorizaciones gubernamentales necesarios para comercializar un producto, antes de que haya vencido la patente que lo protege. En el caso de medicamento tradicionales de síntesis química el periodo es de 3 años antes de que venza la patente correspondiente.

<sup>101</sup> *Cfr.: Reglamento Interior del Comité de Moléculas Nuevas*, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 23 de febrero de 2012.

Moléculas Nuevas, así como de los Subcomités que lo integren incluyendo al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos, como un órgano auxiliar de consulta y opinión previa a las solicitudes de registros de medicamentos y demás insumos para la salud que sean presentados ante COFEPRIS y que puedan contener una molécula nueva en términos del *RIS* y la normatividad aplicable en la materia.

Posteriormente, en junio de 2012, el Comisionado de Autorización Sanitaria de la *COFEPRIS* emitió los “Lineamientos que deberán cumplir los medicamentos biotecnológicos biocomparables”<sup>102</sup>, con el objetivo de dar mayor certeza y seguridad jurídica a la información científica presentada ante el Comité de Moléculas Nuevas previa a la solicitud de registro de medicamentos biotecnológicos biocomparables, que demuestre seguridad y eficacia de los mismos.

A pesar de que todavía no están completamente desarrollados, los lineamientos en términos generales requieren estudios preclínicos y clínicos para demostrar que la calidad, seguridad y eficacia del medicamento biocomparable son equivalentes a las del medicamento biotecnológico innovador. Además, los lineamientos establecen que la caracterización fisicoquímica del medicamento biocomparable se tiene que llevar a cabo antes de realizar los estudios preclínicos. Lo anterior con el objetivo de que el medicamento biocomparable esté suficientemente caracterizado para permitir un diseño de estudios de seguridad preclínica apropiado. Se menciona que en general el medicamento biocomparable a usar en los estudios de farmacología y toxicología deberá ser comparable analíticamente al medicamento biotecnológico innovador.

---

<sup>102</sup> *Cfr.: Lineamientos que deberán cumplir los medicamentos biotecnológicos biocomparables*, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 19 de junio de 2012.



La Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, que establece, entre otras cuestiones, los criterios y requisitos para los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen los estudios de biocomparabilidad, se publicó el 20 de septiembre de 2013. En los numerales 11.9.2.4 y 11.9.2.4.1 de esta norma, se establece que el diseño y la aplicación de estudios de biocomparabilidad en humanos, es decir estudios clínicos, dependen de la naturaleza del medicamento biotecnológico de referencia, y que mientras más caracterizado esté el biofármaco y mejor se demuestre su compatibilidad fisicoquímica, menor evidencia clínica se requerirá.

Finalmente, la norma NOM-257-SSA1-2014 establece en términos generales las directrices generales de operación para la evaluación de la información técnica y científica presentada durante el proceso de la solicitud de registro de medicamentos biotecnológicos, el control de la fabricación de medicamentos biotecnológicos, la autorización de protocolos, y los requisitos para el reconocimiento de medicamentos biotecnológicos de referencia.

Además, esta norma hace referencia a las siguientes Normas Oficiales Mexicanas o las que las sustituyan: Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, buenas prácticas de fabricación de medicamentos; Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios; Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, estabilidad de fármacos y medicamentos; Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2013, buenas prácticas de fabricación para fármacos; la ya referida Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad, requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad, requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados,

Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad; y la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, instalación y operación de la farmacovigilancia.

En cuanto a la farmacovigilancia, la norma NOM-220-SSA1-2012 deja muchas cosas sin resolver respecto de medicamentos biotecnológicos, como las cuestiones de la clave de Cuadro Básico y la identificación con el mismo *INN* de innovadores y biocomparables, siendo que lo único que establece es que las notificaciones de eventos adversos deben indicar el nombre del fabricante, el número de lote, el *INN* y la denominación distintiva; que el titular de registro sanitario deberá formular un plan de manejo de riesgos que se presentará al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) conforme a lo acordado en el comité de moléculas nuevas, cuya implementación deberá ser avalada por dicho Centro; y que para medicamentos biotecnológicos ya comercializados dicho plan de manejo de riesgos será solicitado sólo cuando el *CNFV* identifique un riesgo específico el cual podrá (o no) incluir un estudio de farmacovigilancia intensiva.

Como se puede deducir de lo anterior, de acuerdo con la *LGS*, el *RIS* y demás ordenamientos legales referidos, la mayoría de los requisitos específicos para la aprobación de medicamentos biotecnológicos innovadores y biocomparables es una cuestión que se determina para cada caso particular por *COFEPRIS*, a través del Comité de Moléculas Nuevas previa consulta al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos, por lo que en México el sistema general de evaluación sanitaria para este tipo de medicamentos es caso por caso, como en la mayoría de los países; el problema es el amplio grado de discrecionalidad que todavía impera para obtener la aprobación de bicomparables; esta falta de transparencia es riesgosa tanto para el paciente que recibirá el medicamento que como ya se revisó no tiene que demostrar que es seguro y eficaz ya que el innovador sí lo demostró; como para el médico que lo recetará. Asimismo, estos procesos generan espacios de competencia desleal, ya que las empresas no tienen claro

cuando una molécula es *mejor caracterizada*, ni cuando necesitará más o menos estudios clínicos.

Si bien la reforma a la *LGS* del año 2009 sirvió para abrir la brecha para que con regulación diversa de menor jerarquía se generaran más normas, hoy en día que ya se ha llegado al nivel de las Normas Oficiales Mexicanas todavía hay vacíos legales riesgosos que dan lugar a la discrecionalidad y poca transparencia en la toma de muchas decisiones críticas desde el punto de vista regulatorio.

Aún no está establecido en la legislación cuales son los criterios técnicos para determinar el suficiente grado de caracterización de un biocomparable, su compatibilidad y la necesidad de realizar pruebas clínicas, situación que redundando en incertidumbre en términos de seguridad y eficacia.

Las autoridades sanitarias deben velar por la salud de los ciudadanos en general y una forma de hacer esto es a través de la creación de leyes que permitan la protección de la salud pública y la libre circulación de los medicamentos. Si no se tienen guías claras y específicas para el desarrollo, obtención y distribución de medicamentos biotecnológicos, al igual que para otros productos medicinales, se pone en riesgo a los usuarios o pacientes.

## **VI. LINEAMIENTOS DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) juega un papel activo en la promoción del desarrollo de las guías o directrices regulatorias de agentes terapéuticos en el interés de la normalización de requisitos de datos, con lo que disminuye las barreras para el uso internacional de medicamentos beneficiosos. De este modo, la OMS publicó en octubre de 2009 unos lineamientos<sup>103</sup> para la evaluación de los

---

<sup>103</sup> Cfr.: [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIO\\_THERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf), consultado el 22 de febrero de 2016.

biocomparables (llamados productos bioterapéuticos similares o SBP por sus siglas en inglés en su terminología), con miras a garantizar un mejor acceso a los SBP seguros y eficaces en todo el mundo a través de la armonización global del marco jurídico de la aprobación sanitaria.

Estos lineamientos describen un enfoque por etapas, comenzando con la caracterización de los atributos de calidad del producto, seguido de evaluaciones clínicas y no clínicas. Los lineamientos de la OMS indican que los fabricantes deben presentar un expediente completo que incluye la caracterización completa del producto, la demostración de la fabricación consistente y robusta del producto, así como la evaluación comparabilidad entre el biosimilar y el agente biológico de referencia.

De acuerdo con la sección número 10 de los lineamientos, que hacen referencia a los estudios en humanos, los datos clínicos principales o fundamentales deben ser generados utilizando el medicamento biocomparable derivado del proceso de fabricación final para así reflejar realmente al producto del que se está buscando la autorización sanitaria. Cualquier desviación de esta recomendación necesita ser justificada y es posible que se requiera información adicional

Los estudios clínicos deben diseñarse para demostrar la seguridad y eficacia del biocomparable en relación con el medicamento biotecnológico de referencia y, por lo tanto, se requieren utilizar estrategias de prueba que sean suficientemente sensibles para detectar las diferencias entre los productos.

Además, los lineamientos establecen que el ejercicio de compatibilidad clínica es un procedimiento escalonado que debe comenzar con los estudios de farmacocinética y farmacodinámica seguidos por las pruebas clínicas fundamentales. Si en cualquier paso se detectan diferencias relevantes entre el medicamento biocomparable y el biotecnológico de referencia, las razones deben

ser exploradas y justificadas. Si esto no es posible, el medicamento puede no calificar como un biocomparable y se deba requerir una aprobación como un medicamento biotecnológico que no es biocomparable el innovador y con información clínica completa.

## **CAPÍTULO SEGUNDO. GENERALIDADES DE LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS**

La protección de datos es normalmente un tema poco estudiado, por lo que existe en general poca claridad y desconocimiento respecto de origen, justificación y alcances. En este capítulo se abundará en la naturaleza jurídica de esta figura y sus similitudes y diferencias con otras relacionadas.

### **I. EL CONCEPTO DE LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS**

Para poder obtener la autorización sanitaria<sup>104</sup> de cualquier producto farmacéutico nuevo, generalmente es requerida la presentación de datos clínicos o de prueba ante las agencias reguladoras en países donde se lleva a cabo una evaluación independiente de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos. Los datos clínicos son generados por la compañía solicitante de la autorización, no por las autoridades públicas, a través de pruebas toxicológicas y farmacológicas así como pruebas o estudios clínicos.

La protección de estos datos clínicos o datos de prueba impacta principalmente en lo que la agencia reguladora puede hacer con la información confidencial que se le entrega como parte del expediente o *dossier* de la solicitud para la autorización sanitaria del originador de dichos datos<sup>105</sup>.

De esta manera, la protección de datos clínicos está vinculada con una cuestión relacionada con la regulación de los medicamentos. Por otro, es parte también del

---

<sup>104</sup> Llamado registro sanitario en el caso de los medicamentos en México.

<sup>105</sup> *Cfr.*: Bartels, Hans Georg, *et al.*, *Promoting access to medical technologies and innovation. Intersections between public health intellectual property and trade*, Ginebra, World Health Organization, World Intellectual Property Organization y World Trade Organization, 2013, p. 63.

sistema de propiedad intelectual, ya que representa una forma de protección contra la competencia desleal para equilibrar las barreras de entrada al mercado.

Una de las razones subyacentes para que los datos clínicos se protejan es que normalmente se requiere de un gran esfuerzo, en términos de capital y tiempo, para producir datos o información requerida para la autorización sanitaria de un producto farmacéutico, especialmente con los requerimientos regulatorios cada vez más estrictos. Así, es muy costoso desarrollar este tipo de productos, especialmente por el procedimiento regulatorio, pero es relativamente barato reproducirlos una vez desarrollados<sup>106,107,108</sup>.

En vista de lo anterior, sería insostenible para las compañías invertir el capital necesario para desarrollar un producto y obtener su autorización sanitaria si sus competidores estuvieran en una posición de introducir al mercado de manera inmediata productos que replicaran al original apoyándose indebidamente en los estudios clínicos desarrollados por el primero<sup>109,110</sup>.

Por otro lado, otra de las razones por las que se busca que la autorización sanitaria no se haga con base en la información clínica generada por los innovadores, especialmente en el caso de los medicamentos biotecnológicos, es

---

<sup>106</sup> Cfr.: Godínez Gutiérrez, Jessica, *et al.*, “Los medicamentos genéricos: ¿más barato por lo mismo?”, *Elementos: Ciencia y Cultura*, 2011, núm. 81, pp. 41-47.

<sup>107</sup> Cfr.: Honorato, Jesús, “Medicamentos genéricos y fármacos innovadores”, *Más dermatología*, 2013, núm. 21, pp. 17-21.

<sup>108</sup> Cfr.: DiMasi, Joseph A., *et al.*, “The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs”, *Journal of Health Economics*, 2003, vol. 22, núm. 2, pp. 151–185.

<sup>109</sup> Cfr.: Bartels, Hans Georg, *et al.*, *op. cit.*, p. 54.

<sup>110</sup> Cfr.: Clift, Charles, *et al.*, “Data protection and data exclusivity in pharmaceuticals and agrochemicals”, *Intellectual property management in health and agricultural innovation: a handbook of best practices*, 2007, vol. 1 y 2, p. 431.

que esto puede generar riesgos en la salud del paciente al contar con limitada información acerca de la seguridad y eficacia del medicamento biocomparable.

En países como Japón, la protección de datos clínicos de medicamentos biotecnológicos opera para garantizar que durante el plazo de protección ningún biocomparable obtendrá su autorización apoyándose en los estudios clínicos del original, ya que incluso este último puede generar comportamientos diferentes y provocar más eventos adversos que los identificados en los estudios clínicos reportados para obtener su propia autorización.

Por lo tanto, en la generación de datos clínicos, las empresas originadoras de los mismos tienen un fuerte interés en proteger la salud de los pacientes y la considerable inversión que se lleva a cabo en la generación de los datos clínicos.

Por el contrario, los intereses públicos sobre la competencia están constantemente pujando por el acceso temprano a medicamentos genéricos o biocomparables de bajo costo. De esta manera, la protección de datos clínicos de medicamentos es uno de los temas más controversiales en el debate acerca de la salud pública y la propiedad intelectual.

En términos generales existen dos corrientes con un diferente enfoque de lo que la protección de datos es: el régimen de la exclusividad de datos y el régimen de la no divulgación de los datos<sup>111</sup>. Estos regímenes serán analizados en las siguientes secciones.

---

<sup>111</sup> Estas dos corrientes derivan de diferentes interpretaciones del artículo 39 del Acuerdo sobre los aspectos de los derechos de propiedad intelectual relacionados con el comercio (ADPIC), el cual se analizará más adelante.



## 1. Exclusividad

La llamada *exclusividad de datos* es un régimen cercano al típico derecho de propiedad intelectual. En este caso, durante un determinado *periodo de exclusividad* las autoridades reguladoras no tienen permitido basarse en los datos clínicos del originador para otorgar la autorización sanitaria a medicamentos genéricos o biocomparables de otras compañías farmacéuticas cuando éstas deciden apoyarse en los estudios clínicos ajenos para demostrar su propia seguridad y eficacia.

Este es el caso, en términos prácticos, de una norma que impide el uso de los datos por un tercero, o por la autoridad reguladora, para la aprobación de un medicamento genérico o biocomparable, teniendo el efecto de proporcionar exclusividad al medicamento original respecto de sus datos. Esto es, principalmente, porque el costo de replicar la inversión en pruebas para demostrar seguridad y eficacia no es atractivo, por lo que se busca indebidamente aprovechar el esfuerzo del original y así obtener una aprobación regulatoria sin invertir en tiempo, dinero, ni esfuerzo, solicitando que se tomen los estudios clínicos del innovador como válidos por fines propios. Aun en el caso de los medicamentos de síntesis química, incluso si el costo no fuera prohibitivo, hay preocupaciones éticas sobre la repetición de ensayos o pruebas en humanos, las cuales incluyen un grupo de control no tratado con un medicamento ya conocido por ser eficaz<sup>112</sup>; sin embargo, esta preocupación no tiene sustento con los biotecnológicos, ya que se ha mencionado que los biocomparables no son iguales sino similares, es decir, hay cierto grado de caracterización, pero siguen existiendo diferencias, y en ellas es que radica la posibilidad de que la inmunogenicidad sea mayor o puedan generarse eventos adversos que comprometan la seguridad y eficacia propia. Por ello, este argumento no es aplicable en medicamentos biotecnológicos y es recomendable que cada medicamento -innovador o

---

<sup>112</sup> Cfr.: Clift, Charles, *et al.*, *op. cit.*, p. 431.

biocomparable- demuestre con estudios clínicos propios su seguridad y eficacia, sin importar que el innovador ya lo haya hecho.

Entre los principales argumentos a favor, está que la generación de información o datos clínicos es importante para asegurar la seguridad y eficacia de cualquier medicamento para el paciente, y que la inversión en *I&D* de medicamentos implica inversión, es riesgosa y debe ser de largo plazo.

Como consecuencia, la exclusividad de datos es vista como un requerimiento regulatorio ineludible y una recompensa deseable por la inversión de grandes cantidades de recursos en investigación, desarrollo e innovación (*I&D+i*). Esto ha llevado a países en desarrollo a buscar regímenes de exclusividad de datos altamente regulados, no sólo al nivel de acuerdos multilaterales, sino también al nivel de acuerdos bilaterales<sup>113</sup>. Al respecto, incluso se argumenta que incentivos importantes, como la exclusividad de datos, mejorarán la calidad de las pruebas o estudios clínicos<sup>114</sup>, siendo esto en beneficio de la salud de la población.

## 2. No-divulgación

En los países en desarrollo las compañías farmacéuticas de medicamentos genéricos<sup>115</sup>, sostienen que la protección que se analiza, de acuerdo con los tratados internacionales aplicables, no requiere derechos de exclusividad sino solamente se refiere a la simple protección de los datos sometidos a agencias reguladoras contra su uso comercial desleal<sup>116</sup>.

---

<sup>113</sup> Por ejemplo tratados de libre comercio de Estados Unidos con otros países, como con Jordania.

<sup>114</sup> *Cfr.*: Eisenberg, Rebecca S., "The Role of the FDA in Innovation Policy", *Mich. Telecomm. & Tech. L. Rev.*, 2006, vol. 13, p. 345.

<sup>115</sup> *Cfr.*: Satyanarayana, K., *et al.*, "Data protection issues in India", *The Indian journal of medical research*, 2006, vol. 123, núm. 6, p. 723.

<sup>116</sup> *Cfr.*: Clift, Charles, *et al.*, *op. cit.*, pp. 431-435.

Esta visión de protección de los datos contra uso comercial desleal se relaciona con la no divulgación de los mismos por parte de la autoridad reguladora a un tercero sin una razón suficiente. Sin embargo, pierden de vista que en términos generales el propósito de evitar la divulgación de los datos es evitar el uso comercial desleal.

Así, esta visión no contempla una limitante en cuanto al periodo de tiempo de la protección, por lo que la protección es aplicable contra la apropiación indebida de la información o datos clínicos siempre y cuando ésta permanezca confidencial. Además, para algunos en este caso la autoridad reguladora es libre de utilizar los datos clínicos para evaluar las solicitudes de medicamentos subsecuentes, pero no puede llevar a cabo la divulgación de la misma.

En general, este enfoque tiene una inclinación hacia promover la entrada temprana del mayor número de competidores. El requisito básico es el de la no divulgación, a diferencia de la exclusividad de datos donde el requisito es no basarse en los datos clínicos para otorgar autorizaciones sanitarias de medicamentos genéricos.

En este sentido, parece que la exclusividad de datos provee un mayor nivel de protección que la no divulgación de los datos, similar a un derecho de propiedad intelectual.

La desventaja de este enfoque es que, con el afán de promover la comercialización de varios medicamentos competidores, se puede descuidar el aspecto fundamental de asegurar la seguridad y eficacia de los productos que entran al mercado.

## II. LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS DESDE LA PERSPECTIVA DEL SECRETO INDUSTRIAL

Otra manera en que el término de *protección de datos* ha sido manejado es relacionándolo con la protección de información confidencial o con la figura de los *secretos industriales*.

Un secreto industrial comprende todo conocimiento reservado sobre idea, productos o procedimientos industriales que una empresa, por su valor competitivo para la misma, desea mantener oculto<sup>117</sup>.

El secreto industrial es propiedad de quien lo desarrolle y mantenga en confidencialidad de acuerdo con ciertas buenas prácticas<sup>118</sup>, pero el poseedor de tal secreto no tiene el derecho exclusivo a utilizarlo, sino que únicamente puede evitar la apropiación ilegal de su secreto. Como consecuencia, si el secreto es revelado por un tercero que llegó a éste mediante ingeniería reversa u algún otro medio legal, no se puede llevar a cabo ningún reclamo o acción legal en contra de dicho tercero<sup>119</sup>.

Por otro lado, la Ley de la Propiedad Industrial (LPI)<sup>120</sup>, en su artículo 82, lo define como “*toda información de aplicación industrial o comercial que guarde una persona física o moral con carácter confidencial, que le signifique obtener o mantener una ventaja competitiva o económica frente a terceros en la realización de actividades económicas y respecto de la cual haya adoptado los medios o sistemas suficientes para preservar su confidencialidad y el acceso restringido a la misma*”. Además, dicho artículo señala que la información de un secreto industrial

---

<sup>117</sup> Cfr.: Segade Gómez, José Antonio, y Fernández Novoa, Carlos, *El secreto industrial (know-how): concepto y protección*, Madrid, Tecnos, 1974, p. 66.

<sup>118</sup> Véase Jager, Melvin F., *Trade secrets throughout the world*, Thomson/West, 2005.

<sup>119</sup> Cfr.: Rosenstock, Jerome, *op. cit.*, p. 42.

<sup>120</sup> Cfr.: LPI, México, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 27 de junio de 1991.

necesariamente deberá estar referida a la naturaleza, características o finalidades de los productos; a los métodos o procesos de producción; o a los medios o formas de distribución o comercialización de productos o prestación de servicios.

De esta manera, la figura jurídica del secreto industrial comprende tres requisitos esenciales: a) que la información sea secreta, b) que ésta posea un valor comercial, y c) que se hayan adoptado los medios o sistemas suficientes para preservar su confidencialidad y el acceso restringido a la misma<sup>121</sup>.

Una valoración jurídica de los datos de prueba clínicos de medicamentos sugiere que éstos cumplen con dichos requisitos. Primeramente, esta información permanece confidencial siempre y cuando sólo el originador de los datos esté autorizado para usar y divulgar la misma. Segundo, esta información posee valor comercial frente a terceros pues es necesaria para comprobar seguridad y eficacia ante la autoridad. Además, la confidencialidad está justificada debido a que los datos de prueba clínicas representan una ventaja competitiva y económica (debido a la inversión sustancial), y por lo tanto es preservada contra un uso comercial desleal.

### **III. LAS SIMILITUDES Y DIFERENCIAS ENTRE LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y LAS PATENTES**

En la mayoría de los casos, la protección de datos clínicos y la protección de patente comprenden dentro de su alcance el mismo producto farmacéutico, pero cada uno de éstos como derecho de propiedad intelectual provee un tipo de protección diferente<sup>122</sup>. Ambos sistemas de protección confieren derechos temporales de exclusividad a quienes los ostentan, pero excepto por esta *exclusividad*, realmente no existe ninguna otra similitud entre ellos. En otras

---

<sup>121</sup> Cfr.: Pérez Miranda, Rafael Julio, *op. cit.*, pp. 280 - 284.

<sup>122</sup> Cfr.: Bartels, Hans Georg, *et al.*, *op. cit.*, p. 65.

palabras, la protección de datos clínicos como un derecho de propiedad intelectual es independiente a las patentes y proporciona al originador de los datos ciertos derechos exclusivos que le permiten evitar el uso de sus datos clínicos para que un tercero se apoye en ellas para demostrar indebidamente su propia seguridad y eficacia. Esta prohibición es por tiempo determinado y en realidad no se protege a la molécula o principio activo, ni a su formulación o su uso, sino solamente se protegen los estudios clínicos para que no sean aprovechados por quien no invirtió en desarrollarlos, ni por quien no asumió riesgos científicos y técnicos.

A continuación se describe de manera detallada las diferencias entre la protección de datos clínicos y las patentes:

- a) Para empezar, el objeto de protección de estas figuras es diferente. Para las patentes el objeto de protección es una invención<sup>123</sup>, es decir una creación humana que permite transformar materia o energía como se encuentra en la naturaleza para su aprovechamiento por el humano y satisfacer sus necesidades concretas<sup>124</sup>, como puede ser por ejemplo el principio activo o fármaco de un medicamento. La protección de las patentes sobre una invención es totalmente independiente del esfuerzo e inversión involucrada en el desarrollo de la misma. Por otro lado, la protección de datos clínicos ampara un objeto diferente, en este caso la información científica-médica sometida para demostrar seguridad y eficacia del medicamento y así obtener la autorización sanitaria<sup>125</sup>. En este sentido, hay quienes opinan que la protección de datos clínicos tiene como objeto dar una recompensa por la inversión del originador de los datos clínicos, más que por la creatividad involucrada en la

---

<sup>123</sup> *Cfr.*: Pérez Miranda, Rafael Julio, *op. cit.*, p. 111.

<sup>124</sup> Artículo 15 de la *LPI*.

<sup>125</sup> *Cfr.*: Bartels, Hans Georg, *et al.*, *op. cit.*, p. 65.

generación de dicha información<sup>126</sup>. De esta manera, la patente que protege un medicamento puede pertenecer a una empresa mientras que la información clínica puede pertenecer a otra (e.g., bajo una licencia de la patente).

- b) Para que algo sea susceptible de protección por medio de la figura de patente, ese algo debe tratarse de una invención nueva, con actividad inventiva y aplicación industrial<sup>127</sup>. La novedad en el caso de las patentes se evalúa a nivel mundial, es decir, la invención no debe haberse hecho pública por algún medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente en alguna parte del mundo. En cambio, en el caso de la protección de datos, para obtener el derecho es suficiente que la solicitud de la autorización sanitaria sea la primera para dicho medicamento en el país donde se presenta, aún cuando se haya presentado en otros países con anterioridad y que se hayan presentado los estudios clínicos ante la autoridad.
  
- c) También existe una diferencia entre las patentes y la protección de datos clínicos en cuanto al ámbito de protección del derecho. En el caso de las patentes, el titular de la patente tiene la prerrogativa de impedir que terceros fabriquen, usen, vendan, ofrezcan en venta o importen el producto patentado sin su consentimiento<sup>128</sup> durante la vigencia de la patente<sup>129</sup>. En el caso de la protección de datos clínicos, generalmente el originador de los datos no tiene el derecho de excluir a sus competidores ya que las compañías de medicamento genéricos o biocomparables tienen la oportunidad de obtener la autorización sanitaria presentando sus propios datos clínicos aún cuando la

---

<sup>126</sup> Cfr.: Correa, Carlos, *et al.*, *Protection of data submitted for the registration of pharmaceuticals: implementing the standards of the TRIPS agreement*, Ginebra, South Centre, 2002, p. 18.

<sup>127</sup> Véanse artículos 12, 15, 16 y 19 de la Ley de la Propiedad Industrial.

<sup>128</sup> Véase artículo 25 de la Ley de la Propiedad Industrial.

<sup>129</sup> 20 años improrrogables a partir de la fecha de presentación en México.

información del originador esté protegida. Dicho en otras palabras, lo que se impide es que un tercero se beneficie con el esfuerzo e inversión del originador.

- d) Ambos tipos de protección pueden correr en paralelo para medicamentos patentados que llegan al mercado. Sin embargo, normalmente la protección de patente empezará varios años antes, ya que las primeras solicitudes de patente relacionadas con medicamentos normalmente son presentadas en cuanto el principio activo o fármaco es creado, mientras que las pruebas clínicas se llevan a cabo hasta una etapa posterior en el ciclo de desarrollo de los medicamentos. Para cuando comienzan las pruebas clínicas, la primera patente presentada puede estar aún en trámite o ya haber sido concedida. Cuando un medicamento finalmente sale al mercado, es posible que la patente ya haya caducado, dependiendo el tiempo que tomó su aprobación. En otro caso, puede que la protección de datos clínicos aplique y que no haya habido protección por patente en ningún momento.
- e) En el caso de las patentes, el titular del derecho tiene la potestad de excluir a otros de vender, importar o exportar un producto patentado ya que las patentes confieren derechos de propiedad sobre y el titular del derecho obtiene el uso exclusivo de sus derechos; la autoridad en este caso no tiene obligaciones de excluir a otros de usar dichos derechos de manera independiente al titular de la patente. Pero en la protección de datos clínicos, las autoridades llevan en sus hombros la obligación de excluir a otros (compañías de medicamentos genéricos o biocomparables) en la utilización de datos clínicos que les fueron entregados con el objetivo de obtener una autorización sanitaria para el primer solicitante u originador de dichos datos.
- f) En el caso de las patentes, el derecho temporal conferido por las mismas es un beneficio que obtiene el inventor o titular de las mismas por llevar a cabo la



publicación de su invención. En el caso de la protección de datos clínicos, los datos susceptibles de la protección no son publicados, por el contrario, existe la obligación de mantenerlos en secreto, pero el derecho temporal de que ningún tercero se base en los mismos para la autorización de un medicamento genérico, es un beneficio que obtiene el originador de los datos por el esfuerzo que implicó la generación de los mismos.

- g) La protección de datos clínicos tiene una duración variable que depende del tipo de medicamento, la cual va por lo general de 5 a 12 años. En el caso de las patentes la duración de la protección es normalmente de 20 años. De esta manera, la protección de datos clínicos sólo provee un periodo de exclusividad adicional al de la patente cuando el desarrollo de un medicamento fue particularmente largo, resultando en un remanente de vida de patente muy corto una vez que el producto entra al mercado, o cuando las compañías fabricantes de medicamentos genéricos o biocomparables son capaces de darle la vuelta a la patente del innovador originador de los datos.

Cabe mencionar que en el caso de medicamentos biotecnológicos en particular, las patentes proveen una protección desde la perspectiva de la propiedad intelectual menos clara y predecible que para los medicamentos tradicionales de síntesis química. Los medicamentos biotecnológicos están normalmente protegidos por patentes de producto con un alcance muy limitado, o por patentes de proceso que pueden ser más vulnerables a que se evite caer dentro de su ámbito de protección mediante modificaciones menores al proceso, que aquellas patentes de producto de medicamentos tradicionales. Esto es así ya que, como se comentó previamente en el capítulo primero, los medicamentos biocomparables son aprobados con base en su *similitud* con el medicamento innovador, más no con base en su identidad, que es el criterio usualmente utilizado para medicamentos tradicionales de síntesis química.

Por lo tanto, es posible que los medicamentos biocomparables sean suficientemente diferentes para no infringir una o varias patentes, pero lo suficientemente similares como para ser autorizados con base en un medicamento biotecnológico innovador<sup>130</sup>. En este caso, la protección de los datos clínicos de medicamentos biotecnológicos se vuelve un tema muy relevante para promover la investigación en este tipo de medicamento, cuestión que se discutirá con mayor detalle más adelante.

#### **IV. LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y LOS DERECHOS DE AUTOR**

Los derechos de autor se relacionan con toda creación original en el ámbito artístico o de la literatura, independientemente del tipo de obra<sup>131</sup>, pero no se extiende a ideas, procedimientos, métodos de operación o conceptos matemáticos como tales.

Para los medicamentos, una cuestión clave respecto de los derechos de autor es si la protección mediante esta figura abarca la información de etiqueta y la información para prescribir que acompaña a los mismos. Se puede pensar que los fabricantes de medicamentos genéricos tienen la libertad de usar la información para prescribir, dado que los derechos de autor no se extienden a la información como tal, sino únicamente a la forma en la que ésta fue expresada o plasmada. Sin embargo, dado que en los derechos de autor generalmente se abarca el hacer copias de trabajos originales en escala comercial, las cortes de algunos países,

---

<sup>130</sup> Cfr.: Grabowski, Henry, "Data Exclusivity for Biologics: What is the Appropriate Period of Protection?", *American Enterprise Institute for Public Policy Research, Health Policy Outlook*, 2009, núm. 10, p. 3.

<sup>131</sup> Definición conforme al Convenio de Berna para la Protección de las Obras Literarias y Artísticas y el Acuerdo sobre los Aspectos de los derechos de propiedad intelectual relacionados con el comercio.

como Sudáfrica o Australia<sup>132</sup>, han determinado que los fabricantes de medicamentos genéricos no pueden reproducir en sus propios productos copias directas de las expresiones originalmente contenidas en la información para prescribir del producto del fabricante innovador.

## V. ANTECEDENTES DE LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS

Desde del año 1962, para poder obtener una autorización sanitaria para un nuevo producto farmacéutico en los Estados Unidos es necesario demostrar la seguridad y eficacia de dicho producto para el cual se está solicitando la autorización<sup>133</sup>.

En este sentido, antes de 1984 era requerido que una compañía solicitara ante la *FDA* la autorización sanitaria de un medicamento genérico presentando sus propias pruebas y estudios clínicos con el objetivo de demostrar la seguridad y eficacia del mismo, al igual que la empresa innovadora<sup>134</sup>. Es decir, no había un procedimiento sumario para que una empresa genérica pudiera demostrar seguridad y eficacia con base en la información previamente proporcionada por la empresa innovadora.

Lo anterior tenía como resultado que para poder introducir en el mercado un medicamento genérico era requerido llevar a cabo pruebas clínicas costosas y de larga duración. Además, si el medicamento innovador estaba bajo la protección de patente, las compañías de genéricos tenían que esperar hasta que la vigencia de la patente terminara para poder empezar sus pruebas y estudios clínicos y así no

---

<sup>132</sup> *Cfr.*: No. Caso 594/2000 del 25 de marzo de 2002, por la alta Corte de Pretoria, donde la corte considero que el inserto del empaque de un medicamento califica como obra de arte literario de acuerdo con la Ley de Derecho de Autor Sudafricana. No. Caso FCA 1307 del 18 de noviembre de 2011, por la Corte Federal de Australia.

<sup>133</sup> *Cfr.*: Rosenstock, Jerome, *op. cit.*, p. 3.

<sup>134</sup> *Cfr.*: Bittenbender, Teresa O., y Ryan, John W., "Recent Developments in Pharmaceutical Patent Litigation", *Intellectual Property & Technology Law Journal*, 2004, vol. 16, núm. 9, p. 5.

infringir la patente. De esta manera, en ese entonces los fabricantes del producto innovador que tenían una patente relacionada con su producto gozaban de una exclusividad de mercado mayor a la vigencia de la patente, debido al tiempo que tardaba en entrar la competencia de genéricos en el mercado por retrasos debidos a cuestiones regulatorias y ya no por la protección de la patente.

El Acta de Competencia de Precios de Medicamentos y Restauración de la Vigencia de Patente (*Drug Price Competition and Patent Term Restoration*), referida comúnmente como el Acta Hatch-Waxman, proveyó exclusividad de mercado en 1984 con el objetivo de simplificar los procedimientos de autorización sanitaria de medicamentos genéricos de la *FDA*<sup>135</sup>. Esta acta fue diseñada para balancear los intereses de la industria farmacéutica basada en la investigación y los fabricantes de medicamentos genéricos, siendo el antecedente más importante de la protección de datos clínicos.

De acuerdo con el Acta Hatch-Waxman, no hay necesidad de que un segundo solicitante repita pruebas y estudios clínicos que ya han sido sometidas a la *FDA* por el solicitante innovador para la aprobación de la autorización sanitaria de medicamentos posteriores a 1962. Así, el nuevo sistema que esta acta introdujo, llamado *ANDA* (*Abbreviated New Drug Application*), evita la repetición de pruebas y estudios clínicos en animales y humanos. Al mismo tiempo, el acta provee exclusividad de datos por 5 años para nuevas entidades químicas y extensiones de patente por un periodo de tiempo limitado a los fabricantes de medicamentos originales, con el objetivo de compensar el tiempo y dinero invertido durante el desarrollo y terminación del proceso regulatorio (*NDA* o *New Drug Application*).

Sin embargo, el solicitante de una autorización sanitaria *ANDA* debe probar que su medicamento es bioequivalente al medicamento original y que incluye los mismos

---

<sup>135</sup> Cfr.: Danzis, Scott D., "The Hatch-Waxman Act: History, Structure, and Legacy", *Antitrust Law Journal*, 2003, p. 585.

principios activos, pero estas pruebas de bioequivalencia las puede iniciar cierto periodo de tiempo antes de que venza la patente (cláusula Bolar)<sup>136</sup>. Lo anterior evita la extensión de la exclusividad de manera posterior a la patente que se daba *de facto*.

El Acta Hatch-Waxman dio además protección a los fabricantes de medicamentos innovadores al requerir que los solicitantes *ANDA* presenten una certificación a la *FDA* antes de obtener la autorización sanitaria hasta que la o las patentes relacionadas con el producto de acuerdo con el Libro Naranja (*Orange Book*) de la *FDA* han expirado<sup>137</sup>.

De esta manera, el Acta Hatch-Waxman provocó la entrada de fabricantes genéricos de forma más rápida y barata al permitirles utilizar los datos de pruebas clínicas de los fabricantes de medicamentos innovadores o hacer referencia a dichos datos, pero sin dejar de promover que los fabricantes de medicamentos innovadores desarrollen nuevos medicamentos<sup>138</sup>.

En resumen, el Acta Hatch-Waxman encontró el punto medio, dando a los fabricantes de medicamentos innovadores extensiones en la vigencia de las patentes por retrasos regulatorios y exclusividad de datos clínicos por cinco años y dando a los fabricantes de genéricos un procedimiento para la obtención de autorización sanitaria abreviado en el que no se requiere la presentación de sus

---

<sup>136</sup> *Cfr.*: Behrendt, Kristin E., "Hatch-Waxman Act: Balancing Competing Interests or Survival of the Fittest", *The Food & Drug LJ*, 2002, vol. 57, p. 247.

<sup>137</sup> *Cfr.*: Wharton, Jacob S., "Orange Book Listing of Patents under the Hatch-Waxman Act", *Louis ULJ*, 2003, vol. 47, p. 1027.

<sup>138</sup> *Cfr.*: Hemphill, C. Scott, y Lemley, Mark A., "Earning Exclusivity: Generic Drug Incentives and the Hatch-Waxman Act", *Antitrust Law Journal*, 2011, pp. 947-989.

propios resultados de pruebas clínicas y un periodo de exclusividad de mercado para el primer fabricante genérico que obtenga la autorización sanitaria<sup>139</sup>.

En muchos países, como es el caso de México, el Acta Hatch-Waxman ha servido como ley modelo para el diseño de las leyes en materia de salud, especialmente en lo que se refiere al acceso a medicamentos a un menor costo, es decir, la entrada de genéricos al mercado. Sin embargo, las provisiones dirigidas a compensar al innovador para promover el desarrollo de nuevos medicamentos se han quedado en el tintero teniendo como resultado un sistema desequilibrado, y que en particular, en materia de biotecnología resulta inaplicable ya que los biocomparables no son científicamente idénticos al original, por ello que demuestren su seguridad y eficacia es indispensable.

## **VI. LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS COMO UN INCENTIVO PARA LA INNOVACIÓN**

Los beneficios de la protección de datos se relacionan en gran medida con los incentivos ofrecidos a las empresas en el largo y costoso proceso de *I&D* de la industria farmacéutica<sup>140</sup>.

Como ya se ha dicho, los nuevos medicamentos deben someterse a varias fases de pruebas clínicas a fin de demostrar su seguridad y eficacia con el propósito de obtener autorización sanitaria. Estos requisitos regulatorios son una parte integral del proceso de desarrollo de nuevos productos médicos, colocando a la innovación dentro de esta industria como un caso separado de otras áreas

---

<sup>139</sup> *Cfr.*: Lietzan, Erika King, "Brief History of 180-Day Exclusivity under the Hatch-Wasman Amendments to the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act", *A. Food & Drug LJ*, 2004, vol. 59, p. 287.

<sup>140</sup> *Cfr.*: Clift, Charles, *et al.*, *op. cit.*, p. 434.

tecnológicas<sup>141</sup>. Actualmente, la generación de datos de calidad, seguridad y eficacia a través de pruebas clínicas es, en su gran mayoría, financiada por empresas privadas que buscan introducir al mercado nueva tecnología médica.

Aún cuando estas pruebas clínicas tienen objetivos legítimos en la protección a la salud, los costos involucrados en las mismas crean barreras significativas a la entrada de nuevos medicamentos. Como el trámite de las patentes que protegen al principio activo de un medicamento usualmente inicia a principios del proceso de *I&D*, el período de tiempo involucrado en la realización de pruebas clínicas, junto con el proceso de aprobación regulatorio, reduce en la práctica el periodo de exclusividad de mercado de un producto patentado, disminuyendo a su vez el alcance para recuperar los costos de *I&D* de ese producto, así como los costos de *I&D* de otros medicamentos fallidos que no llegaron nunca a una etapa comercial.

De acuerdo con lo anterior, algunos especialistas, como el profesor Grabowski de la Universidad de Duke, argumentan que la protección de datos clínicos, especialmente en la forma de exclusividad de datos, provee un importante incentivo para que la industria farmacéutica basada en la investigación invierta en el desarrollo de nuevos productos y en las pruebas clínicas relacionadas.

Además, las empresas innovadoras valoran la relativa certeza que les brinda la protección de datos clínicos, en comparación con la cada vez mayor incertidumbre que se enfrentan las empresas en relación con la validez o el alcance de una patente que, a su vez, incrementa la incertidumbre con respecto a la habilidad temporal de excluir competidores del mercado.

---

<sup>141</sup> *Cfr.*: Chagoya, Héctor, “Las invenciones patentables en el ámbito de la innovación farmacéutica”, en Carrasco, Hugo (coordinador), *La propiedad intelectual y la investigación farmacéutica*, México, Porrúa, 2012, pp. 3-18.

Uno de estos ejemplos sería el desarrollo de la versión pediátrica de un medicamento existente, el cual en algunos países no podría ser protegido mediante la figura de patente debido a la interpretación de falta de novedad pues ya es conocido el uso de el principio activo para tratar la enfermedad de interés en adultos.

En esta situación, la protección los datos clínicos es un importante incentivo para invertir en el desarrollo de esta formulación, o de cualquier otro tipo de nuevo medicamento que no sea patentable, que de no desarrollarse podría resultar más caro, en términos de salud pública, que el retraso en la entrada de medicamentos genéricos por la protección de datos clínicos<sup>142</sup>.

---

<sup>142</sup> El elevado precio de un medicamento innovador puede resultar menos importante que el hecho de no contar con una solución médica para un padecimiento. Es decir, por más caro que sea un medicamento, si dicho medicamento proveyera una cura absoluta contra el cáncer, por ejemplo, su precio estaría justificado al tener el potencial de salvar millones de vidas a largo plazo.



## **CAPÍTULO TERCERO. ANÁLISIS DE LA REGULACIÓN DE LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS DE MEDICAMENTOS EN GENERAL**

Antes de analizar la protección de datos clínicos de medicamentos biotecnológicos, es importante revisar la protección de datos clínicos en su aspecto general.

### **I. LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS EN EL DERECHO INTERNACIONAL**

La revolución industrial del siglo XVIII provocó un rápido crecimiento del mercado europeo. Esta expansión del mercado, aumentó el número de casos de infracción de patentes en transacciones internacionales, cuestión que motivó a inventores, titulares de patentes y oficiales de gobierno a reunirse en París en 1880, para el diseño de normas internacionales. Tomó tres años el redactar provisiones para la protección de la propiedad industrial para resolver las disputas de transacciones comerciales internacionales. Finalmente, el Convenio de París para la Protección de la Propiedad Industrial fue firmado en 1883 y completado por el Arreglo de Madrid de 1891, los cuales formaron un modelo básico para la protección de la propiedad industrial. Con el desarrollo de la tecnología en sus diferentes campos, el Convenio de París ha sido revisado varias veces para comprender nuevos desarrollos, pero aún tiene algunas deficiencias en la protección de tecnologías de vanguardia<sup>143</sup>.

El número de partes contratantes ha llegado a 176 países en 2016<sup>144</sup>. El Convenio requiere a las partes establecer una Unión para la protección de la propiedad

---

<sup>143</sup> Revisado en Bruselas el 14 de diciembre de 1900, en Washington el 2 de junio de 1911, en La Haya el 6 de noviembre de 1925, en Londres el 2 de junio de 1934, en Lisboa el 31 de octubre de 1958, en Estocolmo el 14 de julio de 1967 y enmendado el 28 de septiembre de 1979 ([http://www.wipo.int/treaties/es/text.jsp?file\\_id=288515](http://www.wipo.int/treaties/es/text.jsp?file_id=288515), consultado el 4 de enero de 2016)

<sup>144</sup> Cfr.: [http://www.wipo.int/treaties/es/ShowResults.jsp?lang=es&treaty\\_id=2](http://www.wipo.int/treaties/es/ShowResults.jsp?lang=es&treaty_id=2), consultado el 3 de agosto de 2016)

industrial. La protección incluye patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas, avisos comerciales, nombres comerciales, indicaciones de origen, y la represión de la competencia desleal. Antes del Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC), el Convenio de París era el tratado internacional más importante en lidiar con la protección de invenciones.

Originalmente el Convenio de París de 1883 no contenía provisiones relacionadas con la protección de la propiedad industrial contra la competencia desleal. Para reprimir la competencia desleal, el acta adicional de Bruselas de 1900 insertó el artículo 10bis al Convenio de París como una nueva forma de obligación de trato nacional. Después, el acta de Washington de 1911 añadió una norma de protección contra competencia desleal y confirmó que las partes del Convenio de París están obligadas a proveer protección efectiva contra la competencia desleal. Posteriormente, en las revisiones de la Haya 1924, de Londres 1934 y Lisboa 1958, las obligaciones sustantivas originales del artículo 10bis se extendieron y se añadió una definición y ejemplo de lo que se entiende por competencia desleal.

De acuerdo con el segundo párrafo del artículo 10bis, *“constituye acto de competencia desleal todo acto de competencia contrario a los usos honestos en materia industrial o comercial”*. El concepto de “uso deshonesto” se ilustra mediante tres ejemplos en el tercer párrafo del artículo 10bis, el cual establece:

- “3) En particular deberán prohibirse:*
- i) cualquier acto capaz de crear una confusión, por cualquier medio que sea, respecto del establecimiento, los productos o la actividad industrial o comercial de un competidor;*
  - ii) las aseveraciones falsas, en el ejercicio del comercio, capaces de desacreditar el establecimiento, los productos o la actividad industrial o comercial de un competidor;*
  - iii) las indicaciones o aseveraciones cuyo empleo, en el ejercicio del comercio, pudieren inducir al público a error sobre la naturaleza, el*

*modo de fabricación, las características, la aptitud en el empleo o la cantidad de los productos.*<sup>145</sup>

Estos tres ejemplos tratan con casos típicos de prácticas o usos deshonestos: primero, actos que crean confusión en el consumidor; segundo, la falsa aseveración que puede desacreditar a un competidor; y tercero, indicaciones o aseveraciones falsas acerca de un uso comercial. Sin embargo, debido a la falta de una provisión expresa de la protección de secretos industriales en el Convenio de París, los Estados proveen una protección a este respecto de manera discrecional<sup>146</sup>.

Así, antes de la adopción del Acuerdo sobre los *ADPIC*, los países de derecho civil y derecho común (*common law*) aplicaban diferentes reglas para la protección de secretos industriales<sup>147</sup>. De manera general, los países de derecho civil protegen los intereses en información confidencial bajo el título de competencia desleal y el estándar del Convenio de París de *usos honestos en materia industrial o comercial*. Los países de derecho común por otro lado protegen la información confidencial a través de teorías del contrato, de agravio o de la propiedad. En los países en los que la información confidencial se trata como una propiedad, el dueño de un secreto industrial puede protegerlo de terceros que obtienen la información del dueño de un espía o de un ladrón.

Esta relación entre el Convenio de París y el concepto de la protección de secretos industriales indirectamente llevó al desarrollo del concepto de la protección de datos clínicos o de prueba en el Acuerdo sobre los *ADPIC*. Este

---

<sup>145</sup> *Convenio de París*, tercer párrafo, artículo 10 bis.

<sup>146</sup> Cfr.: Fellmeth, Aaron Xavier, "Secrecy, monopoly, and access to pharmaceuticals in international trade law: protection of marketing approval data under the TRIPs Agreement", *Harvard International Law Journal*, 2004, vol. 45, p. 453.

<sup>147</sup> Cfr.: Beier, F. K., y Schriker, G. (editores), *From GATT to TRIPs: the agreement on trade-related aspects of intellectual property rights*, Wiley-VCH, 1996, vol. 18

concepto se encuentra en la sección 7 de la “Protección de la información no divulgada” de dicho Acuerdo. El párrafo 1º del artículo 39 del Acuerdo sobre los *ADPIC* muestra el vínculo que tiene con el Convenio de París, al decir lo siguiente:

*“1. Al garantizar una protección eficaz contra la competencia desleal, de conformidad con lo establecido en el artículo 10bis del Convenio de París (1967), los Miembros protegerán la información no divulgada de conformidad con el párrafo 2, y los datos que se hayan sometido a los gobiernos o a organismos oficiales, de conformidad con el párrafo 3.”<sup>148</sup>*

De acuerdo con lo anterior, el objetivo de la protección de los datos clínicos sometidos ante los gobiernos o agencias gubernamentales de conformidad con el párrafo 3 del Acuerdo sobre los *ADPIC* es cumplir con la obligación del artículo 10bis del Convenio de París, el cual es la represión de la competencia desleal.

## **1. Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio**

El Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (*ADPIC*) fue firmado por México el 15 de abril de 1994, como resultado de la negociación final de la Ronda de Uruguay del *GATT*<sup>149</sup> en Marruecos<sup>150</sup>. Para algunos, es el desarrollo en leyes de propiedad intelectual internacional del siglo XX. Este acuerdo establece los estándares mínimos para la protección de la propiedad intelectual contenida en los Convenios de Berna (derechos de autor) y París (propiedad industrial).

El Acuerdo sobre los *ADPIC*s requiere que los miembros de la *OMC* eviten la divulgación no autorizada y el uso comercial desleal de la información o datos

---

<sup>148</sup> Acuerdo sobre los *ADPIC*, Parte II, sección 7, artículo 39, párrafo 1.

<sup>149</sup> *General Agreement on Tariffs and Trade*.

<sup>150</sup> *Cfr.*: Pérez Miranda, Rafael Julio, *Tratado de derecho de la propiedad industrial: patentes, marcas, denominación de origen, objetores de vegetales, informática, un enfoque de derecho económico*, 5a edición, Mexico, Porrúa, 2011, pp. 47-50.

confidenciales sometidos ante las autoridades reguladoras bajo ciertas condiciones.

El artículo 39.3 del Acuerdo sobre los *ADPICS* se reproduce a continuación:

*“Los Miembros, cuando exijan, como condición para aprobar la comercialización de productos farmacéuticos o de productos químicos agrícolas que utilizan nuevas entidades químicas, la presentación de datos de pruebas u otros no divulgados cuya elaboración suponga un esfuerzo considerable, protegerán esos datos contra todo uso comercial desleal. Además, los Miembros protegerán esos datos contra toda divulgación, excepto cuando sea necesario para proteger al público, o salvo que se adopten medidas para garantizar la protección de los datos contra todo uso comercial desleal.”<sup>151</sup>*

Así, los datos clínicos deben estar protegidos contra:

- a) Divulgación: es una obligación directa el no divulgar los datos o información sometida con propósitos de obtener una autorización regulatoria. Las agencias reguladoras pueden, sin embargo, divulgar información cuando sea necesario para proteger al público o cuando se están tomando medidas para asegurar que no existe un uso de competencia desleal de la información.
- b) Uso comercial desleal: el Acuerdo sobre los *ADPICS* no provee una definición del término *uso comercial desleal*, ni refiere la manera en que dicha protección puede ser alcanzada. Por lo tanto, opiniones y prácticas nacionales difieren en lo que exactamente se requiere. Algunos argumentan que la manera más efectiva de asegurar dicha protección es otorgar un periodo de exclusividad razonable sobre la información o datos a las compañías generadoras de los mismos. Así, bajo un régimen de exclusividad de datos, las respectivas autoridades reguladoras serían prevenidas por cierto número de años de basarse en información sometida en la solicitud para la autorización de un medicamento original o innovador, con el objetivo de autorizar una versión

---

<sup>151</sup> Acuerdo sobre los *ADPIC*, Parte II, sección 7, artículo 39, párrafo 3.

genérica de dicho producto, posiblemente sobre la base de pruebas de bioequivalencia demostrando que es similar o esencialmente similar al medicamento innovador. Otros rechazan la interpretación de que el Acuerdo sobre los *ADPIC* requieren de dicha exclusividad, argumentando que otras formas de protección contra el uso desleal son permisibles.

No existe jurisprudencia de la *OMC* o una guía oficial de parte de dicho organismo en alguna de estas cuestiones, y las mismas no han sido esclarecidas al seno del Consejo del Acuerdo sobre los *ADPIC* ni en rondas de negociación posteriores. Sin embargo, se puede establecer lo siguiente: (i) las flexibilidades y la interpretación en favor de la salud pública de la Declaración Doha cubren en su totalidad al Acuerdo sobre los *ADPIC* y por lo tanto aplican a la protección de los datos de prueba bajo el artículo 39.3; (ii) no hay un requisito explícito en el Acuerdo sobre los *ADPIC* de proveer exclusividad de datos, pero sí es requerida alguna forma de protección contra el uso comercial desleal; y (iii) el hecho de que dos formas de protección sean proveídas por el artículo 39.3 en el Acuerdo sobre los *ADPIC* resalta que la protección contra el uso comercial desleal debe involucrar más que la mera no divulgación de la información o datos confidenciales sometidos ante las autoridades reguladoras.

Dicho lo anterior, de conformidad con el Acuerdo sobre los *ADPIC* existen ciertos requisitos para que la protección contra el uso comercial desleal de los datos clínicos aplique<sup>152</sup>:

- ♦ **Los datos deben ser confidenciales.** El artículo 39.3 requiere la protección de datos o información únicamente en el caso de que ésta no haya sido divulgada, es decir que no haya sido dada a conocer al público por cualquier medio de difusión. Si la información ha sido divulgada, por ejemplo, en una

---

<sup>152</sup> *Cfr.*: Bartels, Hans Georg, *et al.*, *op. cit.*, p. 65.

revista científica, un documento de patente o en cualquier otro tipo de publicación, no es necesario que los países otorguen o provean alguna protección subsecuente.

- ✦ **El sometimiento de datos de clínicos es requerido.** Si un país no requiere el sometimiento de datos clínicos u otra información para llevar a cabo su propia revisión regulatoria de un producto farmacéutico, no tiene la obligación bajo el Acuerdo sobre los *ADPIC* de proveer alguna protección contra el uso comercial desleal de los datos. La obligación de proveer protección contra el uso comercial desleal de los datos clínicos nace sólo con la existencia del requisito regulatorio de someter dichos datos clínicos como una condición para obtener una autorización sanitaria para poder comercializar un producto farmacéutico.
- ✦ **Los productos de los que se busca la autorización sanitaria utilizan nuevas entidades químicas.** La protección de los datos clínicos en el Acuerdo sobre los *ADPIC* sólo concierne a las solicitudes de autorización sanitaria de productos que utilizan “nuevas entidades químicas”. Este término no es definido con mayor detalle en el Acuerdo sobre los *ADPIC* y la *OMC* no ha emitido ninguna determinación de su alcance, por lo que su interpretación ha sido variada.
- ✦ **La generación de los datos involucra un esfuerzo considerable.** El Acuerdo sobre los *ADPIC* no especifica la naturaleza de dichos esfuerzos, es decir, si éstos deben ser técnicos o económicos. Además, tampoco establece que se requiera que el solicitante de la autorización sanitaria deba probar que dichos esfuerzos han sido realizados.

Los países miembros de los países menos adelantados (PMA), países que han sido designados de esa manera por las Naciones Unidas y reconocidos así por la *OMC*<sup>153</sup>, en cualquier caso, no estaban obligados a proteger la información clínica

---

<sup>153</sup> Cfr.: [https://www.wto.org/spanish/thewto\\_s/whatis\\_s/tif\\_s/org7\\_s.htm](https://www.wto.org/spanish/thewto_s/whatis_s/tif_s/org7_s.htm), consultado el 30 de diciembre de 2015.

con respecto a medicamentos debido a un periodo de transición extendido, que estuvo vigente hasta el 1 de enero de 2016.

## 2. Tratado de Libre Comercio de América del Norte

Versiones anteriores de la redacción del Acuerdo sobre los *ADPIC*, que estuvo en negociación por casi una década antes de entrar en vigor en 1995, contenían, además de lenguaje cercano a la forma final del artículo 39.3, texto que reflejaba el régimen de exclusividad estadounidense de cinco años, el cual fue instituido en Estados Unidos en el Acta Hatch-Waxman. El Tratado de Libre Comercio de América del Norte (TLCAN), que fue acordado en 1992, contiene un equivalente al artículo 39.3 seguido de un párrafo previniendo a la autoridad reguladora de basarse en los datos del originador de los mismos por un tiempo razonable, que normalmente significa no menos de cinco años<sup>154</sup>.

Este equivalente al artículo 39.3 del Acuerdo sobre los *ADPIC* se encuentra en los párrafos 5, 6 y 7, artículo 1711 del Capítulo XVII de la “Propiedad Intelectual”, sexta parte, del *TLCAN*. Ambas provisiones proveen el mismo tipo de protección para datos clínicos o de prueba y requieren las mismas condiciones en general.

A continuación se reproducen los párrafos 5, 6 y 7 del artículo 1711 del *TLCAN*:

*“Artículo 1711. Secretos industriales y de negocios*

*...*

*5. Si, como condición para aprobar la comercialización de productos farmoquímicos o de productos agroquímicos que utilicen nuevos componentes químicos, una de las Partes exige la presentación de datos sobre experimentos o de datos de otro tipo que no se hayan publicado y que sean necesarios para determinar la seguridad y eficacia del uso de dichos productos, esa Parte protegerá los datos que presenten las personas cuando la generación de tales datos implique un esfuerzo considerable, excepto cuando la publicación sea necesaria para proteger al público o salvo que se adopten medidas para garantizar la protección de los datos contra todo uso comercial desleal.*

---

<sup>154</sup> *Cfr.*: Clift, Charles, *et al.*, *op. cit.*, p. 434.



6. Cada una de las Partes dispondrá que, respecto a los datos señalados en el párrafo 5 que sean presentados a la Parte después de la fecha de entrada en vigor de este Tratado, ninguna persona distinta a la que los haya presentado pueda, sin autorización de esta última, contar con tales datos en apoyo a una solicitud para aprobación de un producto durante un periodo razonable después de su presentación. Para este fin, por periodo razonable se entenderá normalmente un lapso no menor de cinco años a partir de la fecha en que la Parte haya concedido a la persona que produjo los datos la aprobación para poner en el mercado su producto, tomando en cuenta la naturaleza de los datos y los esfuerzos y gastos de la persona para generarlos. Con apego a esta disposición nada impedirá que una Parte lleve a cabo procedimientos sumarios de aprobación para tales productos sobre la base de estudios de bioequivalencia o biodisponibilidad.

7. Cuando una de las Partes se apoye en una aprobación de comercialización otorgada por otra de las Partes, el periodo razonable de uso exclusivo de la información proporcionada para obtener la aprobación se iniciará a partir de la fecha de la primera aprobación de comercialización.”<sup>155</sup>

No obstante lo anterior, el subpárrafo 6 del artículo 1711 sí difiere significativamente del artículo 39.3 del Acuerdo sobre los *ADPIC* en cuanto a la duración de la protección. Mientras no hay un periodo de tiempo de exclusividad en el Acuerdo sobre los *ADPIC*S, el subpárrafo 6 del artículo 1711 del *TLCAN* provee de manera explícita al menos 5 años de exclusividad de datos.

Es sabido que los países desarrollados como Estados Unidos, Europa y sus compañías basadas en investigación demandaron en las negociaciones del Acuerdo sobre los *ADPIC* el poner una cláusula indicando un tiempo mínimo de protección en el artículo 39.3 similar al del *TLCAN* pero no tuvieron éxito.

Estados Unidos en particular ha buscado, en negociaciones posteriores al Acuerdo sobre los *ADPIC*, insertar el lenguaje del *TLCAN* respecto de la protección de datos, o incluso provisiones más estrictas orientadas al régimen de exclusividad

---

<sup>155</sup> *TLCAN*, Sexta parte, Capítulo XVII, Artículo 1711, párrafos 5, 6 y 7.

de datos, en la negociación de tratados de libre comercio bilaterales con países en desarrollo<sup>156</sup>.

Es importante señalar que el Artículo 1711, párrafo 5 del *TLCAN* establece que cuando uno de los Estados miembro requiere, como una condición para aprobar la comercialización de productos farmacéuticos (medicamentos) o agroquímicos que incorporen nuevos componentes químicos, la presentación de información sobre experimentos no divulgados u otra información necesaria para determinar si el uso de tales productos es seguro y efectivo, el Estado miembro “protegerá los datos que presenten las personas contra la divulgación cuando la generación de tales datos implique un esfuerzo considerable”. En este sentido, bajo este párrafo 5, las obligaciones principales son de protección de datos contra divulgación. Sin embargo, ese mismo párrafo establece una excepción a la protección contra divulgación, es decir, una excepción para publicar los datos según lo siguiente: “excepto cuando la publicación sea necesaria para proteger al público, o salvo que se adopten medidas para garantizar la protección de los datos contra todo uso comercial desleal”.

Únicamente si el Estado miembro que pide los datos pretende publicarlos o divulgarlos, debe tomar las medidas necesarias para garantizar la protección contra todo uso comercial desleal, de lo contrario, sólo tiene la obligación de proteger los datos contra divulgación, es decir, mantener la información como confidencial.

Sin embargo, de acuerdo con los párrafos 6 y 7 del artículo 1711 del *TLCAN*, es claro que las medidas para prevenir el uso comercial desleal que un Estado miembro debe tomar, incluyen que dicho Estado no conceda un registro sanitario a un tercero que se apoye en los datos presentados por un primer solicitante,

---

<sup>156</sup> *Cfr.*: Clift, Charles, *et al.*, *op. cit.*, p. 435.

durante un periodo de por lo menos 5 años a partir de la fecha de concesión del primer registro sanitario en cualquier país que sea parte del *TLCAN*.

## **II. LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS EN ESTADOS UNIDOS**

En 1984, con la entrada en vigor del Acta Hatch-Waxman, en Estados Unidos se proveyó exclusividad a los datos clínicos con el objetivo de equilibrar los intereses de compañías innovadoras y compañías de genéricos, que bajo esta misma ley tuvieron acceso a un procedimiento de autorización sanitaria simplificado (ANDA).

Como se mencionó al principio del capítulo segundo de esta investigación recepcional, de acuerdo con el Acta Hatch-Waxman si una compañía innovadora ya sometió información de pruebas y ensayos clínicos para obtener la autorización sanitaria de un medicamento, la compañía que después de ésta busca obtener la autorización sanitaria del mismo medicamento puede optar por un esquema simplificado en el que no es necesario que someta sus propios datos clínicos, sino que únicamente tiene que demostrar la bioequivalencia entre su medicamento y el medicamento del innovador. Sin embargo, la compañía genérica no puede utilizar el procedimiento simplificado durante un periodo de tiempo limitado con el objetivo de compensar el tiempo y dinero que el innovador invirtió durante el desarrollo de las pruebas clínicas y así equilibrar las condiciones de entrada al mercado.

### **1. Nuevas entidades químicas**

Hoy en día, la ley en Estados Unidos provee un periodo de 5 años de exclusividad de datos así como exclusividad de mercado para medicamentos de síntesis química que contienen nuevas entidades químicas que no han sido aprobadas anteriormente por la *FDA* en cualquier otra solicitud. Este periodo de exclusividad de 5 años se otorga a medicamentos aprobados por la *FDA* después del 24 de septiembre de 1984. Un periodo de exclusividad de 10 años se otorga a aquellos aprobados por la *FDA* entre enero de 1982 y septiembre de 1984.

Durante este periodo de tiempo, la *FDA* no puede aprobar una solicitud *ANDA* o un documento comparable a una solicitud *NDA* presentado conforme al artículo 505 (b) (2)<sup>157</sup> con el objetivo de otorgar una autorización sanitaria de un medicamento genérico por el mismo producto farmacéutico<sup>158</sup>. En otras palabras, antes de que el periodo de exclusividad expire, la *FDA* no tiene facultades para aceptar dicha segunda solicitud. Pero si la patente relacionada con el producto farmacéutico está publicada en el Orange Book<sup>159</sup> de la *FDA*, la *FDA* aceptará dicha solicitud *ANDA* o documento comparable a una solicitud *NDA* un año antes (al final del cuarto año).

Esta exclusividad de datos y de mercado es otorgada sólo para la primera aprobación de una nueva entidad química en un producto farmacéutico en Estados Unidos. Por lo tanto, cualquier otro producto farmacéutico que incluya dicha nueva entidad química no será sujeto de una segunda exclusividad de cinco años<sup>160</sup>.

## **2. Nuevos usos o nuevas formulaciones**

En el caso de nuevos usos o nuevas formulaciones de un producto farmacéutico, es posible obtener exclusividad de datos así como exclusividad de mercado por un periodo de 3 años. Al respecto, las nuevas indicaciones, o nuevos métodos de administración o nuevas formulaciones u otros cambios de etiqueta para fármacos

---

<sup>157</sup> Esto quiere decir una forma de solicitar autorización con la *FDA* para un producto farmacéutico que se refiere a información publicada para seguridad y eficacia. Comúnmente utilizando en lugar de una solicitud *ANDA* para copiar un producto farmacéutico aprobado con algunos cambios menores en su formulación o nueva entidad química.

<sup>158</sup> Por el contrario, la *FDA* puede aprobar una solicitud *NDA* para el mismo producto farmacéutico antes de que el periodo de exclusividad expire.

<sup>159</sup> Publicación de la *FDA* que relaciona productos farmacéuticos y las patentes que lo protegen.

<sup>160</sup> *Cfr.*: Voet, Martin A., *The Generic Challenge*, Florida, Brown Walker Press, 2005, p. 59.

o medicamentos ya conocidos son susceptibles de esta exclusividad. Sin embargo, nuevas pruebas clínicas, excepto estudios de biodisponibilidad, son requeridas para obtener la autorización sanitaria.

### **3. Medicamentos pediátricos**

Bajo la ley estadounidense, los medicamentos pediátricos además gozan de un periodo de exclusividad adicional de 6 meses a todas las otras exclusividades de mercado y de datos que les puedan aplicar en lo particular. La exclusividad pediátrica se otorga únicamente por la *FDA* si se llevan a cabo los estudios clínicos en menores requeridos por la misma *FDA*<sup>161</sup>.

### **4. Primer medicamento genérico**

Además, la *FDA* otorga un periodo de exclusividad de 180 días a la compañía que presenta una solicitud *ANDA* para obtener la autorización sanitaria de un medicamento genérico por primera vez cuando éste está publicado en el *Orange Book* bajo la certificación del párrafo IV, oponiéndose a la validez de por lo menos una de las patentes publicadas en relación con dicho medicamento. Antes de que este periodo de exclusividad de 180 días expire, para el mismo medicamento ninguna otra solicitud *ANDA* será aprobada por la *FDA*<sup>162</sup>.

El término “mismo medicamento” también abarca formas de dosificación, por lo que una tableta de 10 mg no es el mismo medicamento que una tableta de 20 mg, aunque se trate del mismo principio activo para la misma indicación terapéutica.

Este periodo de exclusividad de 180 días para el primer genérico fue diseñado para respaldar la oposición a patentes concedidas que fueron publicadas en el

---

<sup>161</sup> *Ibidem*, pp. 60 y 61.

<sup>162</sup> *Ibidem*, pp. 66.

*Orange Book* a cambio de una compensación de los costos a cargo del oponente en el proceso de invalidación de una patente que fue mal concedida.

La ganancia de la compañía genérica durante el periodo de exclusividad será mayor que su ganancia durante el resto de la vida de mercado del producto farmacéutico; ya que el costo de copiar al innovador es relativamente bajo, el precio del genérico es menor que el del innovador y además no habrá otro competidor genérico en el mercado para el mismo producto farmacéutico. De esta manera, es obvio que la exclusividad de 180 días del producto genérico busca propiciar que las compañías genéricas entren al mercado.

Sólo una cuestión importante de considerar es que una versión de “genérico autorizado” comercializado por la propia división de genéricos del innovador, los llamados “genéricos de marca”, puede competir en el mercado con el genérico oponente.

## **5. Medicamentos huérfanos**

El Acta de Medicamentos Huérfanos, la cual enmendó al Acta Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (*Federal Food, Drug and Cosmetic Act*), a través de la adición de una nueva sección llamada Medicamentos para Enfermedades y Condiciones Raras (*Drugs for Rare Diseases and Conditions*), fue codificada en 1983, con el objetivo de apoyar la investigación, desarrollo y producción de medicamentos para enfermedades raras (o enfermedades huérfanas) las cuales tienen menos de 200,000 pacientes en Estados Unidos<sup>163</sup>.

La duración de la exclusividad de mercado en este caso es de 7 años. Esto, como en los otros casos, quiere decir que durante 7 años no habrá otro competidor en el

---

<sup>163</sup> Cfr.: Rosenstock, Jerome, *The Law of Chemical and Pharmaceutical Invention, Patent and Nonpatent Protection*, Nueva York, Apsen Publishers, 2004, sección 6, p. 14.6-7.

mercado. El Acta de Medicamentos Huérfanos previene a la *FDA* de aprobar solicitudes *NDA* así como solicitudes *ANDA* (o documento comparable a una solicitud *NDA*) para el mismo principio activo durante un periodo de tiempo de 7 años. Sin embargo, la *FDA* tiene la facultad de aceptar solicitudes *NDA* o *ANDA* antes de que el periodo de 7 años expire en contraste de las reglas para la exclusividad de datos de nuevas entidades químicas. Esta ley también concede el 50% de crédito en impuestos para gastos de investigación<sup>164</sup>. Excepto en los casos de que el titular de la exclusividad otorga su permiso o el titular no tiene la capacidad de producir la cantidad de medicamento que se requiere para satisfacer las necesidades del mercado, el periodo de exclusividad de 7 años se otorga únicamente para el primer solicitante<sup>165</sup>.

## 6. Medicamentos biotecnológicos

El Acta de Competencia de Precios de Productos Biológicos e Innovación de 2009 (*Biologics Price Competition and Innovation Act* o Acta BPCI por sus siglas en inglés), que está incluida en el Acta *Patient Protection and Affordable Care Act* promulgada por el presidente de los Estados Unidos Barack Obama el 23 de marzo de 2010<sup>166</sup>, estableció un proceso para obtener la autorización sanitaria de medicamentos biotecnológicos que demuestren ser biosimilares o intercambiables con un medicamento biotecnológico ya aprobados por la *FDA*<sup>167</sup>.

Los objetivos del Acta *BPCI* son conceptualmente similares a los del Acta Hatch-Waxman siendo consistente con la posición de la *FDA* de permitir confiar en lo que

---

<sup>164</sup> Cfr.: Voet, Martin A., *op.cit.*, pp. 43 y 58.

<sup>165</sup> Cfr.: Rosenstock, Jerome, *op. cit.*, p. 14.6-7.

<sup>166</sup> Cfr.: [http://www.nytimes.com/2010/03/24/health/policy/24health.html?\\_r=0](http://www.nytimes.com/2010/03/24/health/policy/24health.html?_r=0), consultado el 4 de julio de 2015.

<sup>167</sup> Cfr.: Carver, Krista Hessler, *et. al.*, "Unofficial Legislative History of the Biologics Price Competition and Innovation Act 2009", *An. Food & Drug LJ*, 2010, vol. 65, p. 671.



se sabe de un medicamento ya aprobado, ahorrando tiempo y recursos, y evitando que se dupliquen las pruebas en animales y humanos<sup>168</sup>.

Como el Acta Hatch-Waxman, el Acta *BPCI* provee un periodo de exclusividad a fabricantes de medicamentos biotecnológicos innovadores durante el cual no se aprobará la solicitud de autorización sanitaria para un medicamento biosimilar, siendo en este caso de 12 años a partir de la fecha de aprobación del medicamento biotecnológico de referencia<sup>169</sup>. Además, se provee un periodo de exclusividad de 4 años a partir de la autorización del medicamento biotecnológico de referencia durante el cual una solicitud de autorización sanitaria para un medicamento biosimilar no será siquiera ser presentada y admitida para su estudio por la *FDA*<sup>170</sup>.

El Acta *BPCI* también contempla un incentivo para el desarrollo de biosimilares, ya que el primer solicitante de un medicamento biosimilar que demuestre intercambiabilidad recibe un año de exclusividad de mercado durante el cual otro biosimilar no puede ser considerado intercambiable<sup>171</sup>.

También se incluye un periodo de exclusividad para ciertos medicamentos biotecnológicos para los que se lleven a cabo estudios pediátricos de conformidad con un requerimiento escrito<sup>172</sup>.

---

<sup>168</sup> *Cfr.*: Guidance for Industry on Biosimilars, <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm259806.htm>, consultado el 4 de julio de 2015.

<sup>169</sup> Véanse secciones 351(k)(7)(A) y 351(k)(7)(C) de la *Public Health Service Act*.

<sup>170</sup> Véase sección 351(k)(7)(B) de la *Public Health Service Act*.

<sup>171</sup> Véase sección 351(k)(6)(A) de la *Public Health Service Act*.

<sup>172</sup> Véase sección 351(m) de la *Public Health Service Act*.

Es importante mencionar que en las últimas guías de la *FDA* se ha aclarado que el periodo de exclusividad de 12 años no se otorgará a fabricantes que sometan a aprobación versiones modificadas de los medicamentos biotecnológicos que ya se comercializan con una nueva indicación, ruta de administración, régimen de dosificación, forma farmacéutica, sistema de liberación, dispositivos para administración o potencia. Para poder gozar del periodo de exclusividad de 12 años, estas versiones modificadas tienen que mostrar diferencias estructurales con el medicamento biotecnológico originalmente aprobado que tengan como resultado un cambio en la seguridad, pureza o potencia<sup>173</sup>.

### III. LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS EN EUROPA

Desde su creación, el 25 de marzo de 1957, y hasta mediados de la década de los sesenta, la Comunidad Europea careció de normas de alcance comunitario que regularan el comercio de los medicamentos. Durante ese periodo cada Estado miembro se regía en esta materia por su normativa interna, la cual difería sustancialmente de un país a otro<sup>174</sup>.

Las reglas para la obtención de una autorización sanitaria de productos farmacéuticos o medicamentos fueron armonizadas en 1965 por la *Directiva del Consejo 65/65/EC*<sup>175</sup>. Subsecuentemente, la exclusividad de datos fue codificada primero por la *Directiva 87/21/EEC* enmendando la *Directiva 65/65/EEC* y unificando la normatividad en un sólo texto, la *Directiva 2001/83/EC del*

---

<sup>173</sup> Cfr.: Barry, Fiona, “US FDA tweaks requirements for 12-year biologics exclusivity”, 2014, disponible en <http://www.biopharma-reporter.com/Markets-Regulations/US-FDA-tweaks-requirements-for-12-year-biologics-exclusivity>, consultado el 4 de julio.

<sup>174</sup> Cfr.: Cabiedes Miragaya, Laura, “La regulación de la industria farmacéutica”, *Regulación y competencia en la economía española. IX Jornada de Alicante sobre Economía Española*, Madrid, Civitas, 1995, pp. 218 y 219

<sup>175</sup> Cfr.: *Directiva 65/65/CEE del Consejo*, de 26 de enero de 1965, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas, sobre especialidades farmacéuticas (DO 22, 9.2.1965, p. 369–373)

*Parlamento Europeo y del Consejo* del 6 de noviembre de 2001 en el código de la Comunidad relativo a los medicamentos para uso humano<sup>176</sup>. El objetivo de esta modificación fue proteger de forma más adecuada a los medicamentos originales o innovadores y evitar la repetición de pruebas y ensayos clínicos innecesarios en humanos y animales. Esta modificación ha sido el punto de arranque para que los fabricantes de medicamentos genéricos hagan referencia a la información sometida por los fabricantes de medicamentos innovadores a través de un procedimiento abreviado.

El artículo 10/1(a)(iii) de la *Directiva 2001/83/EC*<sup>177</sup> establece que, bajo ciertas condiciones, una segunda autorización sanitaria basada en la información clínica de una primera autorización puede obtenerse por compañías de genéricos sin que se les requiera proveer los resultados de ensayos toxicológicos y farmacológicos o pruebas clínicas<sup>178</sup>, sólo si ésta puede demostrar que el producto farmacéutico es una versión genérica de un producto farmacéutico de referencia que ha sido autorizado en un país miembro o en la Comunidad anteriormente. Este procedimiento es llamado “procedimiento abreviado”.

Como una condición para acceder al procedimiento abreviado es necesario que el producto farmacéutico sea esencialmente similar al producto que ya cuenta con una autorización sanitaria dentro de la Comunidad Europea<sup>179</sup>. El Tribunal de

---

<sup>176</sup> Cfr.: Zahl, Adrian (editor), *International Pharmaceutical Law and Practice*, Danvers, LexisNexis, 2012, Chapter 7, sección 7.03, p. 54.

<sup>177</sup> Cfr.: *Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo*, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (DO L 311 de 28.11.2001, pp. 67-128)

<sup>178</sup> El primer solicitante debe someter “Resultados de: - pruebas farmacéuticas (físicoquímicas, biológicas o microbiológicas), - pruebas pre-clínicas (toxicológicas y farmacológicas), - pruebas clínicas” (Artículo 8/3 (i) de la *Directiva 2001/83/EC*) a la autoridad competente para obtener la autorización sanitaria en la Unión Europea.

<sup>179</sup> Cfr.: *Sentencia del Tribunal de Justicia de la Unión Europea* (Quinta Cámara) del 3 de diciembre de 1998, Caso C-368/ 96, párrafo 20.

Justicia de la Unión Europea (TJUE) describe el término “producto esencialmente similar” de la siguiente manera: “*un producto farmacéutico es esencialmente similar a un producto farmacéutico original si satisface el criterio de tener la misma composición cuantitativa y cualitativa en términos de principios activos, de tener la misma forma farmacéutica y ser bioequivalente, a menos que sea aparente a la vista del conocimiento científico que difiere significativamente del producto original respecto de la seguridad y eficacia*”<sup>180</sup>. En ausencia de cumplimiento de los tres criterios mencionados, la autoridad competente de un Estado miembro no puede determinar que cierto producto farmacéutico es esencialmente similar al producto farmacéutico original.

El *TJUE* también estableció que el solicitante de un procedimiento abreviado podía obtener una autorización sanitaria para todas las indicaciones terapéuticas<sup>181</sup>, y para todas las dosis, formas y regímenes de dosificación ya autorizadas para el producto farmacéutico original<sup>182</sup>.

Otra condición para acceder al procedimiento abreviado para obtener la autorización sanitaria de un producto farmacéutico esencialmente similar, es que el producto farmacéutico original haya sido comercializado en el Estado miembro donde la solicitud para el procedimiento abreviado se lleve a cabo.

Ahora bien, antes del año 2005, el periodo de exclusividad para el producto farmacéutico original era de 6 ó 10 años a partir de la fecha en que se otorgaba su autorización sanitaria. Durante este periodo de tiempo, una solicitud abreviada

---

<sup>180</sup> Cfr.: *Sentencia del Tribunal de Justicia de la Unión Europea* (Quinta Cámara) del 3 de diciembre de 1998, Caso C-368/ 96, párrafo 36.

<sup>181</sup> Cfr.: *Sentencia del Tribunal de Justicia de la Unión Europea* (Quinta Cámara) del 3 de diciembre de 1998, Caso C-368/ 96, párrafo 53.

<sup>182</sup> Cfr.: *Sentencia del Tribunal de Justicia de la Unión Europea* (Quinta Cámara) del 3 de diciembre de 1998, Caso C-368/ 96, párrafo 56.

subsecuente no podía ser presentada para un producto farmacéutico esencialmente similar al producto original.

El tiempo de protección de 6 ó 10 años era una cuestión discrecional de los Estados miembro, si los productos eran aprobados por el procedimiento de reconocimiento mutuo llevado a cabo ante las agencias nacionales reconocidas mutuamente. En el caso de un procedimiento centralizado llevado a cabo ante la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), el término de la exclusividad era 10 años para todos los Estados miembros<sup>183</sup>.

Sin embargo, el 31 de marzo del año 2004, fueron adoptados el *Reglamento 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo*, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos; y la *Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo* de 31 de marzo de 2004, que modifica la *Directiva 2001/83/CE* por la que se establece un Código Comunitario sobre Medicamentos de Uso Humano.

Bajo este nuevo sistema, los fabricantes de medicamentos originales o innovadores gozan de una exclusividad de datos y de mercado de 8 años más 2 años adicionales de exclusividad de mercado a partir de que obtiene la autorización sanitaria. Esto quiere decir que los fabricantes de genéricos pueden presentar una solicitud abreviada hasta que hayan pasado 8 años de la autorización sanitaria del original, pero estas solicitudes no serán aprobadas hasta que hayan pasado 10 años (en algunos casos 1 año) del periodo de exclusividad de mercado. Este periodo de tiempo de protección es reconocido por el procedimiento de reconocimiento mutuo y por el procedimiento centralizado por parte de la *EMA*.

---

<sup>183</sup> Véanse *Reglamento 2309/93/EEC* y *Directiva 93/41/EEC*.

Un año adicional de exclusividad de mercado puede ser añadido a favor del producto farmacéutico original para una o más nuevas indicaciones terapéuticas que sean aprobadas dentro de los primeros 8 años de la exclusividad de mercado. Además, un año de protección es otorgado para la aprobación de nuevas indicaciones terapéuticas de sustancias bien conocidas, sin importar si el solicitante es el fabricante del producto farmacéutico original o un fabricante de un producto genérico<sup>184</sup>.

El sistema actual descrito en los últimos dos párrafos es igualmente aplicable a medicamentos de síntesis química y medicamentos biotecnológicos.

En la Unión Europea no existe la exclusividad para medicamentos de uso pediátrico. Sin embargo, la *Directiva 2001/20/EC del Parlamento Europeo y del Consejo* de 4 de abril de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, establece algunos principios en su artículo 4º relativos a las pruebas clínicas en menores.

En cuanto a los medicamentos huérfanos, éstos están regulados por los *Reglamentos 141/2000/EC y 847/2000/EC*. De conformidad con estos reglamentos, si una enfermedad rara afecta a no más de 5 en 10.000 personas en la Comunidad cuando la solicitud es presentada, un periodo de exclusividad de mercado de 10 años es otorgado al solicitante. En ciertos casos, este periodo de tiempo es reducido a seis años<sup>185</sup>.

---

<sup>184</sup> Véase artículo 10/5 de la *Directiva 2001/83/EC* enmendado por la *Directiva 2004/27/EC*.

<sup>185</sup> Véase artículo 8/2 de la *Directiva 141/2000/EC*.

#### IV. LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS EN MÉXICO

El marco legal de la protección de datos clínicos en México está definido principalmente por los artículos 82 y 86 bis de la *LPI*, en el artículo 167 del *RIS*, así como en los párrafos 5 a 7 del artículo 1711 del *TLCAN* y el artículo 39.3 del Acuerdo sobre los *ADPIC*. Además, el 18 de junio de 2012 la *COFEPRIS* publicó los “Lineamientos para la protección de la información confidencial de los medicamentos que contengan farmoquímicos como nueva entidad química”.

Antes de la *LPI*, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 27 de junio de 1991, y el *TLCAN*, en vigor desde el 1º de enero de 1994, en México no existía un marco legal para la protección de datos clínicos.

De hecho, con la firma del *TLCAN*, México junto con Estados Unidos y Canadá, fue uno de los primeros países en aceptar provisiones relacionadas con protección de datos en un tratado de libre comercio<sup>186</sup>. El *TLCAN* incluyó obligaciones relacionadas con la protección de datos sometidos ante las agencias reguladoras antes que el Acuerdo sobre los *ADPIC*.

En relación con lo anterior, el artículo 82 de la *LPI*, al referirse a la información que no se considera un secreto industrial establece que “*no se considerará que entra al dominio público o que es divulgada por disposición legal aquella información que sea proporcionada a cualquier autoridad por una persona que la posea como secreto industrial, cuando la proporcione para el efecto de obtener licencias, permisos, autorizaciones, registros, o cualesquiera otros actos de autoridad*”. Es decir, la entrega de información de un innovador a *COFEPRIS* con el objetivo de obtener un registro sanitario no se considera una divulgación de la misma.

---

<sup>186</sup> *Cfr.*: Amaro, Juan Carlos y Chagoya, Héctor, “Recent developments in clinical data exclusivity”, *IP Value 2013 - An international guide for the boardroom*, pp. 70-74.

Más adelante, la referida ley en su artículo 86 Bis establece que *“la información requerida por las leyes especiales para determinar la seguridad y eficacia de productos farmoquímicos y agroquímicos que utilicen nuevos componentes químicos<sup>187</sup>, quedará protegida en los términos de los tratados internacionales de los que México sea parte”*. Este artículo expresamente señala la obligación del gobierno mexicano de apegarse a las provisiones de los tratados internacionales en materia de la protección de la información clínica presentada ante autoridades sanitarias para demostrar seguridad y eficacia de medicamentos.

Sin embargo, debido a la regulación sanitaria, hasta el año 2008 hacer valer la protección de datos clínicos en México era muy complicado.

Al respecto, cabe mencionar que antes del mes de enero del año 2008, México tenía un sistema para la autorización de medicamentos que consideraba tres tipos de medicamentos: innovadores, genéricos intercambiables y similares.

Los medicamentos “innovadores” eran aquellos cuyo registro sanitario se obtenía comprobando seguridad y eficacia mediante información clínica generada por el solicitante del registro bajo protocolos de investigación estrictos.

Los medicamentos “genéricos intercambiables” demostraban seguridad y eficacia mediante pruebas de bioequivalencia y biodisponibilidad (pruebas de intercambiabilidad) para fines de obtener el registro sanitario. Dicho de otra manera, los genéricos intercambiables basaban la demostración de seguridad y eficacia mediante una demostración de que el medicamento es intercambiable con el medicamento innovador o “de referencia”, de manera que se evita la realización

---

<sup>187</sup> Es importante señalar que el término “nuevos componentes químicos”, históricamente se ha interpretado como limitado a los fármacos, es decir, el principio activo. No obstante, en realidad la ley no presenta tal limitación, por lo que el término puede interpretarse válidamente como referente a cualquier componente del medicamento.



de pruebas clínicas y en su lugar se realizaban pruebas de laboratorio mucho más baratas y simples.

Por otro lado, estaba el tercer tipo de medicamentos, conocidos como “similares”, cuyo registro sanitario era otorgado con base en información clínica que no era desarrollada por el solicitante. Esta forma de demostrar seguridad y eficacia era posible debido a que la regulación en materia de salud de aquel entonces establecía como requisito simplemente presentar la información científica que demostrara seguridad y eficacia, pero no tenía como requisito que fuera desarrollada por el mismo laboratorio, ni tampoco exigía un protocolo al respecto. En consecuencia, los medicamentos similares se convirtieron en una categoría de medicamentos cuya seguridad y eficacia no se demostraba por intercambiabilidad ni por pruebas clínicas, sino con base en documentación científica que estaba disponible públicamente, la cual había sido desarrollada por otras empresas. Evidentemente, debido a la falta de un control real en cuanto a la calidad de estos medicamentos, los mismos representaban un grave riesgo para la salud de la población, pero no existía ninguna provisión que le impidiera a la autoridad sanitaria negar este tipo de registro de manera contundente, además de que la voluntad política para hacerlo tampoco existía.

De esta manera, debido a la vaguedad de la ley, a que no todos los medicamentos que se comercializaban en México después de una primera autorización sanitaria requerían presentar pruebas de intercambiabilidad, a la confidencialidad alrededor de la información clínica presentada ante la autoridad sanitaria y a que únicamente la autoridad tenía acceso a la misma, la protección de datos clínicos era extremadamente complicada de hacer cumplir con base en tratados internacionales.

En relación con lo anterior, el 2 de enero del año 2008 se publicaron modificaciones al *RIS*<sup>188</sup>, que entraron en vigor el día 1 de febrero de 2008, las cuales tuvieron como consecuencia cambios sustanciales en la práctica relativa a la tramitación de registros sanitarios, pero también tuvieron efecto en la aplicación de los tratados internacionales firmados por México en lo que se refiere a la protección de los datos clínicos proporcionados para demostrar seguridad y eficacia de medicamentos.

Una de las consecuencias más relevantes es la eliminación de la confusa definición de “medicamento genérico intercambiable”, y la incorporación en su lugar de tres definiciones fundamentales en el artículo 2, fracciones XIV, XIV Bis y XV, respectivamente: “medicamento genérico”, “medicamento de referencia” y “molécula nueva”.

*“Artículo 2. Para efectos del presente reglamento se entenderá por:*

*...*

*XIV. Medicamento Genérico, a la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración, y que mediante las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus especificaciones farmacopéicas, perfiles de disolución ó su biodisponibilidad, u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento de referencia.*

*XIV Bis. Medicamento de Referencia, al medicamento indicado por la secretaría como tal, que cuenta con el registro de dicha dependencia, y que se encuentra disponible comercialmente y es seleccionado conforme a los criterios establecidos en las normas.*

*XV. Molécula Nueva, a la sustancia de origen natural o sintético que es el principio activo de un medicamento, no utilizada previamente en el país, cuya eficacia, seguridad y fines terapéuticos no hayan sido completamente documentados en la literatura científica.*

*Para efectos del Comité de Moléculas Nuevas, se clasificarán como Moléculas Nuevas a aquéllas que se encuentren dentro de las siguientes categorías:*

*a) Aquel fármaco o medicamento que no tenga registro a nivel mundial y que se pretende registrar en México (nueva entidad molecular).*

---

<sup>188</sup> Decreto que reforma, adiciona y deroga diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 2 de enero de 2008.

b) *Aquel fármaco o medicamento que aún existiendo en otros países, con experiencia clínica limitada o información controvertida, no tenga registro en México y pretenda registrarse en nuestro país.*

c) *Aquel medicamento que pretenda hacer una combinación que no exista en el mercado nacional de dos o más fármacos.*

d) *Aquel fármaco o medicamento existente en el mercado que pretenda comercializarse con otra indicación terapéutica.”*

...<sup>189</sup>

Así, el objetivo primordial de las modificaciones fue tener únicamente dos tipos de medicamentos, los medicamentos genéricos y los que tienen o son una *molécula nueva* (medicamentos innovadores), cuya definición incluye variaciones de indicaciones o formulaciones así como combinaciones de fármacos que no han sido utilizadas en México previamente<sup>190</sup>. Para que un medicamento genérico sea reconocido como tal, de acuerdo con su definición debe otorgarse primero un registro sanitario a un medicamento de molécula nueva que se encuentre en el mercado el cual pueda considerarse un medicamento de referencia.

Por su lado, el solicitante de un registro sanitario de una molécula nueva, para demostrar la seguridad y eficacia, debe forzosamente realizar actividades de investigación farmacológica de acuerdo con la definición del artículo 65 del *Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación (RMIS)*<sup>191</sup>. Los artículos 66 a 68 del *RMIS* detallan la secuencia y tipo de estudios que se deben llevar a cabo desde que un nuevo medicamento se administra por primera

---

<sup>189</sup> *RIS*, Artículo 2º, Fracciones XIV, XIV bis y XV.

<sup>190</sup> La definición de *molécula nueva* resulta fundamental, puesto que la *LPI* se refiere a *nuevos componentes químicos*. Por lo tanto, por lógica interpretativa, como nuevo componente químico deberían considerarse todas las categorías consideradas moléculas nuevas según el *RIS*.

<sup>191</sup> “Artículo 65.- *Para los efectos de este Reglamento, se entiende por investigación farmacológica a las actividades científicas tendientes al estudio de medicamentos y productos biológicos para uso en humanos, respecto de los cuales no se tenga experiencia previa en el país, que no hayan sido registrados por la Secretaría y, por lo tanto, no sean distribuidos en forma comercial, así como los medicamentos registrados y aprobados para su venta, cuando se investigue su caso con modalidades, indicaciones, dosis o vías de administración diferentes de las establecidas, incluyendo en empleo en combinaciones.*”

vez al ser humano hasta que se obtienen datos sobre su eficacia y seguridad terapéutica en grandes grupos de población, los cuales implican una inversión económica enorme para el solicitante, inversión que está protegida en los términos de la *LPI* y los tratados internacionales.

Pero lo más importante para el tema de la protección de datos es que estas cuestiones están íntimamente relacionadas con los requisitos para el otorgamiento del registro sanitario de un medicamento, pues en virtud de la fracción V del Artículo 167 del *RIS*, a los medicamentos genéricos se les exime del requisito de proveer la información clínica de conformidad con el *RMIS* que demuestre seguridad y eficacia, y en su lugar se les exige únicamente la presentación de pruebas de intercambiabilidad<sup>192</sup>. De esta manera, se está de hecho aceptando que la seguridad y eficacia del medicamento genérico ya ha sido demostrada por el titular del registro del medicamento de referencia a través de las actividades de investigación farmacológica.

En este sentido, como un medicamento genérico debe tener exactamente las mismas características que el medicamento de referencia, el registro sanitario de un medicamento genérico está basado en la seguridad y eficacia del medicamento

---

<sup>192</sup> “Artículo 167. Para obtener el registro sanitario de un medicamento alopático se deberá presentar, exclusivamente:

*I. La información técnica y científica que demuestre:*

*a. La identidad y pureza de sus componentes de acuerdo con lo que establece la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos;*

*b. La estabilidad del producto terminado conforme a las Normas correspondientes;*

*c. La eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica que corresponda;*

*II. La información para prescribir, en sus versiones amplia y reducida, y*

*III. El proyecto de etiqueta.*

*IV. Lo señalado en el artículo 167-bis de este Reglamento.*

*V. Para Medicamentos Genéricos, en lugar de lo indicado en el inciso c de la fracción I, el informe de las pruebas de intercambiabilidad de acuerdo con las Normas correspondientes y demás disposiciones aplicables, y*

*VI. Identificación del origen y certificado de buenas prácticas de fabricación del fármaco expedido por la Secretaría o por la autoridad competente del país de origen.*

...

de referencia. Conforme a los tratados internacionales, especialmente el *TLCAN*, esta cuestión es precisamente el supuesto que impide el otorgamiento de registros sanitarios de medicamentos genéricos por un periodo mínimo de 5 años a partir de la fecha en que se hubiera otorgado el primer registro sanitario por un medicamento en México, Estados Unidos o Canadá.

Por lo tanto, a la luz de la fracción V del artículo 167 Fracción V del *RIS* y de conformidad con el Artículo 86 Bis de la *LPI*, el Artículo 39 del Acuerdo sobre los *ADPIC* y del Artículo 1711 del *TLCAN*; el gobierno mexicano tiene la clara obligación de proteger la información clínica derivada de actividades de investigación farmacológica y, por lo tanto, de no otorgar registros sanitarios a medicamentos genéricos en un plazo de por lo menos 5 años, puesto que el procedimiento de autorización de medicamentos genéricos se trata de un procedimiento sumario de aprobación de medicamentos sobre la base de estudios de bioequivalencia o biodisponibilidad.

No obstante lo anterior, en el sistema legal mexicano aún no existe normatividad específica que brinde un soporte a la protección de datos clínicos conforme a los tratados internacionales.

Al respecto, derivado de que la cumbre del G-20 se llevó a cabo en Los Cabos en junio de 2012 y del interés del gobierno mexicano en entrar a las negociaciones del Acuerdo Estratégico Trans-Pacífico de Asociación Económica (TPP), el 18 de junio del 2012 el gobierno mexicano a través del Comisionado de Autorización Sanitaria emitió los “Lineamientos para la protección de la información confidencial de los medicamentos que contengan farmoquímicos como nueva entidad química”, que son provisiones respecto de la protección de datos clínicos en la forma de unas reglas internas obligatorias sólo para los funcionarios de *COFEPRIS*.

Los lineamientos expresamente establecen que la información confidencial recibida por *COFEPRIS*, junto con la solicitud de registro sanitario referida por el artículo 167 del RIS, es objeto de protección contra su uso comercial desleal y contra su divulgación al amparo de lo establecido por el *TLCAN* y el Acuerdo sobre los *ADPIC*. Además, los lineamientos proveen un periodo de protección de hasta 5 años posteriores al otorgamiento del registro sanitario correspondiente en México<sup>193</sup>.

Por otro lado, los lineamientos colocan de alguna manera una carga sobre el solicitante del registro sanitario al establecer que ciertas condiciones deben cumplirse para que la protección aplique, aun cuando estos requerimientos no le serán directamente solicitados. Al respecto, de acuerdo con lo lineamientos, para que la protección de la información aplique es necesario que el solicitante acredite lo siguiente:

- La información se trata de aquellos datos indicados en el artículo 167 del *RIS*.
- La información no ha sido publicada anteriormente a su presentación ante esa autoridad, excepto cuando la publicación sea necesaria para proteger al público o salvo que se adopten medidas para garantizar la protección de los datos contra todo uso comercial desleal.
- La información se trate de datos sobre productos farmoquímicos que utilicen “nuevos componentes químicos”.
- La información se trate de datos que sean necesarios para determinar la seguridad y eficacia del uso de dichos productos.
- Que la obtención de los datos deba suponer un esfuerzo considerable.

Adicionalmente, los lineamientos establecen que la protección de datos clínicos aplicará exclusivamente respecto a nuevas entidades químicas.

---

<sup>193</sup> Cfr.: González Vargas, Mariana, “Recent developments in data protection regulations”, *International Law Office*, 2012, disponible en <http://www.internationallawoffice.com/newsletters/detail.aspx?g=b8ae5076-e8b2-4b1d-9f0d-4708111f6276>, consultado el 3 de octubre de 2015.

De acuerdo con lo anterior, es claro que a diferencia de otras jurisdicciones como Estados Unidos y Europa, y a pesar de que sí se cuenta con un esquema simplificado para obtener la autorización sanitaria de medicamentos sin que sea necesario someter datos clínicos, en México no existe una regulación específica que provea protección de datos clínicos como una forma de equilibrar las condiciones de mercado entre innovadores y genéricos.

Los “Lineamientos para la protección de la información confidencial de los medicamentos que contengan farmoquímicos como nueva entidad química” emitidos por *COFEPRIS* como reglas internas en el año 2012, proveen por primera vez de forma expresa en México que el periodo de protección de datos clínicos es de 5 años a partir de la concesión del primer registro sanitario en México para un medicamento. Sin embargo, no hay diferenciación en cuanto al tratamiento de la protección de datos clínicos respecto del tipo de medicamento del que se trate (huérfanos, nuevas formulaciones, nuevas indicaciones, uso pediátrico, o biotecnológicos), y de hecho parece que los lineamientos tienen la intención de querer limitar la protección de datos clínicos a medicamentos que comprenden nuevos principios activos de síntesis química tradicional y excluir específicamente a los datos relacionados con formulaciones o nuevas indicaciones terapéuticas, así como toda la información clínica relacionada con medicamentos biotecnológicos.

Por lo anterior y otros motivos, los referidos lineamientos resultaron en una opción no viable para lograr una adecuada protección de los datos clínicos de medicamentos, ya que han planteado más preguntas que respuestas, algunas aún con repercusiones inciertas.

No obstante lo anterior, es claro que después de la reforma al *R/S* del 2008 el marco legal vigente permite de alguna manera hacer valer la protección de datos

en México para medicamentos como productos farmacéuticos a la luz de los tratados internacionales. Sin embargo, persiste la imperiosa necesidad de crear o modificar las disposiciones legales correspondientes para esclarecer y organizar los términos, efectos y propósitos de la protección de datos clínicos en México promoviendo una competencia justa y leal en el mercado farmacéutico.



## **CAPÍTULO CUARTO. LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS**

Cabe recordar que a pesar de que dos medicamentos biotecnológicos tengan una estructura química altamente similar, traten la misma condición médica, y utilicen el mismo mecanismo de acción; diferencias sutiles entre éstos pueden llevar a variaciones significativas en la seguridad y eficacia una vez que son administrados a un ser humano.

En este sentido, la protección de datos clínicos tiene como principal objetivo asegurar que la aprobación o autorización sanitaria de todo medicamento biotecnológico desarrollado recientemente deba de seguir los mismos pasos en términos de pruebas o ensayos clínicos para garantizar en la mayor medida posible su seguridad y eficacia, y disminuir los riesgos para el paciente.

Lo anterior, se logra a través de la implementación de un periodo de exclusividad temporal sobre los datos clínicos generados por el innovador, de forma que un medicamento biotecnológico biocomparable tiene que generar su propia información clínica para cada indicación terapéutica de la que busca aprobación durante este periodo de tiempo.

Además de lo anterior, las compañías basadas en biotecnología deben contar con cierta certeza de que pueden proteger su inversión en el desarrollo de nuevas y avanzadas terapias por un sustancial periodo de tiempo para poder asegurar los recursos necesarios que obtienen de firmas de capital riesgo y otras fuentes de financiamiento para su subsistencia.

Por lo tanto, con el objetivo de preservar los incentivos para la innovación biomédica, cualquier vía legal para la aprobación de biocomparables (o

biosimilares fuera de México) debe incluir un periodo sustancial de protección de datos clínicos en el que se brinde una exclusividad de datos y de mercado.

Dicha exclusividad es necesaria ya que debido a la misma naturaleza del régimen de medicamentos biocomparables, el sistema de patentes podría no proveer a los fabricantes de medicamentos biotecnológicos innovadores una protección efectiva para evitar que fabricantes de medicamentos biocomparables entren al mercado antes de que el innovador recupere su inversión. Para que los medicamentos biotecnológicos reciban una exclusividad de la misma duración efectiva que la de un medicamento tradicional de síntesis química, el consenso general es que el periodo sustancial de protección debe ser mayor a 5 años debido a que la *I&D* de medicamentos biotecnológicos es más cara y toma mayor tiempo (ver el capítulo primero).

Al respecto, la protección de los datos clínicos de los medicamentos biotecnológicos toma una gran importancia debido a que para la aprobación de los medicamentos biocomparables es sólo necesario comprobar “similaridad” y no identidad, como en el caso de los genéricos, por lo que existe una “laguna de protección” que puede permitir obtener una autorización sanitaria (registro sanitario) para un biocomparable, mientras se elude la patente que protege al producto innovador. A diferencia de los medicamentos tradicionales de síntesis química, debido a la naturaleza de los medicamentos biotecnológicos, los cuales comprenden grandes moléculas producidas por organismos o células vivas, usualmente la protección por patente es limitada y por lo tanto es más fácil diseñar productos que de forma intencional busquen imitar el producto patentado sin caer en el alcance de la patente.

En este sentido, las patentes de medicamentos tradicionales normalmente pueden abarcar un gran número de moléculas pequeñas que comparten una estructura

química base (patentes tipo *Markush*<sup>194</sup>). En contraste, la tendencia en el campo de la biotecnología es que las patentes sean cada vez más limitadas y enfocadas a procesos de producción y no a productos, haciendo la *laguna de protección* más grande.

Por lo anterior, la protección de datos clínicos de medicamentos biotecnológicos es una cuestión de mayor relevancia que en el caso de medicamentos tradicionales de síntesis química.

## I. PERSPECTIVAS EN LOS PERIODOS DE PROTECCIÓN ADECUADOS

Empezando con el trabajo pionero de William Nordhaus en 1969<sup>195</sup>, los economistas han tratado de desarrollar modelos conceptuales para determinar el periodo de exclusividad óptimo desde el punto de vista social. La exclusividad puede originarse en la forma de patentes o por otras formas de protección de propiedad intelectual como la protección o exclusividad de datos.

El equilibrio básico se da entre los incentivos para el desarrollo de nuevos productos y mayor competencia de precios después del periodo de exclusividad. En particular, periodos de exclusividad más largos promueven mayor desarrollo de medicamentos biotecnológicos así como investigación adicional en nuevas indicaciones para productos establecidos (en el caso de que exista una exclusividad para nuevas indicaciones). Sin embargo, periodos de exclusividad mayores posponen la aparición de la competencia de genéricos. Cuando los beneficios adicionales del desarrollo esperado de nuevos medicamentos es igual a los costos adicionales de posponer la aparición de la competencia de genéricos, el

---

<sup>194</sup> Las patentes tipo *Markush* son aquellas que reivindican una estructura *Markush*, la cual comprende una serie de símbolos químicos que indican una colección de compuestos químicos con estructura similar.

<sup>195</sup> *Cfr.*: Nordhaus, William D., "An economic theory of technological change", *The American Economic Review*, 1969, pp. 18-28.

periodo de exclusividad es considerado óptimo desde una perspectiva económica<sup>196</sup>.

En particular las industrias en las que el proceso de *I&D* es más costoso y riesgoso requieren periodos de exclusividad mayores para percibir las recompensas de la innovación, en comparación con aquellas industrias en las que la innovación es más sencilla y menos costosa. De forma similar, cuando el resultado de la innovación tiene importantes beneficios externos para la sociedad, esto también respalda un periodo de exclusividad mayor<sup>197</sup>.

Como se analizó a profundidad en el capítulo primero de la presente investigación recepcional, en el caso de los medicamentos biotecnológicos los riesgos asociados, así como los costos y tiempos de desarrollo de los mismos son muy altos. Además, las terapias basadas en medicamentos biotecnológicos han sido una innovación revolucionaria en la industria farmacéutica por lo que representan una de las fronteras más prometedoras de la industria farmacéutica. Lo anterior respalda por completo la necesidad de un periodo de exclusividad de datos sustancial para los medicamentos biotecnológicos.

Por otro lado, para determinar el tiempo de exclusividad idóneo se han llevado a cabo estudios del periodo de tiempo en el que una empresa innovadora que desarrolla un medicamento biotecnológico alcanza el punto de equilibrio, es decir, el tiempo que le toma a dicha empresa recuperar la inversión que llevó a cabo en la *I&D* del medicamento. De acuerdo con Grabowski *et al.*<sup>198</sup>, considerando la

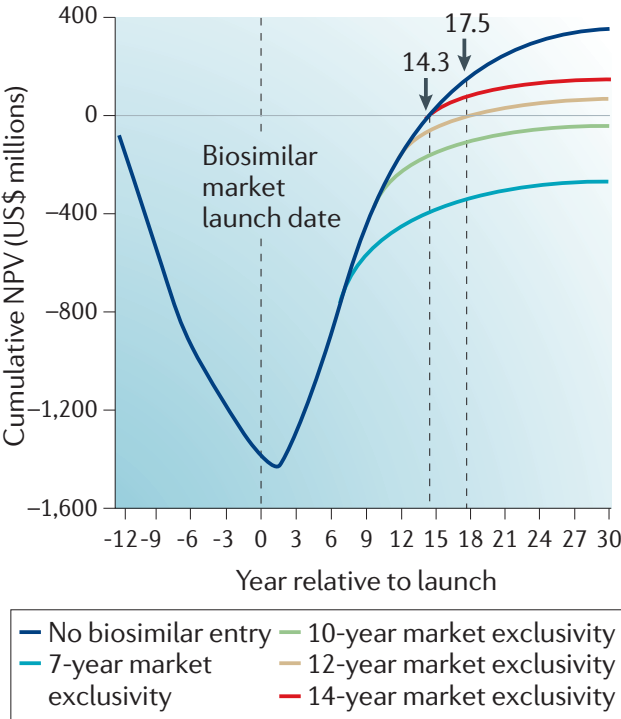
---

<sup>196</sup> Cfr.: Grabowski, Henry, *op. cit.*, p. 15.

<sup>197</sup> Cfr.: Scherer, Frederic M., y Ross, David, "Industrial market structure and economic performance", *University of Illinois at Urbana-Champaign's Academy for entrepreneurial leadership historical research reference in entrepreneurship*, Boston, Houghton Mifflin Co., 1990.

<sup>198</sup> Cfr.: Grabowski, Henry, *et. al.*, "Data exclusivity for biologics", *Nature Reviews Drug Discovery*, 2011, vol. 10, núm. 1, pp. 15-16.

información de ventas, los costos, tiempo de desarrollo, el impacto de la competencia de biocomparables después de la exclusividad y la retención de ventas del innovador, un análisis realizado del valor presente neto de un medicamento biotecnológico representativo a lo largo de su ciclo de vida da como resultado la siguiente gráfica:



De conformidad con esta gráfica, examinando cómo diferentes periodos de exclusividad afectan el punto de equilibrio, se encontró que el medicamento biotecnológico analizado no llega a su punto de equilibrio, es decir no se recupera la inversión, bajo un periodo de exclusividad de 7 y 10 años, aun asumiendo que el innovador retiene una porción del mercado importante después de la entrada de biocomparables. Por otro lado, el punto de equilibrio sí se alcanza con periodos de exclusividad mayores a 12 años, tomando por lo menos 17 años con la entrada de biocomparables al mercado o 14 años si no entra ningún biocomparable.

En este sentido, otro estudio determinó que los innovadores en biotecnológicos necesitan cerca de 17 años para alcanzar el punto de equilibrio en un producto<sup>199</sup>. Con base en esto, dicho estudio establece que un periodo de protección de datos clínicos menor a 14 años es contraproducente respecto para la generación de medicamentos biotecnológicos innovadores.

De esta forma, un periodo de protección de datos clínicos y preclínicos para medicamentos biotecnológicos de 12 años parece adecuado como un mínimo para brindar certeza en la inversión de las empresas en la *I&D* de medicamentos biotecnológicos con protección de patente limitada o nula. Si el periodo de protección de datos es menor a 12 años, debido a los altos riesgos relacionados con la *I&D* de medicamentos biotecnológicos, la inversión en este tipo de medicamentos tan importantes para padecimientos como el cáncer se verá afectada de forma negativa.

Es importante señalar que este periodo de exclusividad debido a la protección de datos clínicos y preclínicos para innovadores no es una extensión a la exclusividad otorgada por una patente. De hecho, como ya se explicó en el capítulo segundo de la presente investigación recepcional, de existir una patente la protección de datos clínicos y preclínicos correría concurrentemente con la vigencia de la patente del medicamento. La protección de datos se traduciría en una real exclusividad para el medicamento biotecnológico innovador y generador de los datos sólo cuando no existiera una patente vigente o en la circunstancia en la cual el medicamento considerado biocomparable no caiga dentro del ámbito de protección de la patente.

---

<sup>199</sup> *Cfr.*: Buckley, Ted, *et al.*, “Data Exclusivity Period Length and Federal Government Savings from Enactment of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2007”, 2009.

Es importante señalar que un tiempo adecuado para la duración de la protección de los datos clínicos también encuentra justificación desde el punto de vista de la salud de la población, ya que esto obliga a que medicamentos biocomparables de moléculas que aún se encuentran en un periodo de evaluación sanitaria en el mercado (farmacovigilancia) no sean comercializados sin antes demostrar seguridad y eficacia a través de la realización de pruebas preclínicas y clínicas para cada indicación terapéutica de la que busca aprobación. Después de un periodo de tiempo razonable, en el que se tengan datos duros derivados de la farmacovigilancia del medicamento biotecnológico innovador, la entrada al mercado de medicamentos biocomparables tendrá un riesgo menor en la salud de los pacientes que en el caso de que éstos se comercializarán sin documentación clínica cuando el innovador no ha terminado de ser evaluado.

## **II. PRESERVANDO LA INNOVACIÓN**

Como ya se ha comentado, la *I&D* de medicamentos biotecnológicos representa un esfuerzo de alto riesgo con mayores costos de capital, mayores costos de materiales, mayores costos de fabricación e incertidumbres, mayores tiempos de desarrollo, y una tasa de éxito menor en las fases finales de desarrollo que los medicamentos tradicionales de síntesis química.

El desarrollar un medicamento biotecnológico es un compromiso sin ninguna garantía de éxito. De hecho la mayoría de los proyectos de *I&D* biotecnológicos fracasan. Ninguna empresa puede costear el tomar semejante riesgo si la inversión que realice en un medicamento finalmente exitoso no gozará una garantía de protección que considere el arduo proceso de desarrollo.

En este sentido, es de gran importancia preservar los incentivos necesarios para atraer y mantener la inversión necesaria que es esencial para llevar a cabo los estudios y pruebas clínicas necesarios en nuevos medicamentos o en aquellos

que representan mejoras significativas de los productos farmacéuticos ya existentes. La nueva generación de productos farmacéuticos que representan los medicamentos biotecnológicos pueden ser de enorme valor para pacientes en todo el mundo que requieren nuevos descubrimientos que puedan hacer más seguros y eficaces tratamientos existentes o generar una tecnología revolucionaria que provea una cura donde antes no la había.

Así, al brindar la protección de datos clínicos mayor certeza de que la inversión realizada en el desarrollo de un medicamento biotecnológico que logró demostrar seguridad y eficacia podrá más probablemente ser recuperada, la protección de datos clínicos se plantea como un incentivo para la innovación.

En cuanto a la promoción de la innovación para desarrollar nuevas terapias, es notable que en la industria biotecnológica, una vez que se ha demostrado una prueba de concepto para un nuevo medicamento biotecnológico, múltiples intervenciones terapéuticas son posibles en la cascada de proteínas que comúnmente influyen el mismo objetivo final (como un receptor particular o una enzima disfuncional)<sup>200,201</sup>. Por ejemplo, en el caso de trastuzumab hay más de diez biofármacos en desarrollo para el tratamiento de cáncer de seno dirigidos al receptor HER2, otro miembros de la familia HER, o una de las otras proteínas derivadas del receptor HER2.

También representa un incentivo si se considera que la investigación continúa una vez que ha sido aprobado un medicamento, para encontrar nuevas formulaciones o indicaciones terapéuticas, que también requieren de un desarrollo farmacéutico desde la selección de la molécula y el blanco molecular, así como los estudios

---

<sup>200</sup> Cfr.: Calfee, J. E., y DuPre, E., “The emerging market dynamics of targeted therapeutics”, *Health Affairs*, 2006, vol. 25, núm. 5, pp. 1302–1308.

<sup>201</sup> Cfr.: Calfee, J. E., “When Patents Are Not Enough: Data Exclusivity for Follow-on Biologics”, *UNCLE SAM, MD*, 2008, p. 73.



preclínicos y clínicos, entre otros aspectos, lo que requiere enormes inversiones y alto riesgo.

Por otro lado, es muy importante considerar que la protección de datos clínicos, desde el punto de vista de la exclusividad de los datos, no concede impedimento alguno para la entrada al mercado de un competidor legítimo; sino como se mencionó con anterioridad, sólo restringe el apoyo indebido en los datos clínicos generados por el innovador por un tiempo limitado.

Por ende, no constituye obstáculo alguno para la introducción al mercado de medicamentos genéricos o biocomparables, ya que los procedimientos para su aprobación coexisten con esta protección, sujetándose únicamente a respetar el periodo de tiempo durante el cual la protección de datos clínicos está vigente.

Esta protección únicamente obliga a la generación de la información clínica necesaria para que los medicamentos genéricos o biocomparables obtengan esta aprobación. En este sentido, cualquier medicamento biocomparable que demuestre con estudios clínicos propios seguridad y eficacia puede ser autorizado, por lo que si desarrollan por sí mismos los datos con los cuales obtengan su autorización sanitaria no se limitaría ni restringiría su entrada al mercado.

De acuerdo con lo anterior, es importante que el marco legal brinde incentivos suficientes para alcanzar el equilibrio óptimo entre los intereses a corto y largo plazo de diferentes sectores de la sociedad en relación con este tema, es decir, por un lado el acceso a las innovaciones futuras a través de la inversión en *I&D* de forma segura para el paciente y, por el otro, el acceso a los medicamentos existentes a precios más bajos.

### III. ANÁLISIS DE LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN MÉXICO

Como se mencionó anteriormente en el capítulo tercero de la presente investigación recepcional, el marco legal vigente permite hacer valer la protección de datos en México para medicamentos a la luz de los tratados internacionales *TLCAN* y el Acuerdo sobre los *ADPIC*, especialmente en lo que se refiere a los medicamentos de síntesis química tradicionales. Sin embargo, la posibilidad de hacer cumplir la protección de datos clínicos no es tan clara para el caso de los medicamentos biotecnológicos.

Con la redacción de los “Lineamientos para la protección de la información confidencial de los medicamentos que contengan farmoquímicos como nueva entidad química”, emitidos por *COFEPRIS*, parece que la intención de las autoridades sanitarias al emitir dichos lineamientos era excluir específicamente a los datos relacionados con nuevas formulaciones o nuevas indicaciones terapéuticas, así como toda la información clínica relacionada con medicamentos biotecnológicos.

Lo anterior, debido en primer lugar a que en los lineamientos se menciona al artículo 167 del *RIS* al referirse a la información susceptible de protección pero se omite al artículo 177 del mismo ordenamiento<sup>202</sup>. Dicho artículo indica que para obtener el registro sanitario de medicamentos biotecnológicos innovadores, se requiere presentar, entre otros documentos, los estudios preclínicos y clínicos necesarios para demostrar la seguridad, eficacia y calidad del producto, 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. Es decir, que

---

<sup>202</sup> *Cfr.*: González Vargas, Mariana, *op. cit.*

los lineamientos excluyen que la información anterior sea susceptible de la protección.

En segundo lugar, debido al aparente énfasis que se hace en los lineamientos en los términos “nuevos componentes químicos” y “nueva entidad química”<sup>203</sup>, que se podrían interpretar como relacionados con nuevos principios activos de síntesis química tradicional.

Sin embargo, a pesar de que aparentemente los lineamientos tenían el objetivo de limitar la protección de datos clínicos a los datos de medicamentos con nuevos principios activos de síntesis química; el uso de términos inconsistentes con el marco legal sanitario en dichos lineamientos abre la posibilidad de que sea posible interpretarlos para que los datos relacionados con nuevas formulaciones e indicaciones, así como medicamentos biotecnológicos, tengan cabida en la aplicación de los lineamientos.

En este sentido, por ejemplo, los términos “nuevos componentes químicos” y “nueva entidad química” podrían interpretarse como equivalentes al término “molécula nueva”, el cual sí está definido en la fracción XV del artículo 2o del *RIS*, como “*la sustancia de origen natural o sintético que es el principio activo de un medicamento, no utilizada previamente en el país, cuya eficacia, seguridad y fines terapéuticos no hayan sido completamente documentados en la literatura científica*” y, además, es el principal criterio para determinar si un medicamento que se pretende comercializar en México requiere o no demostrar seguridad y eficacia a través de pruebas o estudios clínicos realizados en México. Así, si se interpretan los términos “nuevos componentes químicos” y “nueva entidad química” de conformidad con la definición de molécula nueva, los datos relacionados con nuevas formulaciones, nuevas indicaciones terapéuticas o

---

<sup>203</sup> Cfr.: Amaro, Juan Carlos y Chagoya, Héctor, *op. cit.*

medicamentos biotecnológicos innovadores podrían estar comprendidos en el alcance de los lineamientos.

Por otro lado, la interpretación de estos términos desde el punto de vista científico también da cabida a la inclusión de los medicamentos biotecnológicos, ya que un nuevo biofármaco también puede considerarse un “nuevo componente químico” o una “nueva entidad química”, ya que en esencia un biofármaco, sin importar que su origen es biológico, sigue siendo una sustancia química.

De acuerdo con todo lo anterior, el marco legal vigente resulta aún menos claro y, por lo tanto, más complicado para poder hacer valer la protección de datos clínicos en México en el caso de los medicamentos biotecnológicos en comparación con los medicamento tradicionales de síntesis química, pues la escasa y oscura regulación nacional en este tema que ha sido comentada ha dejado totalmente de lado a este tipo de medicamentos.

Ahora bien, independientemente de la intención de la autoridad al emitir los referidos lineamientos, y de la aplicabilidad y objetivos borrosos de los mismos, parece que las autoridades sanitarias sí tienen la intención de respetar la protección de datos para medicamentos biotecnológicos por un periodo de 5 años a partir del otorgamiento del registro sanitario para el innovador.

En relación con lo anterior, en una presentación que llevó a cabo el Comisionado Federal, Mikel Arriola, en junio de 2014 en el marco de la Convención Internacional BIO en San Diego<sup>204</sup>, se reconoce la importancia de los medicamentos biotecnológicos al referirse a éstos como la “medicina del futuro” y se menciona la protección de datos clínicos de 5 años para este tipo de medicamentos.

---

<sup>204</sup> Cfr.: <http://www.planetaazul.com.mx/site/2014/06/30/destaca-cofepris-marco-legal-moderno-para-biotecnologia-en-mexico-2/>, consultado el 2 agosto de 2015.

En la práctica normalmente se considera que la protección de datos clínicos en México para medicamentos biotecnológicos y medicamento tradicionales de síntesis química opera exactamente bajo las mismas reglas, es decir, que los medicamentos biotecnológicos cuentan con un periodo de protección de datos clínicos de 5 años a partir de la concesión del registro sanitario<sup>205</sup>. La protección para nuevas formulaciones, nuevas indicaciones terapéuticas, pediátricas o para medicamentos huérfanos no se contempla de manera especial.

Lo anterior resulta poco adecuado considerando las claras diferencias que existen entre los medicamentos biotecnológicos y los medicamentos tradicionales de síntesis química que se han comentado previamente a lo largo de la presente investigación recepcional, ya que el periodo de protección de datos clínicos busca disminuir los riesgos sanitarios en la población por la comercialización de biocomparables de moléculas aún en periodo de farmacovigilancia, y compensar a los originadores de los datos por la inversión en tiempo y dinero realizada para probar la seguridad y eficacia de un nuevo medicamento con fines de equilibrar las barreras de entrada al mercado para innovadores y no innovadores (la cual en el caso de los medicamentos biotecnológicos, es significativamente mayor que en el caso de los medicamentos tradicionales de síntesis química). Además, está la cuestión de que los medicamentos biotecnológicos son hoy en día una de las áreas más importantes y prometedoras de la industria farmacéutica para el tratamiento de padecimientos como el cáncer o el VIH, por lo que no es razonable que el periodo de protección de los datos clínicos de este tipo de medicamentos sea de 5 años en el mejor de los casos de acuerdo con el marco legal actual.

---

<sup>205</sup> No obstante, en ambos casos, una vigilancia y seguimiento continuo por parte de los originadores de los datos clínicos es necesaria para el adecuado cumplimiento por parte de las autoridades sanitarias de la protección.

Debido a los altos riesgos relacionados con la *I&D* de medicamentos biotecnológicos, ninguna empresa puede costear el llevar al mercado un medicamento biotecnológico nuevo que demuestre a través de pruebas clínicas seguridad y eficacia, sin tener una expectativa real de que recuperará su inversión. Así, la protección de los datos clínicos de medicamentos biotecnológicos es una cuestión de gran importancia debido a que entre otras cuestiones brinda mayor certeza respecto de la inversión realizada en su desarrollo y evita la competencia.

Por otro lado, es de interés social que nuevas y avanzadas terapias, como las proporcionadas por medicamentos biotecnológicos de última generación, estén disponibles en el mercado para prevenir o aliviar padecimientos tan importantes como el cáncer.

En este sentido, en México aún no se consumen medicamentos biotecnológicos como en otros países; ya que el consumo per cápita es menos de 1 dólar estadounidense por año comparado con los 119 dólares estadounidense en los Estados Unidos, los 63 dólares estadounidense en Francia y los 40 dólares estadounidense en Japón<sup>206</sup>.

Este hecho es todavía una mayor razón para otorgar un periodo de exclusividad de datos para incentivar a la industria de medicamentos biotecnológicos en nuestro país, pues debido al bajo consumo de medicamentos biotecnológicos la recuperación de la inversión de las empresas en llevar a cabo pruebas clínicas en México tardará más tiempo que en otros mercados como Estados Unidos.

Con base en un análisis económico del tiempo que requiere la recuperación de la inversión en el desarrollo de un medicamento biotecnológico, se ha determinado que un periodo de protección de datos clínicos para medicamentos

---

<sup>206</sup> Cfr.: Arriola, Mikel, *op. cit.*

biotecnológicos de 12 años es adecuado como un mínimo para brindar certeza a las empresas innovadoras de base biotecnológica.

No obstante lo anterior, actualmente en México se considera, en el mejor de los casos, que la protección de datos clínicos de medicamentos biotecnológicos es de 5 años a partir de la concesión del registro sanitario del innovador. Sin embargo, podría considerarse que la protección de datos clínicos ni siquiera es aplicable a este tipo de medicamentos.

Así, es posible concluir que México no cuenta con un marco legal que provea un sistema de protección de datos clínicos adecuado que, mediante la protección de la salud de la población y de la inversión en la innovación en este campo tecnológico, permita por un lado la introducción de nuevos tratamientos para enfermedades y padecimientos del siglo XXI y un ambiente de competencia leal y, por otro, la introducción de medicamentos biocomparables con seguridad y eficacia probada para mejorar el acceso de la población a dichos tratamientos.

## **CAPÍTULO QUINTO. PROSPECCIÓN DE LA PROTECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS DE LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN MÉXICO**

Como se ha revisado en los capítulos anteriores, la protección de datos clínicos es un tema álgido cuando se trata de medicamentos biotecnológicos. No obstante lo anterior, en México la protección de datos clínicos de este tipo de medicamentos es un tema que no cuenta con un marco legal adecuado.

Sin embargo, debido a la inercia internacional y a la firma por parte del gobierno mexicano del *TPP*, es altamente probable que en el corto o mediano plazo el escenario de la protección de datos clínicos en México cambie significativamente una vez que dicho tratado sea ratificado e implementado.

### **I. TENDENCIAS MUNDIALES**

La mayoría de los países desarrollados y algunos en vías de desarrollo proveen un régimen de exclusividad de datos clínicos en el caso de los medicamentos tradicionales de síntesis química. Sin embargo, estos regímenes no son adecuados en el caso de los medicamentos biotecnológicos, por lo que existe una tendencia a darle a este tipo de medicamento un tratamiento o régimen especial y diferenciado.

En Estados Unidos, donde los medicamentos biotecnológicos tienen un periodo de protección de 12 años, la duración del período de exclusividad fue objeto de acalorados debates por miembros del congreso y la administración del presidente Obama. Dentro del congreso, las propuestas para la duración de este periodo de protección fue desde los 5 a los 15 años, mientras que la administración del presidente Obama insistió en un periodo de 7 años<sup>207</sup>. Al final el periodo de 12 años fue acordado. Sin embargo, la administración del presidente Obama propuso

---

<sup>207</sup> Cfr.: <http://www.raps.org/Regulatory-Focus/News/2015/02/11/21309/Trade-Talks-Stumble-over-Biologics-Data-Exclusivity/>, consultado el 11 de noviembre de 2015.



nuevamente un periodo de protección 7 años en el documento *Fiscal Year 2016: Budget in Brief*<sup>208</sup>. La administración establece que reducir el periodo de exclusividad a 7 años podría ahorrar \$4.4 mil millones de dólares en gastos públicos en salud durante la próxima década.

En el caso de la Unión Europea y Suiza, entre otros países que no pertenecen a Europa<sup>209</sup>, la exclusividad de datos asociada con la protección de la información farmacológica, toxicológica y clínica aplica de la misma manera para medicamentos tradicionales de síntesis química y biotecnológicos, siendo un periodo de exclusividad de 10 años aplicable en ambos casos. Sin embargo, mientras la *Directiva 2004/27/EC* provee la presentación de información adicional para la autorización sanitaria de medicamentos biotecnológicos, haciendo patente la diferencia con los medicamentos tradicionales de síntesis química, no establece reglas específicas para la exclusividad de dichos medicamentos. Por lo anterior, el debate en estos países continúa para extender el periodo de protección de medicamentos biotecnológicos.

Por otro lado, en México, como en otros países de América Latina y países en desarrollo de otras partes del mundo, actualmente predomina la incertidumbre en el alcance de la protección de datos clínicos en relación con los medicamentos biotecnológicos y su aplicación efectiva. Debido a la firma de tratados de libre comercio con Estados Unidos<sup>210</sup>, en principio muchos países tienen la obligación de brindar protección de datos clínicos a los medicamentos biotecnológicos por un periodo mínimo de 5 años, pero debido a la falta de una mención expresa o

---

<sup>208</sup> Cfr.: [http://www.dhs.gov/sites/default/files/publications/FY\\_2016\\_DHS\\_Budget\\_in\\_Brief.pdf](http://www.dhs.gov/sites/default/files/publications/FY_2016_DHS_Budget_in_Brief.pdf), consultado el 13 de noviembre de 2015.

<sup>209</sup> En Canadá y Japón se otorga un periodo de exclusividad de datos de 8 años para medicamentos biotecnológicos y de síntesis química.

<sup>210</sup> Países que han alcanzado estos acuerdos incluyen a Bahrein, Jordania, Marruecos, Chile, República Dominicana, Singapur, Tailandia, Ecuador, Perú, Colombia y los países de Centroamérica.

especial a los medicamentos biotecnológicos es difícil hacer valer dicha protección.

De acuerdo con lo anterior, actualmente existe un importante debate a nivel local e internacional acerca del periodo de protección de datos que deben de gozar los medicamentos biotecnológicos, pero la tendencia mundial debida principalmente a la insistencia de la industria farmacéutica y a la importancia de estos medicamentos, es a otorgarles un periodo de protección mayor que a los medicamentos tradicionales de síntesis química.

## **II. ACUERDO ESTRATÉGICO TRANS-PACÍFICO DE ASOCIACIÓN ECONÓMICA**

El Acuerdo Estratégico Trans-Pacífico de Asociación Económica o *TPP* por sus siglas en inglés, es el tratado de libre comercio más grande que se ha firmado.

El *TPP* es la propuesta de expansión del Acuerdo P4, el primer tratado de libre comercio tricontinental, el cual fue firmado originalmente por Brunéi, Chile, Nueva Zelanda y Singapur, el 3 de junio de 2005 y entró en vigencia el 1 de enero de 2006. En 2008, más países se unieron para un acuerdo más amplio: Australia, Canadá, Japón, Malasia, México, Perú, Estados Unidos y Vietnam, con lo que el número total de países participantes es doce.

Uno de los puntos de debate más intensos en las rondas de negociación del *TPP* fue el tema de la exclusividad de datos clínicos, especialmente en el caso de medicamentos biotecnológicos, junto con todo el capítulo de propiedad intelectual.

Pero finalmente, después de siete años de complejas negociaciones, un acuerdo respecto del *TPP* fue alcanzado en octubre de 2015 en Atlanta<sup>211</sup>. Poco después,

---

<sup>211</sup> Cfr.: <http://www.cnnexpansion.com/economia/2015/10/05/ministros-llegan-a-acuerdo-sobre-el-tpp-funcionario>, consultado el 23 de febrero de 2016.

el 7 de noviembre de 2015, la Secretaría de Economía (SE) publicó en su página de internet la versión en español de los textos negociados en el *TPP* con el propósito de informar a los diferentes actores de la sociedad el contenido de la negociación, aunque el texto todavía está sujeto a revisión legal para asegurar su precisión, claridad y congruencia<sup>212</sup>.

La suscripción de este tratado se había previsto para una reunión en noviembre de 2015 convocada por el presidente de Estados Unidos, Barack Obama, pero realmente se llevó a cabo hasta el 3 de febrero de 2016. En esa fecha, México junto con los otros negociantes suscribieron el *TPP* en Auckland, Nueva Zelanda<sup>213</sup>. A partir este acontecimiento, las naciones suscriptoras tienen un plazo de dos años para ratificar el *TPP* y hasta la fecha de emisión de la presente investigación recepcional no ha sido ratificado por México.

Antes de entrar a revisar las provisiones específicas del *TPP* acerca de la protección de datos clínicos. Es importante comentar brevemente la situación actual de los países miembros.

El Centro de Comercio Mundial de la Propiedad Intelectual (GIPC por sus siglas en inglés) de la Cámara de Comercio Estadounidense publicó en febrero de 2015 la tercera edición del Índice Internacional de propiedad intelectual<sup>214</sup>. El índice intenta clasificar a 30 países con base en su nivel de protección de la propiedad intelectual. En el índice se incluyen 11 de los 12 países miembros del *TPP*.

---

<sup>212</sup> Cfr.: <http://aristeguinoticias.com/0711/mexico/gobierno-mexicano-publica-en-espanol-documento-del-acuerdo-transpacifico/>, consultado el 23 de febrero de 2016.

<sup>213</sup> Cfr.: <http://www.cnnexpansion.com/economia/2016/02/03/mexico-firma-el-tratado-de-asociacion-transpacifico>, consultado el 23 de febrero de 2016.

<sup>214</sup> Cfr.: [http://www.theglobalipcenter.com/wp-content/themes/gipc/map-index/assets/pdf/Index\\_Map\\_Index\\_3rdEdition.pdf](http://www.theglobalipcenter.com/wp-content/themes/gipc/map-index/assets/pdf/Index_Map_Index_3rdEdition.pdf), consultado el 16 de agosto de 2015.

Una de las categorías incluidas en el índice del *GIPC* es la “protección de datos regulatorios”. A los países se les da una calificación de 0 a 1.0 con base en la exclusividad de datos que otorgan a productos farmacéuticos. La mitad de esta medida se basa en las provisiones relacionadas con la exclusividad de datos de medicamentos biotecnológicos, usando los 10 años de exclusividad de mercado que otorga la Unión Europea como referencia.

La siguiente tabla muestra un comparativo de las calificaciones de los países negociadores del *TPP* incluidos en el índice en relación con la protección de datos clínicos (PDC en la tabla)<sup>215</sup>.

<b>País miembro <i>TPP</i></b>	<b>Calificación <i>GIPC</i></b>	<b>PDC de medicamentos de síntesis clínica (años)</b>	<b>PDC de medicamentos biotecnológicos (años)</b>
Australia	0.5	5	5
Brunei	N/A	0	0
Canadá	0.8	8	8
Chile	0.5	5	5*
Japón	0.8	8	8
Malasia	0.5	5	5
México	0.5	5	5*
Nueva Zelanda	0.5	5	5
Perú	0.25	5	5*
Singapur	0.5	5	5
Estados Unidos	0.75	5	12
Vietnam	0.5	5	5
Unión Europea	1.0	10	10

<sup>215</sup> Adaptada de <http://www.raps.org/Regulatory-Focus/News/2015/02/11/21309/Trade-Talks-Stumble-over-Biologics-Data-Exclusivity/>, consultado el 10 de octubre de 2015.

*\* No es claro si en estos países la protección de datos clínicos aplica para medicamentos biotecnológicos.*

De lo anterior, es claro que entre los países del *TPP* el periodo de exclusividad de datos clínicos de los medicamentos biotecnológicos va de 0 a 12 años y que la mayoría de los países miembros del *TPP* por el momento ofrecen para los medicamentos biotecnológicos un nivel similar de protección de datos clínicos que para los medicamentos de síntesis química tradicionales.

Ahora bien, los artículos que trata acerca de la protección de datos clínicos de medicamentos son 18.50, 18.52, 18.53 y 18.54<sup>216</sup>. A continuación se reproduce el artículo 18.50 del *TPP*:

*“Artículo 18.50: Protección de Datos de Pruebas u Otros Datos No Divulgados<sup>217</sup>*

*1. (a) Si una Parte requiere, como condición para otorgar la autorización comercial para un nuevo producto farmacéutico, la presentación de datos de pruebas u otros datos no divulgados relacionados a la seguridad y eficacia<sup>218</sup> de un producto, esa Parte no permitirá a terceras personas, sin el consentimiento de la persona que previamente presentó dicha información, comercializar el mismo producto o un producto similar<sup>219</sup> con base en:*

*(i) esa información; o*

*(ii) la autorización comercial otorgada a la persona que presentó esa información,*

---

<sup>216</sup> El artículo 18.47 del *TPP* trata acerca de la protección de datos no divulgados en productos químicos para agricultura.

<sup>217</sup> Nota 50 del *TPP*: “El Anexo 18-B y el Anexo 18-C se aplica a los párrafos 1 y 2 de este Artículo”.

<sup>218</sup> Nota 51 del *TPP*: “Cada Parte confirma que las obligaciones de este Artículo y el Artículo 18.52 (Productos Biológicos) aplican a casos en los que la Parte requiere la presentación de datos de pruebas u otros datos no divulgados concernientes a: (a) la seguridad del producto, (b) la eficacia del producto o (c) ambos.”

<sup>219</sup> Nota 52 del *TPP*: “Para mayor certeza, para los efectos de esta Sección, un producto farmacéutico es “similar” a un producto farmacéutico previamente aprobado si la autorización comercial, o en su alternativa, la solicitud del solicitante para la aprobación de ese producto farmacéutico similar, está basado en datos de pruebas u otros datos no divulgados concernientes a la seguridad y eficacia de un producto farmacéutico previamente aprobado, o la aprobación anterior de ese mismo producto.”

por al menos cinco años<sup>220</sup> desde la fecha de la autorización comercial del nuevo producto farmacéutico en el territorio de la Parte.

(b) Si la Parte permite, como condición al otorgamiento de la autorización comercial de un nuevo producto farmacéutico, la presentación de pruebas de una autorización comercial previa del producto en otro territorio, dicha Parte no permitirá a terceras personas, sin el consentimiento de la persona que previamente presentó dicha información concerniente a la seguridad y eficacia del producto, comercializar el mismo producto o un producto similar apoyado en pruebas relativas a la autorización comercial previa en otro territorio por al menos cinco años desde la fecha de la autorización comercial del nuevo producto farmacéutico en el territorio de esa Parte<sup>221</sup>.

2. Cada Parte deberá:<sup>222</sup>

(a) aplicar el párrafo 1, *mutatis mutandis*, por un período no menor a tres años con respecto a nueva información clínica presentada habiendo sido requerida para avalar la autorización comercial de un producto farmacéutico previamente aprobado cubriendo una nueva indicación, nueva formulación u otro método de administración; o, alternativamente,

(b) aplicar el párrafo 1, *mutatis mutandis*, por un período no menor a cinco años a un nuevo producto farmacéutico que contiene una entidad química que no haya sido previamente aprobada por la Parte.<sup>223</sup>

3. No obstante los párrafos 1 y 2 y el Artículo 18.52 (Productos Biológicos), una Parte podrá tomar medidas para proteger la salud pública de conformidad con:

(a) la Declaración sobre los ADPIC y Salud Pública;

(b) cualquier exención de cualquier disposición del Acuerdo sobre los ADPIC otorgada por los miembros de la OMC de conformidad con el Acuerdo de la OMC para implementar la Declaración sobre los ADPIC y Salud Pública, y que esté vigente entre las Partes; o

(c) cualquier enmienda del Acuerdo sobre los ADPIC para implementar la Declaración sobre los ADPIC y Salud Pública que entre en vigencia respecto de las Partes.”

El artículo 18.50 está dirigido a los medicamentos tradicionales de síntesis química, a los cual se refiere como productos farmacéuticos. Respecto del párrafo 1 del artículo 18.50 del TPP, se establece de forma expresa y clara que si la

---

<sup>220</sup> Nota 53 del TPP: “Para mayor certeza, una Parte podrá limitar el periodo de protección conforme al Párrafo 1 a cinco años, y el periodo de protección conforme al Artículo 18.52 a ocho años.”

<sup>221</sup> Nota 54 del TPP: “El Anexo 18-D se aplica a este inciso.”

<sup>222</sup> Nota 55 del TPP: “Una Parte que prevé un periodo de al menos 8 años de protección conforme al 18.E.14.1 no requiere aplicar el Artículo 18.E.14.2.”

<sup>223</sup> Nota 56 del TPP: “Para los efectos del Artículo 18.50.2(b), (Protección de Datos de Prueba u Otros Datos No Divulgados), una Parte podrá optar por proteger solamente las pruebas u otros datos no divulgados concernientes a la seguridad y eficacia relativa a una entidad química que no ha sido previamente aprobada.”

autoridad sanitaria o reguladora de un país contratante requiere datos clínicos para demostrar seguridad y eficacia no se permitirá que sin el consentimiento del originador de los datos un tercero comercialice un medicamento con base en esos datos clínicos o con base en la autorización otorgada al originador. En el párrafo 1 se establece que el periodo de protección es de por lo menos 5 años a partir de la aprobación sanitaria del medicamento en el país miembro, y no en cualquiera de los países miembros como lo establece el *TLCAN*.

El párrafo 2 del artículo 18.50 del *TPP* plantea dos alternativas, una opción contempla brindar protección de datos clínicos por un periodo mínimo de 3 años para medicamentos que ya fueron previamente aprobados y que presentan nueva información para buscar la aprobación de una nueva indicación terapéutica, una nueva formulación u otro método de administración. La otra opción, contempla brindar protección de datos clínicos por un periodo mínimo de 5 años sólo a medicamentos que contengan una nueva entidad química y no ha sido aprobado previamente. Es decir, en este párrafo se deja claro que para los países contratantes es posible no otorgar protección a los datos clínicos que se requiere presentar para la aprobación de nuevos usos, nuevas formulaciones o formas farmacéuticas. En vista de lo analizado previamente en el capítulo cuarto de la presente investigación recepcional, se considera probable que el gobierno mexicano se incline por la opción (b) del párrafo 2 del artículo 18.50 del *TPP*, para que la protección de datos clínicos se limite a medicamentos con principios activos no aprobados previamente en México.

El párrafo 3 del artículo 18.50 del *TPP* se refiere a que los países contratantes podrán seguir aplicando las disposiciones de la Declaración sobre los *ADPIC* (Declaración Doha) y cualquier exención de cualquier disposición del Acuerdo sobre los *ADPIC*.

Por otro lado, el artículo 18.52 del *TPP* establece a la letra lo siguiente:

*“Artículo 18.52: Productos Biológicos<sup>224</sup>*

*1. Con respecto a la protección de nuevos productos biológicos, una Parte deberá optar si:*

*(a) con respecto a la primera autorización comercial en una Parte de un nuevo producto farmacéutico que es o contiene un producto biológico<sup>225</sup> proveer protección comercial efectiva mediante la implementación del Artículo 18.50.1 y el Artículo 18.50.3 mutatis mutandis por un periodo no menor a 8 años desde la fecha de la primera autorización comercial de ese producto en la Parte; o, alternativamente*

*(b) con respecto a la primera autorización comercial en una Parte de un nuevo producto farmacéutico que es o contiene un producto biológico, proveer protección comercial efectiva*

*(i) mediante la implementación del Artículo 18.50.1 y 18.50.3 mutatis mutandis por un periodo no menor a 5 años desde la fecha de la primera autorización comercial de ese producto en esa Parte,*

*(ii) mediante otras medidas,*

*(iii) reconociendo que las condiciones comerciales también contribuyen a la efectiva protección comercial*

*y que brinde un resultado comparable en el mercado.*

*2. Para los efectos de esta Sección, cada Parte aplicará esta disposición a, como mínimo, un producto que es o alternativamente, contiene, una proteína producida utilizando procesos biotecnológicos para uso en seres humanos para la prevención, tratamiento, o cura de una enfermedad o condición.*

*3. Reconociendo que las regulaciones internacionales y nacionales de nuevos productos farmacéuticos que son o contienen un producto biológico se encuentran en una etapa de formación y las condiciones del mercado pueden evolucionar en el tiempo, las Partes deberán consultar después de 10 años, o de lo contrario cuando lo decida la Comisión, para revisar el periodo de exclusividad previsto en el párrafo 1 y el ámbito de aplicación previsto en el párrafo 2, con miras a disponer incentivos efectivos para el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos que son o contienen un producto biológico, así como con miras a facilitar la disponibilidad oportuna de nuevos biosimilares, y asegurar que el ámbito de aplicación permanezca compatible con los desarrollos internacionales relativos a la aprobación de categorías*

---

<sup>224</sup> Nota 59 del TPP: “El Anexo 18-B, el Anexo 18-C y el Anexo 18-D se aplican a este Artículo.”

<sup>225</sup> Nota 60 del TPP: “Nada requiere a una Parte que extienda la protección de este párrafo a:

(a) Ninguna segunda o subsiguiente autorización comercial de ese producto farmacéutico;

o

(b) Un producto farmacéutico que es o contiene un producto biológico previamente aprobado.

Nota 61 del TPP: Cada Parte podrá proveer que un solicitante pueda solicitar la aprobación de un producto farmacéutico que es biológico conforme a los procedimientos establecidos en el Artículo 18.50.1(a)-(b) dentro de los 5 años de entrada en vigencia de este Acuerdo, siempre que otro producto farmacéutico en la misma clase de productos haya sido aprobado por la Parte conforme a los procedimientos establecidos en el Artículo 18.501(a)-(b) antes de la entrada en vigencia de este Acuerdo.”



*adicionales de nuevos productos farmacéuticos que son o contienen un producto biológico.”*

Al respecto, queda claro que el párrafo 1 del artículo 18.52 del *TPP* establece que los datos clínicos de los nuevos medicamentos que contienen biofármacos (referidos como productos biológicos), es decir los medicamentos biotecnológicos, son susceptibles de protección mediante la figura de la exclusividad de datos, cuestión que actualmente se interpreta erróneamente a partir del *TLCAN* de forma contraria por las autoridades mexicanas, como ya se comentó.

Además, el párrafo 1 del artículo 18.52 del *TPP* plantea dos alternativas en cuanto al periodo de protección y a las formas de *protección comercial efectiva* que se pueden implementar por parte de los países miembros para los medicamentos biotecnológicos.

La primera alternativa del inciso (a), se refiere a un periodo de protección de por lo menos 8 años a partir de la fecha de autorización sanitaria en el país miembro, lo cual resulta una ventaja sobre el *TLCAN* que planteaba un mínimo de 5 años de protección a partir de la autorización sanitaria en cualquiera de los países miembros.

Sin embargo, la nota 60(b) de este párrafo indica que no existe una obligación de aplicar esta protección a un medicamento biotecnológico que es o contiene un biofármaco previamente aprobado, cuestión que parece dejar fuera de la protección a la información clínica de las nuevas indicaciones terapéuticas o formulaciones. Es decir, si los países miembro optan por un periodo mínimo de protección de datos clínicos de 8 años para medicamentos biotecnológicos, podrían excluir de esta protección a nuevas formulaciones e indicaciones terapéuticas y considerar únicamente a medicamentos biotecnológicos que sean o contengan un biofármaco que no ha sido aprobado previamente.

La nota 60(a) establece que la protección de por lo menos 8 años tampoco necesariamente aplicará a la información clínica de una segunda o subsiguiente autorización comercial de un medicamento biotecnológico, por lo que se puede entender que es opcional para cada país determinar si aplicará o no a la información clínica que tengan que presentar biocomparables para obtener su autorización sanitaria.

Adicionalmente, la nota 61 se refiere a que opcionalmente el país puede proveer un periodo de protección de datos clínicos mínimo de 5 años, en lugar de los 8 años, dentro de los 5 años de entrada en vigencia del *TPP*, si un medicamento biotecnológico de la *misma clase* ya fue aprobado conforme a los procedimientos del artículo 18.50.1(a) - (b) antes de la entrada en vigencia del *TPP*. Esta nota en particular es poco clara en cuanto a su implementación, ya que si se aplicara en México sus efectos dependerán de la *clase* de medicamentos biotecnológicos que se hayan aprobado antes de la entrada del *TPP* y de los medicamentos biotecnológicos de esa *misma clase* que se aprueben dentro de los primeros cinco años del *TPP*, siendo que las *clases* de medicamentos biotecnológicos no se definen y se dejan a la interpretación.

Por otro lado, la segunda alternativa del inciso (b) del párrafo 1 del artículo 18.52 del *TPP* se refiere a un periodo de protección de por lo menos 5 años a partir de la fecha de autorización sanitaria del nuevo medicamento biotecnológico en el país sin hacer la aclaración de que no necesariamente se incluyen medicamentos que contienen biofármacos aprobados previamente o formulaciones y nuevas indicaciones. Pero incluyendo también *otras medidas* que brinden un resultado comparable en el mercado, las cuales no se definen y se dejan a la interpretación, tomando en cuenta el efecto del mercado que es siempre relativo. Esta alternativa genera mucha incertidumbre respecto de su implementación y efectos pues las *otras medidas* son indeterminadas y no menciona nada respecto de segundas autorizaciones.

De acuerdo con la posición histórica del gobierno mexicano respecto de la protección de datos clínicos de medicamentos biotecnológicos, se puede considerar probable que esta segunda alternativa sea por la que se opte en México.

Respecto del párrafo 2 del artículo 18.52 del *TPP*, éste obliga la aplicación del artículo 18.52 por lo menos a medicamentos biotecnológicos que son o contienen una proteína producida utilizando procesos biotecnológicos para uso en seres humanos para la prevención, tratamiento, o cura de una enfermedad o condición. Al no hacer referencia a la aplicación obligatoria del artículo para todos los medicamentos biotecnológicos, esta disposición genera mucha incertidumbre respecto de la protección a cualquier otro tipo de medicamento biotecnológico que no contenga una proteína como aquellos que comprenden ADN.

Por su lado el párrafo 3 del artículo 18.52 del *TPP* contempla una revisión en el futuro del periodo de exclusividad previsto en el párrafo 1 y el ámbito de aplicación previsto en el párrafo 2.

El artículo 18.53 del *TPP* define el término *nuevo producto farmacéutico*, el cual conforme a este artículo significa un producto farmacéutico que no contiene o utiliza una entidad química que haya sido previamente aprobada. Al parecer esta definición busca incluir dentro del término *nuevo producto farmacéutico* cualquier medicamento que comprenda un nuevo componente sin estar necesariamente limitado a fármacos o biofármacos sino también otras sustancias químicas.

En cuanto al artículo 18.54, positivamente este artículo aclara que la protección de datos clínicos y la protección de patente son independientes al establecer que si un producto está sujeto a la protección de datos clínicos (o de productos químicos para la agricultura) por cualquiera de los artículos revisados del *TPP* y también

está cubierto por una patente en el territorio de un país miembro, dicho país no podrá alterar el período de protección de datos clínicos en el caso de que el protección de la patente termina en una fecha anterior a la terminación del período de protección. Es decir, no porque la patente que protege a un medicamento deje de estar en vigor el periodo de protección de datos clínicos debe verse alterado de ninguna forma.

De acuerdo con el artículo 18.83(4)(c) del *TPP*, México determinó que, con el fin de implementar y cumplir con los artículos 18.50 y 18.52 (y otros más del capítulo 18) requiere cambios en su legislación, y por lo tanto requiere de un período de transición de cinco años para estos artículos a partir de la fecha de entrada en vigor del *TPP*, que será cuando el senado lo ratifique.

México también solicitó una excepción respecto de la protección de datos clínicos. La excepción solicitada bajo el artículo 18.83(4)(c) del *TPP* se cita a continuación:

*“Si existen retrasos injustificables en México al inicio de la presentación de solicitudes de autorización comercial de nuevos productos farmacéuticos después de implementar sus obligaciones en virtud del Artículo 18.50 y el Artículo 18.52, en relación con los incisos (c) (iv) y (c) (v), México podrá considerar la adopción de medidas para incentivar la iniciación oportuna de la presentación de estas solicitudes con miras a la introducción de nuevos productos farmacéuticos en su mercado. Con esa finalidad, México notificará a las otras Partes a través de la Comisión y consultará con ellas acerca de tal medida propuesta. Dichas consultas se iniciarán dentro de los 30 días siguientes a la solicitud de una parte interesada, y proveerán el tiempo y las oportunidades necesarias para resolver cualquier inquietud. Además, dicha medida deberá respetar las consideraciones comerciales legítimas y tendrá en cuenta la necesidad de incentivos para el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos y para la aprobación comercial expedita en México de dichos productos.”*

Como se puede ver, la excepción se relaciona con la adopción de *medidas para incentivar la iniciación oportuna* de la presentación de solicitudes de autorización sanitaria o comercial, la cual se al parecer se solicitó para evitar retrasos en la entrada al mercado mexicano de nuevos medicamentos.

Sin embargo, de acuerdo con la posición del gobierno mexicano en algunos medios<sup>226</sup>, estas *medidas para incentivar la iniciación oportuna* podrán incluir que no se otorgue protección de datos clínicos a aquellos medicamentos que soliciten una autorización sanitaria (registro sanitario) después de 1 año de haberla obtenido en otro país miembro.

No obstante lo anterior, hasta el momento el gobierno mexicano no ha propuesto o ha dado mayor información respecto de nuevas disposiciones normativas sobre protección de datos clínicos que pudieran estarse contemplando, por lo que todavía hay una gran incertidumbre con respecto a la implementación del *TPP* en México en un futuro próximo.

De acuerdo con lo anterior, si bien el panorama internacional no es muy claro, es posible afirmar que existe una tendencia global hacia una protección de la propiedad intelectual más robusta y armonizada.

El debate actual en cuanto a los periodos de protección de datos clínicos de medicamentos biotecnológicos está abierto. Es muy importante que México considere todos los factores relevantes para el tema y fije una posición clara al respecto, la cual promueva al mismo tiempo la innovación y el acceso a medicamentos.

Independientemente de las obligaciones contraídas en el acuerdo *TPP*, México tiene que adecuar su legislación en cuanto a la protección de datos clínicos para ser un país más competitivo y atractivo para la inversión extranjera para el beneficio de su sociedad. En este escenario, es posible esperar que en los próximos años se implemente en México normatividad específica que provea un

---

<sup>226</sup> Cfr.: [http://www.milenio.com/firmas/marco\\_antonio\\_mares/Biotecnologia-plazo-fatal\\_18\\_625917424.html](http://www.milenio.com/firmas/marco_antonio_mares/Biotecnologia-plazo-fatal_18_625917424.html), consultado el 22 de febrero de 2016.

esquema de protección de datos clínicos para medicamentos biotecnológicos que otorgue expresamente un periodo de protección de por lo menos 5 años.

## CONCLUSIONES

1. Los medicamentos biotecnológicos no deben asumirse sustituibles, intercambiables o extrapolables.
2. La aprobación de medicamentos biocomparables debe obedecer únicamente a razones científicas (no económicas) derivadas siempre de los resultados de pruebas preclínicas y clínicas para cada indicación terapéutica de la que se busca aprobación sanitaria para asegurar, en la mayor medida posible, su eficacia y sobretodo garantizar la seguridad para el paciente.
3. El peor escenario en lo que se refiere a acceso de la población a la salud, es que un medicamento biotecnológico, que puede significar el tratamiento para una enfermedad hasta el momento incurable, simplemente no llegue al mercado por falta de incentivos para que las empresas innovadores lleven a cabo el enorme esfuerzo en tiempo e inversión que significa la generación de los datos preclínicos y clínicos requeridos para su aprobación, asumiendo el enorme riesgo multifactorial que esto significa.
4. Es muy importante que la facilitación del desarrollo de medicamentos biocomparables, a través de la implementación de procedimientos abreviados de autorización sanitaria basados en la información clínica generada por el innovador, no provoque prácticas que deriven en un riesgo para la salud de los pacientes o de competencia desleal que desalienten la innovación, el desarrollo de nuevos medicamentos biotecnológicos y el acceso seguro de la población a los mismos.
5. Uno de los objetivos de la protección de datos clínicos es asegurar que la aprobación o autorización sanitaria de todo medicamento biotecnológico por un periodo de tiempo deba de seguir los mismos pasos en términos de pruebas o

ensayos clínicos, para así permitir la adecuada farmacovigilancia de los mismos y garantizar en la mayor medida posible su seguridad y eficacia, y disminuir los riesgos para el paciente.

6. La protección de datos clínicos proporciona un periodo de exclusividad de duración limitada durante el cual sólo el innovador puede utilizarlos para los fines de la autorización comercial de un medicamento. Una vez que el periodo de exclusividad llega a término, es posible que medicamentos biocomparables entren al mercado.
7. La protección de datos clínicos es independiente a las patentes y es más relevante en el caso de medicamentos biotecnológicos pues, entre otras razones, debido al régimen de autorización sanitaria de medicamentos biocomparables el sistema de patentes podría no proveer a los medicamentos biotecnológicos innovadores una protección efectiva, por lo que existe una “laguna de protección” que puede permitir obtener una autorización sanitaria para un biocomparable, mientras se elude la patente que protege al producto innovador.
8. Actualmente la protección de datos clínicos de medicamentos biotecnológicos en nuestro país se encuentra en un vacío legal en el que, junto con la falta de voluntad política de las autoridades, las empresas innovadoras no tienen las suficientes garantías de seguridad y certeza jurídica requeridas para la inversión de varios cientos de millones de pesos necesarios para la *I&D* de este tipo de medicamentos y la realización de pruebas clínicas en la población mexicana.
9. En México se puede considerar que, en el mejor de los casos, la protección de datos clínicos de medicamentos biotecnológicos funciona igual que para los medicamentos tradicionales de síntesis química, gozando de un periodo de



exclusividad de 5 años sobre los datos clínicos a partir de la concesión del registro sanitario del medicamento biotecnológico innovador. Sin embargo, actualmente la aplicabilidad de la protección de datos clínicos de medicamentos biotecnológicos en México se reduce a una cuestión oscura de interpretación legal y manejo político del tema que pone en riesgo la salud de la población.

10. México no cuenta con un marco legal adecuado que provea un esquema de protección de datos clínicos a medicamentos biotecnológicos que genere la leal competencia y que habilite el acceso a medicamentos biocomparables que cumplan con los estándares de seguridad y eficacia en favor de los pacientes.
11. Es imperiosa la necesidad de modificar las disposiciones legales actuales en México para contar con normatividad específica respecto de la protección de datos clínicos de medicamentos biotecnológicos que considere un periodo de protección de por lo menos 12 años y que esclarezca y organice los términos, efectos y propósitos de esta figura de protección promoviendo una competencia justa y leal en el mercado biofarmacéutico.

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- ADPIC - Aspectos de los derechos de propiedad intelectual relacionados con el comercio
- ANDA - *Abbreviated New Drug Application*
- BPCI - *Biologics Price Competition and Innovation*
- CDC - Centros para el Control y Prevención de Enfermedades
- CNFV - Centro Nacional de Farmacovigilancia
- COFEPRIS - -Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
- EMA - Agencia Europea de Medicamentos
- FDA - *Food and Drug Administration* (autoridad regulatoria en Estados Unidos)
- GATT - General Agreement on Tariffs and Trade
- GIPC - Centro de Comercio Mundial de la Propiedad Intelectual
- I&D - Investigación y desarrollo
- INN - Denominación Común Internacional
- LGS - Ley General de Salud
- LPI - Ley de la Propiedad Industrial
- mAb - Anticuerpos monoclonales
- NDA - *New Drug Application*
- OCDE - Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos
- OMS - Organización Mundial de la Salud
- RIS - Reglamento de Insumos para la Salud
- RMIS - Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación
- TJUE - Tribunal de Justicia de la Unión Europea
- TLCAN - Tratado de Libre Comercio de América del Norte
- TPP - Acuerdo Estratégico Trans-Pacífico de Asociación Económica

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### Bibliografía

- AMARO, Juan Carlos y Chagoya, Héctor, "Recent developments in clinical data exclusivity", *IP Value 2013 - An international guide for the boardroom*, pp. 70-74.
- ARRIOLA, Mikel, Presentación "Biologic Drugs" en el congreso Bio International Convention 2014, San Diego, 23 - 26 junio de 2014.
- BARRY, Fiona, "US FDA tweaks requirements for 12-year biologics exclusivity", 2014, disponible en <http://www.biopharma-reporter.com/Markets-Regulations/US-FDA-tweaks-requirements-for-12-year-biologics-exclusivity>, consultado el 4 de julio.
- BARTELS, Hans Georg, *et al.*, *Promoting access to medical technologies and innovation. Intersections between public health intellectual property and trade*, Ginebra, World Health Organization, World Intellectual Property Organization y World Trade Organization, 2013, p. 63.
- BEATRICE, M., "Regulation, licensing and inspection of biological products", *Pharmaceutical Engineering*, 1991, vol. 11, núm. 3, pp. 29-35.
- BEHRENDT, Kristin E., "Hatch-Waxman Act: Balancing Competing Interests or Survival of the Fittest", *The Food & Drug LJ*, 2002, vol. 57, p. 247.
- BEIER, F. K., y Schricker, G. (editores), *From GATT to TRIPs: the agreement on trade-related aspects of intellectual property rights*, Wiley-VCH, 1996, vol. 18
- BITTENBENDER, Teresa O., y Ryan, John W., "Recent Developments in Pharmaceutical Patent Litigation", *Intellectual Property & Technology Law Journal*, 2004, vol. 16, núm. 9, p. 5.
- BUCLEY, Ted, *et al.*, "Data Exclusivity Period Length and Federal Government Savings from Enactment of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2007", 2009.
- CABIEDES MIRAGAYA, Laura, "La regulación de la industria farmacéutica", *Regulación y competencia en la economía española. IX Jornada de Alicante sobre Economía Española*, Madrid, Civitas, 1995, pp. 218 y 219
- CALFEE, J. E., "When Patents Are Not Enough: Data Exclusivity for Follow-on Biologics", *UNCLE SAM, MD*, 2008, p. 73.
- CALFEE, J. E., y DuPre, E., "The emerging market dynamics of targeted therapeutics", *Health Affairs*, 2006, vol. 25, núm. 5, pp. 1302-1308.
- CALO, Bruno, y Martínez, Juan Leonardo, "Biosimilars: company strategies to capture value from the biologics market", *Pharmaceuticals*, 2012, vol. 5, núm. 12, pp. 1393-1408, Figura 3.
- CAMPS GARCÍA, Pelayo, *Fundamentos de síntesis de fármacos*, España, Universitat de Barcelona, 2005, p. 74.
- CARROLL, John, "Merck's 'breakthrough' PD-1 cancer drug in showdown with Bristol-Myers combo", *FierceBiotech*, 2013, disponible en <http://www.fiercebiotech.com/story/mercks-breakthrough-pd-1-immunotherapy-promising-melanoma-study/2013-06-02>, consultado 8 de noviembre 2015.

- CARVER, Krista Hessler, *et al.*, “Unofficial Legislative History of the Biologics Price Competition and Innovation Act 2009”, *An. Food & Drug LJ*, 2010, vol. 65, p. 671.
- CASTRO-AYARZA, Juan Raul, *et al.*, “Actualización en biosimilares: una reflexión sobre la reglamentación en Colombia de los medicamentos biológicos y biosimilares”, *Rev Asoc Colomb Dermatol*, 2015, vol. 23, núm. 1, pp. 23-29.
- CHAGOYA, Héctor, “Las invenciones patentables en el ámbito de la innovación farmacéutica”, en Carrasco, Hugo (coordinador), *La propiedad intelectual y la investigación farmacéutica*, México, Porrúa, 2012, pp. 3-18.
- CHOW, Shein-Chung, *et al.*, “Statistical methods for assessing interchangeability of biosimilars”, *Statistics in medicine*, 2013, vol. 32, núm. 3, pp. 442-448.
- CHOY, Edwin, y Jacobs, Ira Allen, “Biosimilar Safety Considerations in Clinical Practice”, *Seminars in oncology*, Elsevier Inc., vol. 41, núm. S1, pp. S3-S14.
- CLIFT, Charles, *et al.*, “Data protection and data exclusivity in pharmaceuticals and agrochemicals”, *Intellectual property management in health and agricultural innovation: a handbook of best practices*, 2007, vol. 1 y 2, p. 431.
- CORREA, Carlos, *et al.*, *Protection of data submitted for the registration of pharmaceuticals: implementing the standards of the TRIPS agreement*, Ginebra, South Centre, 2002, p. 18.
- CROMMELIN, Daan, *et al.*, “Biosimilars, Generic Versions of the First Generation of Therapeutic Proteins: Do They Exist?”, en Ronco, Claudio, *et al.* (editor), *Cardiovascular Disorders in Hemodialysis*, Estados Unidos, Karger, 2005, vol. 149, pp 287-294.
- DANZIS, Scott D., “The Hatch-Waxman Act: History, Structure, and Legacy”, *Antitrust Law Journal*, 2003, p. 585.
- DECLERCK, Paul J.. “Biotherapeutics in the era of Biosimilars”, *Drug Safety*, 2007, vol. 30, núm, 12, pp. 1087-1092.
- DIMASI, Joseph A., *et al.*, “The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs”, *Journal of Health Economics*, 2003, vol. 22, núm. 2, pp. 151–185.
- DIMASI, Joseph A., y Grabowski, Henry G., “The cost of biopharmaceutical R&D: is biotech different?”, *Managerial and Decision Economics*, 2007, vol. 28, núm. 4-5, pp. 469-479.
- EISENBERG, Rebecca S., “The Role of the FDA in Innovation Policy”, *Mich. Telecomm. & Tech. L. Rev.*, 2006, vol. 13, p. 345.
- ESPINOSA MORALES, Rolando, *et al.*, “Medicamentos biocomparables en México: la postura del Colegio Mexicano de Reumatología, 2012”, *Reumatología Clínica*, 2013, vol. 9, núm. 2, pp. 113-116.
- FELLMETH, Aaron Xavier, “Secrecy, monopoly, and access to pharmaceuticals in international trade law: protection of marketing approval data under the TRIPS Agreement”, *Harvard International Law Journal*, 2004, vol. 45, p. 453.
- FERNANDES, Daryl, “Demonstrating comparability of antibody glycosylation during biomanufacturing”, *European Biopharmaceutical Review*, 2005, p. 106-110.

- FIELD, Marilyn J. y Boat Thomas F., *Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development*, Estados Unidos, Institute of Medicine of the National Academies, 2010, disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56191/>, consultado el 8 de marzo de 2016.
- FLANAGAN, Michael, "Avastin's progression", *Bio Century*, 2006, vol. 14, núm. 11, pp. A1-A5.
- FRIEDMAN, Lawrence, *et al.*, *Fundamentals of clinical trials*, New York, Springer, 2010.
- GODÍNEZ GUTIÉRREZ, Jessica, *et al.*, "Los medicamentos genéricos: ¿más barato por lo mismo?", *Elementos: Ciencia y Cultura*, 2011, núm. 81, pp. 41-47.
- GOLEC, Joseph H., y Vernon, John A, "Financial risk in the biotechnology industry", *National Bureau of Economic Research*, 2007.
- GONZÁLEZ Vargas, Mariana, "Recent developments in data protection regulations", *International Law Office*, 2012, disponible en <http://www.internationallawoffice.com/newsletters/detail.aspx?g=b8ae5076-e8b2-4b1d-9f0d-4708111f6276>, consultado el 3 de octubre de 2015.
- GONZÁLEZ, Eduardo, y Barraza, Mariana, "Trabajando por la salud de la población: propuesta de política para el sector farmacéutico", *Fundación Mexicana para la Salud, A.C.*, México, 2011, pp. 60 - 63.
- GOSSE, Marilyn E. y Manocchia, Michael, "The first biopharmaceuticals approved in the United States: 1980-1994", *Drug information journal*, 1996, vol. 30, núm. 4, pp. 991-1001.
- GRABOWSKI, Henry y Wang, Richard, "The quantity and quality of worldwide new drug introductions, 1982-2003", *Health Affairs*, 2006, vol. 25, núm. 2, pp. 452 - 460.
- GRABOWSKI, Henry, "Data Exclusivity for Biologics: What is the Appropriate Period of Protection?", *American Enterprise Institute for Public Policy Research, Health Policy Outlook*, 2009, núm. 10, p. 3.
- GRABOWSKI, Henry, "Data exclusivity for new biological entities", *Duke University Department of Economics Working Paper*, 2007, vol. 8, p. 13.
- GRABOWSKI, Henry, "Follow-on biologics: data exclusivity and the balance between innovation and competition", *Nature Reviews Drug Discovery*, 2008, vol. 7, núm. 6, p. 479-488.
- GRABOWSKI, Henry, *et al.*, "Data exclusivity for biologics", *Nature Reviews Drug Discovery*, 2011, vol. 10, núm. 1, pp. 15-16.
- HEMPHILL, C. Scott, y Lemley, Mark A., "Earning Exclusivity: Generic Drug Incentives and the Hatch-Waxman Act", *Antitrust Law Journal*, 2011, pp. 947-989.
- HILL, D., y Beatrice, M.G., "Biotechnology Facility Requirements, Part I", *The New York Times*, 1991, p. A29.
- HONORATO, Jesús, *et al.*, "Equivalencias terapéuticas de los medicamentos biotecnológicos", *Informe INESME. Madrid: Instituto de Estudios Médicos Científicos*, 2009, p. 37.

- HONORATO, Jesús, “Medicamentos genéricos y fármacos innovadores”, *Más dermatología*, 2013, núm. 21, pp. 17-21.
- IGLESIAS-OSMA, M. Carmen, *et al.*, “Desarrollo y Regulación de Medicamentos Biotecnológicos”, *Actualidad en Farmacología y Terapéutica*, 2013, vol. 11, núm. 4, p. 223-228.
- JAGER, Melvin F., *Trade secrets throughout the world*, Thomson/West, 2005.
- Johnson, Judith A., “FDA regulation of follow-on biologics”, Congressional Research Service, Estados Unidos, 2010.
- KALDRE, Ingrid, “The future of generic biologics: should the United States “follow-on” the European pathway?”, *Duke Law Tech Rev*, Estados Unidos, 2008, núm. 9, p. 2.
- KELLERMANN, Sirid-Aimée, y Green, Larry L., “Antibody discovery: the use of transgenic mice to generate human monoclonal antibodies for therapeutics”, *Current opinion in biotechnology*, 2002, vol. 13, núm. 6, pp. 593-597.
- KISHIMOTO, Takashi Kei, *et al.*, “Contaminated Heparin Associated with Adverse Clinical Events and Activation of the Contact System”, *New England Journal of Medicine*, 2008, vol. 358, núm. 23, pp. 2457–2467.
- LÁZARO BRAVO, C., y Sedano Farfán, F. J., “Biosimilares de anticuerpos monoclonales, su realidad y manejo”, *Pharmaceutical Care España*, 2014, vol. 16, núm. 2, pp. 65-71.
- LIETZAN, Erika King, “Brief History of 180-Day Exclusivity under the Hatch-Wasman Amendments to the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act”, *A. Food & Drug LJ*, 2004, vol. 59, p. 287.
- MATHIEU, Mark P., *et al.*, *Parexel's pharmaceutical R&D statistical sourcebook*. Parexel International Corporation, 2005.
- MCCAMISH, Mark y Woollett, Gillian, “Worldwide experience with biosimilar development”, *MAbs*, Taylor & Francis, 2011, vol. 3, núm., 2, p. 209-217.
- MOLOWA, David T., *et al.*, “The state of biologics manufacturing”, *JP Morgan Securities, Inc.*, New York, 2001
- MORROW, Thomas y Felcone, Linda Hull, “Defining the difference: what makes biologics unique”, *Biotechnology healthcare*, 2004, vol. 1, núm. 4, p. 24.
- NORDHAUS, William D., “An economic theory of technological change”, *The American Economic Review*, 1969, pp. 18-28.
- NOWICKI, Michał, “Basic facts about biosimilars”, *Kidney and Blood Pressure Research*, 2007, vol. 30, núm. 5, pp. 267-272.
- PALMA AGUIRRE, José Antonio, “¿Es lo mismo un original que una copia?”, *Revista Médica IMSS*, 2005, vol. 43, núm. 4, pp. 277-279.
- PAZDUR, Richard, “FDA Approval for Brentuximab Vedotin”, *National Cancer Institute*, 2013, disponible en <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-brentuximabvedotin>, consultado el 8 de noviembre de 2015.
- PERAYRE, Badia, M., *et al.*, “Biotecnológicos y biosimilares: el proceso es el producto”, *Atención farmacéutica*, 2007, vol. 9, núm. 6, p. 358-364.
- PÉREZ Miranda, Rafael Julio, *Tratado de derecho de la propiedad industrial: patentes, marcas, denominación de origen, objetos de vegetales*,

- informática, un enfoque de derecho económico*, 5a edición, Mexico, Porrúa, 2011, pp. 47-50.
- PUIG, L., "Los tratamientos biológicos de la psoriasis moderada a grave no son alternativas terapéuticas equivalentes", *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 2014, vol. 105, núm. 5, pp. 483-486.
- RAYCHAUDHURI, Siba P., *et al.*, "Biologics: target-specific treatment of systemic and cutaneous autoimmune diseases", *Indian journal of dermatology*, 2009, vol. 54, núm. 2, p. 100.
- ROBBINS-ROTH, Cynthia, *From alchemy to IPO: The business of biotechnology*, Nueva York, Basic Books, 2000, p.160.
- ROGER, Simon D., "Biosimilars: How similar or dissimilar are they?", *Nephrology*, 2006, vol. 11, núm. 4, pp. 341-346.
- ROSENSTOCK, Jerome, *The Law of Chemical and Pharmaceutical Invention, Patent and Nonpatent Protection*, Nueva York, Apsen Publishers, 2004, sección 6, p. 14.6-7.
- SAAVEDRA, Iván, y Quiñones, Luis, "Intercambiabilidad de medicamentos de origen biológico (biofármacos): Consideraciones acerca de la aprobación de formulaciones biosimilares (biogénicos) en Chile", *Revista médica de Chile*, 2006, vol. 134, núm. 12, pp. 1583-1588.
- SATYANARAYANA, K., *et al.*, "Data protection issues in India", *The Indian journal of medical research*, 2006, vol. 123, núm. 6, p. 723.
- SCHACHT, Wendy H., y John R. Thomas, "Follow-on biologics: the law and intellectual property issues", *Congressional Research Service, Library of Congress*, 2012.
- SHELLEKENS, Huub, "Immunogenicity of therapeutic proteins: Clinical implications and future prospects", *Clinical Therapeutics*, 2002, 24, 1720–1740.
- SHELLEKENS, Huub, "When biotech proteins go off-patent", *Trends in Biotechnology*, 2004, vol. 22, núm. 8, pp. 406-410.
- SHELLEKENS, Huub, *et al.*, "The therapeutic equivalence of complex drugs", *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2011, vol. 59, núm. 1, pp. 176-183.
- SCHERER, Frederic M., y Ross, David, "Industrial market structure and economic performance", *University of Illinois at Urbana-Champaign's Academy for entrepreneurial leadership historical research reference in entrepreneurship*, Boston, Houghton Mifflin Co., 1990.
- SEGADE GÓMEZ, José Antonio, y Fernández Novoa, Carlos, *El secreto industrial (know-how): concepto y protección*, Madrid, Tecnos, 1974, p. 66.
- SILVA LÓPEZ, Christian, "México retoma un liderazgo regulatorio sobre medicamentos biotecnológicos y biocomparables", *Gaceta Médica de Mexico*, 2012, vol. 148, pp. 83-90.
- TAUZIN, Billy, "Biotechnology research continues to bolster arsenal against disease with 633 medicines in development", *Medicines in Development Biotechnology*, 2008, disponible en <http://www.amcp.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=13198>, consultado 6 de marzo de 2016.

- THELWELL, Craig, y Longstaff, Colin, "Biosimilars: the process is the product. The example of recombinant streptokinase", *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2014, vol. 12, núm. 8, pp. 1229-1233.
- TRESGUERRES, Jesús, *Biotecnología aplicada a la medicina*, Ed. Díaz de Santos, 2003, p. 141.
- TZENG, Linfong, "Follow-on biologics, data exclusivity, and the FDA", *Berkeley Technology Law Journal*, 2010, vol. 25, núm. 1, p. 135.
- USDIN, Steve, "The heparin story", *International Journal of Risk & Safety in Medicine*, 2009, vol. 21, núm. 1-2, pp. 99 - 103.
- VAIDYA, Toral *et al.*, "Patient-centered approach to biologics in the treatment of psoriasis", *Journal of Nature and Science*, 2015, vol. 1, núm. 3, p. 53.
- VOET, Martin A., *The Generic Challenge*, Florida, Brown Walker Press, 2005, p. 59.
- WALSH, Gary, *Biopharmaceuticals: Biochemistry and Biotechnology*, 2a. ed., Inglaterra, John Wiley & Sons Ltd, 2003, p. 2.
- WEISE, Martina, *et al.*, "Biosimilars: the science of extrapolation", *Blood*, 2014, vol. 124, núm. 22, pp. 3191-3196.
- WHARTON, Jacob S., "Orange Book Listing of Patents under the Hatch-Waxman Act", *Louis ULJ*, 2003, vol. 47, p. 1027.
- ZAHL, Adrian (editor), *International Pharmaceutical Law and Practice*, Danvers, LexisNexis, 2012, Chapter 7, sección 7.03, p. 54.
- ANÓNIMO, Centers for Disease Control and Prevention, "Acute allergic-type reactions among patients undergoing hemodialysis--multiple states, 2007-2008", *Morbidity and mortality weekly report*, 2008, vol. 57, núm. 5, p. 124.
- ANÓNIMO, USA Congress Office of Technology Assessment, *Pharmaceutical R&D: costs, risks and rewards*. US Government Printing Office, 1993, pp. 302 a 303.

### **Páginas de internet y fuentes electrónicas**

- <http://aristeguinoticias.com/0711/mexico/gobierno-mexicano-publica-en-espanol-documento-del-acuerdo-transpacifico/>, consultado el 23 de febrero de 2016.
- <http://www.bioprocessintl.com/upstream-processing/biochemicals-raw-materials/pegylation-of-biologics-340623/>, consultado el 8 de marzo de 2016.
- <http://safebiologics.org/pdf/NPBWGWhitePaper-1.pdf>, consultado el 2 de noviembre 2015.
- [https://www.baxter.com/assets/downloads/RLP\\_testimony.pdf](https://www.baxter.com/assets/downloads/RLP_testimony.pdf), consultado el 16 de enero 2016.
- <http://www.bioprocessintl.com/manufacturing/facility-design-engineering/construction-and-start-up-costs-for-biomanufacturing-plants-182238/>, consultado el 1 febrero 2016
- <http://www.cnnexpansion.com/economia/2015/10/05/ministros-llegan-a-acuerdo-sobre-el-tpp-funcionario>, consultado el 23 de febrero de 2016.
- <http://www.cnnexpansion.com/economia/2016/02/03/mexico-firma-el-tratado-de-asociacion-transpacifico>, consultado el 23 de febrero de 2016.



- <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/ESTRUCTURA%20DE%20EXPEDIENTES/11%20ESTUDIOS%20PRE%20Y%20CLINICOS.pdf>, consultado el 1 feb 2016.
- [http://www.dhs.gov/sites/default/files/publications/FY\\_2016\\_DHS\\_Budget\\_in\\_Brief.pdf](http://www.dhs.gov/sites/default/files/publications/FY_2016_DHS_Budget_in_Brief.pdf), consultado el 13 de noviembre de 2015.
- <http://www.elglobal.net/noticias-medicamento/2014-10-31/medicamentos-genericos/la-ema-concluye-su-guia-para-biosimilares-y-permitira-comparadores-fuera-de-la-ue/pagina.aspx?idart=870813>, consultado el 21 de febrero 2016.
- <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/UCM430299.pdf>, consultado el 6 febrero 2016.
- <http://www.kadcyla.com/hcp/clinical-information/efficacy/overall-survival>, consultado 8 noviembre 2015.
- [http://www.milenio.com/firmas/marco\\_antonio\\_mares/Biotecnologia-plazo-fatal\\_18\\_625917424.html](http://www.milenio.com/firmas/marco_antonio_mares/Biotecnologia-plazo-fatal_18_625917424.html), consultado el 22 de febrero de 2016.
- <http://www.nytimes.com/1993/02/23/business/share-price-of-synergeng-plunges-68.html>, consultado el 1 feb 2016.
- [http://www.nytimes.com/2010/03/24/health/policy/24health.html?\\_r=0](http://www.nytimes.com/2010/03/24/health/policy/24health.html?_r=0), consultado el 4 de julio de 2015.
- <http://www.oecd.org/sti/biotech/statisticaldefinitionofbiotechnology.htm>, consultado 2 noviembre 2015.
- [http://www.pewtrusts.org/~media/legacy/uploadedfiles/phg/content\\_level\\_pages/issue\\_briefs/dspfactsheet1050912finalpdf.pdf](http://www.pewtrusts.org/~media/legacy/uploadedfiles/phg/content_level_pages/issue_briefs/dspfactsheet1050912finalpdf.pdf), consultado el 16 de enero 2016.
- <http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/biologicsoverview2013.pdf>, consultado 6 de marzo de 2016.
- <http://www.planetaazul.com.mx/site/2014/06/30/destaca-cofepris-marco-legal-moderno-para-biotecnologia-en-mexico-2/>, consultado el 2 agosto de 2015.
- <http://www.raps.org/Regulatory-Focus/News/2015/02/11/21309/Trade-Talks-Stumble-over-Biologics-Data-Exclusivity/>, consultado el 10 de octubre de 2015.
- [http://www.theglobalipcenter.com/wp-content/themes/gipc/map-index/assets/pdf/Index\\_Map\\_Index\\_3rdEdition.pdf](http://www.theglobalipcenter.com/wp-content/themes/gipc/map-index/assets/pdf/Index_Map_Index_3rdEdition.pdf), consultado el 16 de agosto de 2015.
- <https://www.thermofisher.com/mx/es/home/life-science/protein-biology/protein-biology-learning-center/protein-biology-resource-library/pierce-protein-methods/protein-glycosylation.html>
- [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf), consultado el 22 de febrero de 2016.
- [http://www.wipo.int/treaties/es/ShowResults.jsp?lang=es&treaty\\_id=2](http://www.wipo.int/treaties/es/ShowResults.jsp?lang=es&treaty_id=2), consultado el 4 de abril de 2015)
- [http://www.wipo.int/treaties/es/text.jsp?file\\_id=288515](http://www.wipo.int/treaties/es/text.jsp?file_id=288515), consultado el 4 de enero de 2016.
- [https://www.wto.org/spanish/thewto\\_s/whatis\\_s/tif\\_s/org7\\_s.htm](https://www.wto.org/spanish/thewto_s/whatis_s/tif_s/org7_s.htm), consultado el 30 de diciembre de 2015.

## **Normatividad**

### *México:*

- Ley de la Propiedad Industrial
- Ley General de Salud
- Reglamento de Insumos para la Salud
- Decreto por el que se adiciona un artículo 222 Bis a la Ley General de Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 11 de junio de 2009.
- Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 19 de octubre de 2011.
- Decreto que reforma, adiciona y deroga diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 2 de enero de 2008.
- Lineamientos que deberán cumplir los medicamentos biotecnológicos biocomparables.
- 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.
- Reglamento Interior del Comité de Moléculas Nuevas.

### *Unión Europea:*

- Directiva 141/2000/EC
- Directiva 2001/83/EC
- Reglamento 2309/93/EEC
- Directiva 93/41/EEC
- Directiva 2004/27/EC
- Directiva 65/65/CEE

### *Estados Unidos:*

- Public Health Service Act
- Guidance for Industry on Biosimilars
- Guidance for Industry: S6 Preclinical Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals

### *Internacional:*

- Convenio de Berna para la Protección de las Obras Literarias y Artísticas
- Acuerdo sobre los Aspectos de los derechos de propiedad intelectual relacionados con el comercio.
- Tratado de Libre Comercio de América del Norte
- Acuerdo Transpacífico de Cooperación Económica