



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**ASPECTOS REGULATORIOS PARA EL REGISTRO DE
MEDICAMENTOS BIOCMPARABLES**

TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTINUA

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

PRESENTA:

SILVIA PEÑA LEDEZMA

ASESOR DEL TEMA:

MARÍA EUGENIA IVETTE GÓMEZ SÁNCHEZ



CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO 2017



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: MARÍA EUGENIA IVETTE GÓMEZ SÁNCHEZ

VOCAL: JORGE ANTONIO VELA DÍAZ

SECRETARIO: ELSA FLORES MARROQUÍN

1er. SUPLENTE: LUZ XOCHIQUETZALLI VÁSQUEZ BOCHM

2° SUPLENTE: JORGE RAFAEL MARTINEZ PENICHE

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: FACULTAD DE QUÍMICA,
UNAM**

ASESOR DEL TEMA:

MARÍA EUGENIA IVETTE GÓMEZ SÁNCHEZ

SUSTENTANTE:

SILVIA PEÑA LEDEZMA

Índice

1. Introducción	2
2. Objetivo	5
3. Antecedentes	5
3.1 Biotecnológicos	5
3.2 Biocomparables	7
3.3 Importancia de la Regulación	8
4. Fabricación del fármaco y medicamento	10
4.1 Sistema Celular	10
4.2 Extracción y Purificación de proteínas	12
4.3 Purificación final	13
4.4 Formulación	13
5. Regulación Internacional	15
5.1 Agencia Europea de Medicamentos (EMA)	15
5.2 Organización Mundial de la Salud	19
5.3 Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA)	22
6. Regulación Nacional	26
6.1 Requisitos para Registro Sanitario Nacional	30
7. Aspectos económicos	37
8. Análisis de requisitos regulatorio	38
9. Conclusión	42
10. Referencias	43

1.- Introducción

La biotecnología tiene gran potencial para combatir enfermedades infecciosas y podría producir vacunas nuevas y mejoradas así como hacer frente a enfermedades que aquejan al mundo moderno tales como el cáncer, artritis reumatoide, diabetes mellitus y trastornos autoinmunes. Es por tal motivo que los medicamentos biotecnológicos cobran mayor importancia hoy en día en el tratamiento de estas enfermedades crónico degenerativas y ha llevado a su uso generalizado, sin embargo el costo de estos medicamentos es elevado debido a que su proceso de producción es más complejo comparado con el proceso de producción de síntesis química de moléculas pequeñas. Es aquí donde surge la oportunidad de crecimiento de los medicamentos biotecnológicos no innovadores también denominados en México como “biocomparables” y que en otras entidades regulatorias se les conoce con diferentes nombres, pero que tienen en común ser un medicamento similar a un medicamento ya comercializado.

Es importante conocer los diferentes nombres que se le asigna en otras entidades regulatorias para poder entender el alcance y aplicación de los documentos regentes, en la tabla 1 se muestra el término y definición utilizados en algunas de las entidades regulatorias más importantes.

Tabla 1. Definiciones de los productos biosimilares.

Termino	Entidad Regulatoria	Definición
SBP Similar Biotherapeutic Product	OMS Organización Mundial de la Salud	Un producto bioterapéutico similar a un medicamento de referencia ya autorizado, en términos de calidad, seguridad y eficacia.
FOB Follow-On Biologics o Biosimilar	FDA Administración de Medicamentos y Alimentos (EUA)	Un producto muy similar al producto de referencia sin diferencias clínicamente significativas en la seguridad, pureza y potencia.
SEB Subsequent- Entry Biologics	Health Canada (Canadá)	Un fármaco biológico que entra en el mercado con posterioridad a una versión previamente autorizada en Canadá con similitud demostrada al medicamento biológico de referencia.
Biosimilar	Ministry of food and drug safety of the Republic of Korea (Corea)	Los productos biológicos que demostraron su equivalencia con un producto de referencia ya autorizadas en relación con la calidad, seguridad y eficacia.

Adaptado de: On the Regulatory Approval Pathway of Biosimilar Products, Wang Jun Pharmaceuticals (Basel). 2012 Abril; 5(4): 353–368.

En México la Ley General de Salud (LGS) define a un medicamento biotecnológico no innovador (biocomparable) como aquel medicamento 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, el Reglamento de Insumos para la Salud (RIS) y demás disposiciones aplicables.

En México cuando aparece un medicamento nuevo o innovador, se otorga al laboratorio que desarrolló dicho medicamento innovador una exclusividad de fabricación y comercialización a través de una patente con una duración de 20 años, esta protección permite al laboratorio recuperar parte de la inversión realizada en el proceso de investigación y desarrollo del medicamento innovador. Razón por la que los medicamentos no innovadores aparecen varios años después de que se haya autorizado el medicamento innovador.

En Estados Unidos la Ley de Competencia de Precios de Productos Biológicos e Innovación (BPCIA por sus siglas en inglés) proporciona una exclusividad en el

mercado de 12 años de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Cada exclusividad se puede extender 6 meses para aplicaciones pediátricas. Un biosimilar no puede comercializarse hasta que la exclusividad de 12 años expira. Estas protecciones de exclusividad tienen la intención de fomentar la investigación y el desarrollo. Las patentes pueden ser impugnadas en los tribunales, pero la exclusividad no.¹

A menudo hay un intervalo de muchos años entre la patente es otorgada y la exclusividad de la FDA para comercializar un fármaco. Por lo tanto la protección de una patente puede finalizar antes de que expire la exclusividad para comercializar que otorga la FDA.

Como cualquier otro medicamento los biotecnológicos no innovadores deben demostrar poseer tres cualidades importantes que son seguridad, calidad y eficacia para obtener un registro sanitario y poder ser comercializados, estas cualidades se demuestran en un proceso para que los solicitantes puedan establecer que un producto no innovador es similar al producto de referencia, para tal requisito los biotecnológicos no innovadores necesitan demostrar que el biofármaco que utilizan en el medicamento tiene muy pocas diferencias en características fisicoquímicas y estructura molecular en comparación con el biofármaco del medicamento innovador. Es decir, que tenga la misma estructura primaria, aunque otras estructuras y aspectos, como la glicosilación, pueden variar un poco. También deben demostrar la biocomparabilidad o biosimilitud dependiendo del país donde se haga la solicitud de registro sanitario, a través de ensayos pre clínicos y clínicos, y en ocasiones realizar ensayos adicionales antes de obtener la aprobación para registro sanitario y deben incluir un seguimiento de farmacovigilancia del medicamento biocomparable después de su aprobación.

Hasta el momento, ningún país en desarrollo ha adoptado vías formales de aprobación de biosimilares aunque algunos como la India han propuesto Guías de aprobación de biosimilares pero que aún se encuentran en revisión.

2.- Objetivo

Realizar una revisión de la normatividad que actualmente regula la aprobación de los medicamentos biocomparables, analizar los requisitos de aprobación y resaltar los aspectos más importantes para el registro y desarrollo de estos medicamentos biocomparables en México.

3.- Antecedentes

3.1.- Biotecnológicos

A mediados del siglo XIX, cuando Louis Pasteur comienza sus trabajos microbiológicos, se produce la primera revolución biotecnológica y el comienzo prometedor de su utilización en muchos campos de la ciencia y en particular en la medicina.

Durante el siglo XX siguió desarrollándose la biología y la biotecnología aplicada a la medicina enfocándose principalmente en la obtención de antibióticos, vacunas e inmunoglobulinas y en procesos extractivos a partir de fluidos orgánicos de humanos o de animales para obtener inmunoglobulinas, albúmina, factores de coagulación, hormonas tales como la insulina (porcina) y hormona de crecimiento (de cadáveres humanos).

En 1980 el tribunal supremo norteamericano reconoció que el genoma humano podía patentarse y se promulgó el Bayh-Dole Act (también llamada University and Small Business Patent Procedures Act) que permitió a las universidades y pequeñas empresas ser propietarios, patentar y estar directamente involucrados en la comercialización de sus productos³. Gracias a ello, las empresas norteamericanas de biotecnología comenzaron a multiplicarse en número, a aliarse tanto entre ellas como con empresas farmacéuticas, universidades e

instituciones públicas, a invertir en investigación y desarrollo, a obtener muchas patentes y a comercializarlas, a tener cada vez más medicamentos aprobados por las agencias reguladoras y a vender medicamentos a altos precios y obtener altos rendimientos.

Así, los medicamentos biológicos autorizados, desde 1980 cuando la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó la primera proteína recombinante (insulina), se han multiplicado tanto en la FDA como en la Agencia Europea de Medicamentos, EMA por sus siglas en inglés.³

Tabla 2. Medicamentos biotecnológicos autorizados.

Tipo de molécula	Ejemplos
Hormonas	Insulina, glucagón, somatropina, tiotropina
Citocinas	Interferón-alfa, factor estimulante de colonias de granulocitos, interleucinas
Factores de coagulación	Factor VII, factor VIII, factor IX
Anticuerpos monoclonales	Bevacizumab, cetuximab, abciximab, rituximab, infliximab, tocilizumab, adalimumab
Enzimas	Glucocerebrosidasa, alteplasa, rasburicasa
Fragmentos proteicos sintéticos	Etanercept, denileukin diftitox
Nuevas moléculas conjugadas	Peg-interferón, alfa-2a, peg-fi lgrastim, pegvisomant, ibritumomab, tositumomab

Adaptado de: Dudzinski DM, Kesselheim AS. Scientific and Legal Viability of Follow-on Protein Drugs. N Engl J Med. 2008;358:843-9.

3.2.- Biocomparables

En el periodo de 2004 a 2008, expiraron en Europa las patentes de los primeros medicamentos biotecnológicos, ello permitió a diferentes fabricantes del laboratorio innovador desarrollar, producir y comercializar estos medicamentos, una vez autorizados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Siendo así la EMA la primera Agencia Regulatoria que ha establecido todo un proceso de autorización para estos fármacos.

En el 2004 el Parlamento Europeo aprobó la primera recomendación para la autorización de los medicamentos biocomparables. El 30 de octubre de 2005 se aprueba la “*Guideline on similar biological medicinal products*”, también llamada “*Overarching Guideline*”, que es una guía global sobre los requerimientos.

En junio de 2006 se publica la “*Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology- derived proteins as active substance: quality issues*”, en la que se establecen los requerimientos de calidad generales.

Prácticamente al mismo tiempo se publica la “*Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical & clinical issues*”, en ella se indica la necesidad de aplicación de la mayoría de las recomendaciones para el desarrollo preclínico.

En abril de 2008 entró en vigor la “*Guideline on immunogenicity assesment of biotechnology-derived medicinal products*”, una guía específica para evitar la existencia de problemas inmunológicos.

En 2009, la OMS publicó sus propias directrices para el desarrollo de biosimilares, que se basa en los principios EMA.

La FDA publicó una serie de proyectos de orientaciones en el 2012 y 2013, tras la autorización de la subsección Ley de Competencia e Innovación Biológicos Precio de la Protección al Paciente y Cuidado de Salud Asequible, que se vuelven guías definitivas entre 2014 y 2015, sin embargo la FDA en comparación con la EMA se encuentra rezagada.

Varios países (por ejemplo, Australia, Canadá, China, India, Japón, Corea, México, entre otros) han desarrollado o están desarrollando sus propias vías para la aprobación biosimilar basado en parte en el paradigma regulatorio para productos biosimilares esbozados por la EMA.³

3.3.- Importancia de la regulación

A diferencia de los fármacos obtenidos por síntesis química, los medicamentos biotecnológicos presentan una elevada complejidad para su caracterización debido a su naturaleza, su estructura puede ser tan grande que se presenta diferentes niveles o combinaciones. Las proteínas pueden interactuar entre ellas tan fácilmente que pueden provocar falta de actividad biológica o actividad biológica diferente a la prevista.

Además, su proceso de obtención (tecnología recombinante) es tan sensible que pequeñas variaciones en los procesos de fabricación pueden producir cambios en el producto final, incluso entre diferentes lotes del mismo fabricante, tanto si se trata de un innovador o no.

Debido a estas variaciones y en relación con la seguridad, los pacientes pueden presentar efectos adversos, malestar general, dolores, pérdida de peso, etc, el más destacado es la capacidad inmunogénica que pueden presentar las proteínas recombinantes.

Los fármacos biotecnológicos innovadores y no innovadores tienen riesgo de producir inmunogenicidad, cuyas consecuencias clínicas pueden ser graves. El sistema inmune puede detectar alteraciones que no se detectan con los métodos analíticos disponibles.

Las causas responsables de la inmunogenicidad pueden estar relacionadas con pequeños cambios en la estructura de las moléculas, por ejemplo el perfil de glicosilación o de otros factores, como impurezas, dosis y duración del tratamiento, características del paciente, vía de administración utilizada entre otras.

Prever las consecuencias de la posible inmunogenicidad es una de las principales preocupaciones en el desarrollo de biotecnológicos no innovadores. Debido a que los estudios clínicos realizados con estos son en general más limitados que con los innovadores y el seguimiento del tratamiento es imprescindible.⁴

Además recordando incidentes ocurridos durante el desarrollo de algunos de los medicamentos biológicos y biotecnológicos como las reacciones secundarias del suero a la infusión de inmunoglobulinas, los 194 casos del mal de Creutzfeldt-Jakob diagnosticados en pacientes que habían sido tratados con hormona de crecimiento extraída de cadáveres en los años sesenta o los 196 que sufrieron esta misma enfermedad por la inserción de duramadre de cadáveres³ y algunos más recientes realzan la necesidad de una regulación para la producción, distribución y comercialización de estos medicamentos.

4.- Fabricación del fármaco y medicamento.

La producción de medicamentos biotecnológicos utilizan principalmente la tecnología recombinante en el proceso de fabricación en dos fases denominadas río arriba y río abajo.

El proceso de producción de un biofármaco se lleva de manera continua en ciclos de producción que deben ser controlados en un sistema similar como el que se muestra a continuación, por ejemplo la purificación de insulina producida a partir de cultivos celulares requiere de varios pasos de purificación,

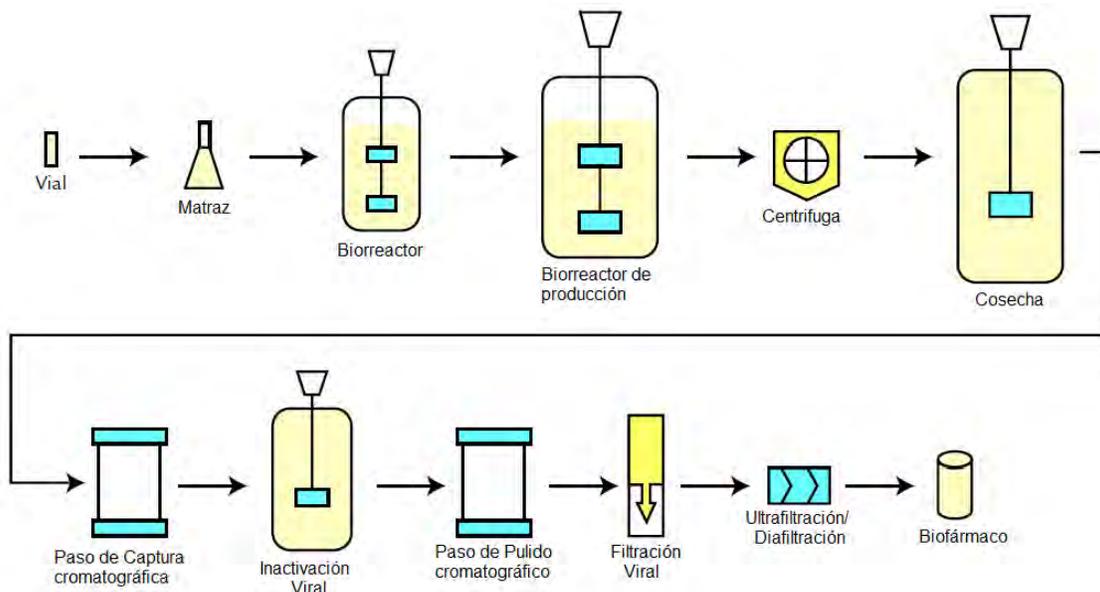


Figura 1. Vista general de los procesos de fabricación y producción de un biotecnológico. Adaptado de Biosimilars: Impact of Biologic Product Life Cycle and European Experience on the Regulatory Trajectory in the United States. Clinical Therapeutics, 34, 400-419.

4.1.- Sistema Celular

El primer paso en la fabricación de productos biotecnológicos es el desarrollo de células modificadas genéticamente. La modificación de las células se realiza a través de transfección que es la introducción de ADN complementario (secuencia de un gen de codificación) a las células de interés utilizando vectores de expresión.

Los vectores de expresión integran en sistemas de células específicas para producir la proteína de interés. El tipo de células usadas dependerá del tipo de proteína que se pretenda expresar, si se requiere una proteína no glicosilada de bajo peso molecular se usan células bacterianas, si se requiere expresar una proteína glicosilada de alto peso molecular se utilizan células de mamíferos. La figura 2 presenta el diagrama general de modificación celular.

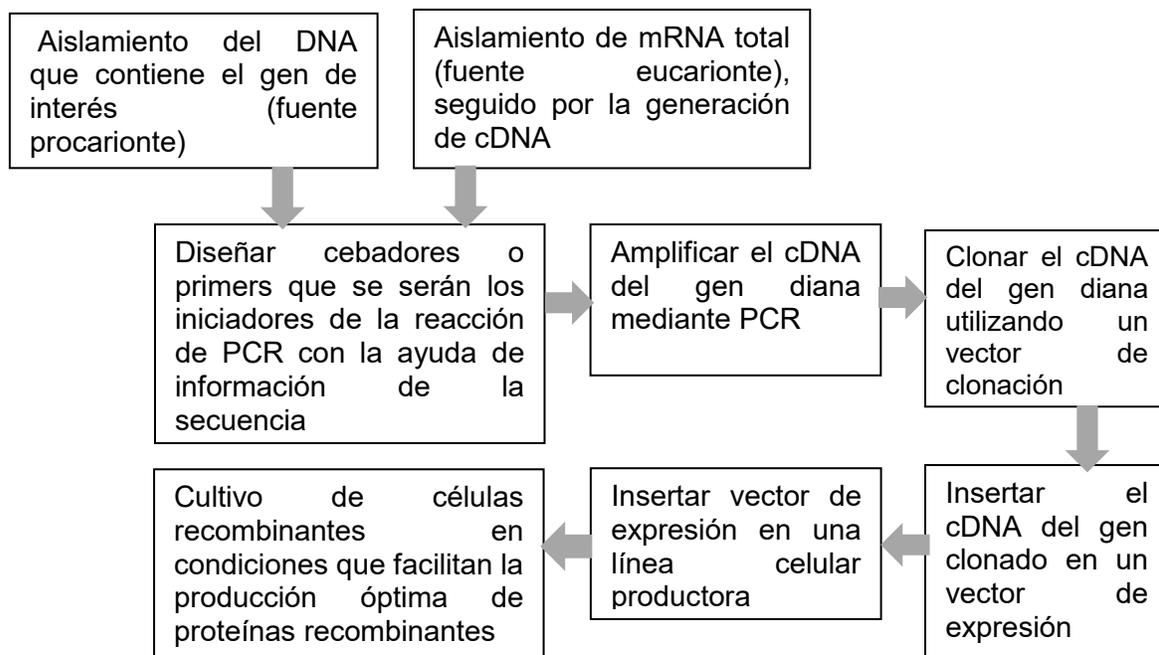


Figura 2. Descripción del proceso de un sistema producción de proteínas recombinantes por (PCR-Reacción en cadena de la Polimerasa). Adoptado de Proteins Biochemistry and Biotechnology Wiley Blackwell, Gary Walsh segunda edición año 2014.

Posteriormente la línea celular se introduce al biorreactor para facilitar la producción a gran escala, para la secreción o la transformación de la proteína recombinante una vez que las características óptimas de crecimiento de la línea celular han sido identificadas se guarda como un banco maestro de células para todos los futuros usos en producción.

Algunos factores cruciales en la obtención de la proteína de interés son el cultivo celular y el medio de cultivo. La robustez y el rendimiento del sistema de fabricación se miden por el crecimiento celular, la productividad y la calidad del producto. La optimización del cultivo celular mejora el rendimiento de la producción de la proteína de interés y facilita las modificaciones post-traduccionales, reduce la agregación, previene de la degradación, y minimiza la variación.

Cambios en la formulación de los medios de fermentación pueden conducir a la heterogeneidad en secuencias de aminoácidos, los patrones de glicosilación, y entornos de cultivo de la célula (temperatura, pH, osmolaridad, pCO₂), el nivel de metabolitos (glucosa, glutamina, lactato, amoníaco), y la densidad celular debe ser cuidadosamente optimizada para reducir estrés celular durante la producción. El estrés celular puede conducir a la glicosilación aberrante, la actividad de las proteasas, el truncamiento de proteínas, y la liberación de subproductos indeseables.

4.2.- Extracción y purificación de proteínas

Procesos que ocurren durante la extracción y purificación de proteínas, tales como oxidación, reducción, desaminación, y la fragmentación, tienen el potencial de causar daños a las proteínas a través de la desnaturalización, cambios conformacionales, y la formación de agregados de proteínas e impurezas relacionadas con el proceso, consideraciones cruciales en la purificación incluyen la selección del detergente o disolvente para la extracción, sistemas de filtración óptimos y material de la columna, la concentración de proteína de entrada, pH, sistema de disolvente, y la fuerza iónica.

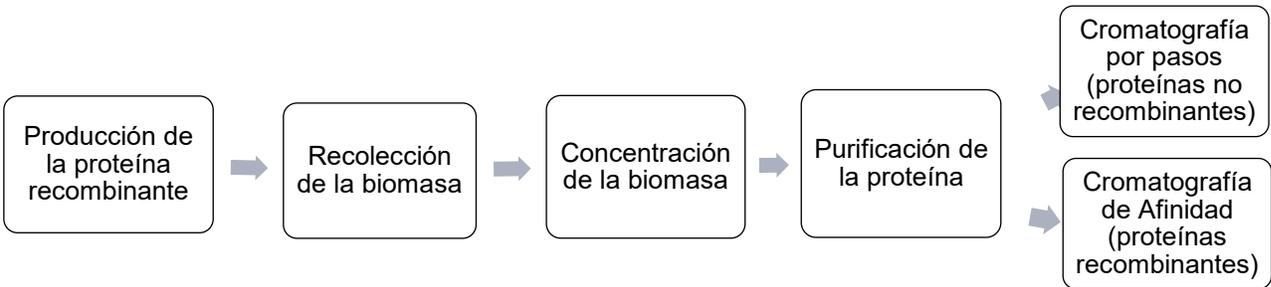


Figura 3. Proceso generalizado de purificación de proteínas

Adaptado de Proteins Biochemistry and Biotechnology Wiley Blackwell, Gary Walsh segunda edición, año 2014.

4.3.- Purificación final

Para el seguimiento del proceso de la purificación es recomendable el uso de técnicas analíticas, tales como mapeo de péptidos, cromatografía de líquidos de alta resolución y la resonancia magnética nuclear para verificar la integridad, la pureza y homogeneidad del producto final relativa a un compuesto de referencia estándar o innovador en la consideración de biotecnológicos no innovadores⁵

4.4.- Formulación

Independientemente de la forma farmacéutica seleccionada para un biotecnológico no innovador, se requiere realizar amplios estudios de formulación, análisis de la compatibilidad del principio activo con su estabilizantes, diluyentes, adyuvantes o conservadores según sea el caso, se debe analizar si la preparación final tiene el potencial de aportar otros contaminantes y efectos, ya que a menudo los principios activos de origen biológico son estabilizados mediante aditivos como albúmina, polisorbatos, glicina, o cloruro de calcio, los cuales además de cumplir una función como excipiente pueden resultar tener un efecto inmunogénico.

Para asegurar la integridad y características del principio activo se realizan análisis de estabilidad como control en los diferentes puntos del proceso. Cada paso de la fabricación como los procesos integrados (extracción, purificación y formulación) pueden provocar diferentes variaciones a al principio activo.⁵

Estas variaciones se evalúan mediante diferentes técnicas siendo las más comunes las mencionadas en la tabla 3.

Tabla 3 Fuentes de variación y técnicas de análisis para el control en la producción y fabricación de productos biológicos.

Proceso / Variable	Fuente de variación	Ensayo
Gen que codifica	Mutación	Secuenciación de DNA
Plásmido	Selección del marcador, epitopo, promotor	Southern blot, northern blot, RT-PCR, SDS-PAGE
Transformación/transfección	Las diferencias en la proteína expresada, modificaciones postraduccionales	HPLC, SDS-PAGE, electroforesis capilar
Expresión	Las diferencias en la expresión de proteínas basado en la cantidad de codificación ADN introducido con éxito en el organismo.	SDS-PAGE, Southern blot (evalúa los niveles de DNA)
Método de purificación	Cantidad de proteína producida, presencia de modificaciones postraduccionales en la proteína, productos de degradación, agregados y proteína insoluble	HPLC, SDS-PAGE
Remoción de epitopos	Presencia de epitopos en el final de la formulación, daños adicionales a la proteína durante su remoción.	SDS-PAGE / western blot, electroforesis capilar
Formulación	Cambio en el nivel de agregación de la proteína	HPLC-MS
<p>HPLC=Cromatografía de líquidos de alta resolución HPLC-MS=Cromatografía de líquidos de alta resolución-espectrometría de masas RT-PCR=Reacción en cadena de la polimerasa-transcripción inversa) SDS-PAGE= electroforesis en gel de poliacrilamida-dodecil sulfato de sodio</p>		

5.- Regulación Internacional

Los biosimilares tienen presencia en diferentes países del mundo y muchas agencias regulatorias están trabajando para armonizar diferentes procesos de aprobación.

La Unión Europea es líder en la regulación de biosimilares, es la entidad con la mayor cantidad de biosimilares aprobados y comercializados. Otros países desarrollados que también han adoptado vías de regulación y aprobación para biosimilares son Australia, Canadá, Japón, Corea y los Estados Unidos aunque este último aún se encuentra rezagado y su documentación es limitada.²

A continuación se resumen los procesos regulatorios de algunas de las agencias regulatorias con más presencia en la aprobación y desarrollo de biosimilares, EMA, OMS y FDA.

5.1.- Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

La EMA es la Agencia responsable de la evaluación de las solicitudes de empresas para comercializar medicamentos biológicos para uso en la Unión Europea (UE), incluidos los medicamentos biosimilares. Todos los medicamentos deben ser autorizados antes de que puedan ser comercializados y puestos a disposición de los pacientes. En la Unión Europea (UE), hay dos rutas principales para la autorización de medicamentos: una ruta centralizada y una ruta nacional.

La ruta centralizada es obligatoria para los medicamentos derivados de procesos biotecnológicos, como la ingeniería genética.

En el procedimiento de autorización centralizado las empresas farmacéuticas presentan una única solicitud de autorización de comercialización a la EMA, esta autorización permite al titular la comercialización del medicamento y la puesta a disposición de los pacientes y los profesionales de la salud su medicamento en toda la UE sobre la base de una única autorización.

El Comité de la EMA de Medicamentos de Uso Humano, CHMP por sus siglas en inglés (Committee for Medicinal Products for Human Use) lleva a cabo una evaluación científica del uso del medicamento y da una recomendación sobre si el medicamento debe ser comercializado o no y una vez otorgada la autorización de comercialización centralizada por la Comisión Europea, la autorización es válida en todos los Estados miembros de la UE, así como en los países del Espacio Económico Europeo (EEE) Islandia, Liechtenstein y Noruega. Posteriormente la EMA publica los informes de evaluación científica completa de los medicamentos autorizados a nivel de la Unión Europea.

La EMA para proceder a la autorización de un medicamento se basa en los requisitos legales establecidos en la Directiva 2001/83 / CE y en el Reglamento (CE) n 726/2004. Específicamente para aplicaciones biológicas similares, la base jurídica se puede encontrar en el artículo 6 del Reglamento (CE) 726/2004 y en el artículo 10 (4) de la Directiva 2001/83 / CE.

Cabe señalar que en el momento de presentación de la solicitud para un medicamento biológico similar, el período de protección industrial del medicamento de referencia debería haber expirado.

El medicamento de referencia debería haber sido autorizado en virtud del artículo 6 de la Directiva 2001/83 / CE por no menos de ocho años en un Estado miembro o en la Unión Europea (UE).

El tipo y la cantidad de datos complementarios que se aporten deben cumplir con los criterios pertinentes y los detallados en las correspondientes directrices de las cuales se presenta un resumen en la Tabla 4.³

Tabla 4. Directrices emitidas por la EMA.

Directriz	Propuesta o enfoque
<p><i>Directriz sobre especialidades farmacéuticas de productos biosimilares</i></p> <p>http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf</p>	<p>Introduce el concepto de los medicamentos biológicos similares y los principios básicos que han de aplicarse, provee una "guía para el usuario", muestra dónde encontrar la información científica pertinente en las distintas guías de Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) para fundamentar la propuesta de similitud.</p>
<p><i>Directriz sobre especialidades farmacéuticas de producto biosimilares que contienen derivados de proteínas como principio activo ensayos clínicos y no clínicos.</i></p> <p>http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf</p>	<p>Perfila los requisitos no clínicos y clínicos de un medicamento biológico similar. La sección no clínica se ocupa de la evaluación fármaco-toxicológica. La sección clínica aborda los requisitos para farmacocinética (PK), farmacodinámica (PD) y los estudios de eficacia. La sección de seguridad clínica y la farmacovigilancia se ocupa de los estudios clínicos de seguridad, así como del manejo del riesgo, con especial énfasis en el estudio de la inmunogenicidad del medicamento biológica similar.</p>
<p><i>Directriz sobre especialidades farmacéuticas de productos biosimilares que contienen derivados de proteínas como principio activo. Cuestiones de calidad.</i></p> <p>http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/05/WC500127960.pdf</p>	<p>Para perfilar las exigencias de calidad de un medicamento biológico que dice ser similar a otra ya comercializado. La pauta aborda los requisitos en relación con los procesos de fabricación, los ejercicios de comparabilidad y calidad, teniendo en cuenta la elección de productos de referencia, métodos de análisis, caracterización físico-química, actividad biológica, la pureza y las especificaciones del medicamento biológico biosimilar.</p>

Tabla adaptación de Considerations in the early development of biosimilar products Drug Discovery Today Volume 00, número 00 enero 2015

La Agencia Europea de Medicamentos mantiene un enfoque armonizado entre Europa, Japón y los Estados Unidos de América a través de la Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH).

Tabla 5. Guías armonizadas emitidas por la EMA.

Guía
<p><i>ICH Q5A Evaluación de la seguridad viral de productos biotecnológicos derivados de líneas de células de origen humano o animal</i></p> <p>http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002801.pdf (05/12/2016)</p>
<p><i>ICH Q5B Análisis de la construcción de expresión en líneas de células utilizadas para la producción de r-ADN derivado productos proteicos</i></p> <p>http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002802.pdf (05/12/16)</p>
<p><i>ICH Q5C Prueba de estabilidad de productos biológicos / biotecnológicos</i></p> <p>http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002803.pdf (05/12/16)</p>
<p><i>ICH Q5D Derivación y caracterización de sustratos celulares utilizados para la producción de productos biológicos / biotecnológicos</i></p> <p>http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003280.pdf (05/12/16)</p>
<p><i>ICH Q5E Comparabilidad de los biotecnológicos / productos biológicos</i></p> <p>http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002805.pdf (05/12/16)</p>
<p><i>ICH Q 6 B Pruebas y criterios de aceptación para productos biotecnológicos /biológicos</i></p> <p>http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002824.pdf (05/12/16)</p>
<p><i>ICH S6 Evaluación preclínica sobre seguridad de los productos farmacéuticos derivados de biotecnología</i></p> <p>http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002828.pdf (05/12/16)</p>
<p><i>ICH Q11 Desarrollo y fabricación de sustancias farmacológicas (entidades químicas y biotecnológicas/biologicas)</i></p> <p>http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/05/WC500127803.pdf (05/12/16)</p>

El propósito principal de las Guías sobre medicamentos es salvaguardar la salud pública. Sin embargo, este objetivo debe alcanzarse por medios que no obstaculicen el desarrollo de la industria farmacéutica ni los intercambios de medicamentos. Por lo tanto, la legislación farmacéutica de la Comunidad Europea persigue constantemente el doble objetivo: la protección de la salud pública y la libre circulación de los medicamentos.

5.2.- Organización Mundial de la Salud (OMS)

La OMS ha desempeñado un papel clave durante más de 50 años en el establecimiento de los materiales biológicos de referencia, así como en desarrollo de guías y recomendaciones sobre la producción y control de productos biológicos y biotecnológicos. Estas guías y estándares, están basados en el consenso científico logrado a través de consultas internacionales, con el propósito de ayudar a los estados miembros de la OMS para asegurar la calidad y seguridad de los medicamentos biológicos en todo el mundo.

Las normas emitidas por la OMS son escritas por el Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos (SEBC), tanto para las clases de productos y productos individuales y se publican en la Serie de Informes Técnicos de la OMS (TRS) en la forma de recomendaciones y directrices para la producción, control de calidad y la evaluación de los productos biológicos y biotecnológicos.

En el caso de los biotecnológicos referidos en las guías de la OMS como bioterapéuticos, los lineamientos son generales, para los productos biológicos, la OMS indica que deben seguirse las mismas especificaciones para la producción de un bioterapéutico innovador como de un producto biosimilar indicaciones que vienen enunciadas en el listado de guías de la tabla 6, sin embargo la clave para presentar un producto biosimilar es la comparación fisicoquímica y biosimilitud.

Los lineamientos globalmente aceptables para emitir licencias a productos que se afirman que son similares a los productos bioterapéuticos innovadores en cuanto a calidad, seguridad y eficacia, están indicadas en la Guía para la evaluación de productos bioterapéuticos similares (SBPs) (Guidelines for Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs)) adoptada en el 2009 sin embargo cabe mencionar que en el 2010 se realizó un taller conjunto OMS / KFDA sobre la implementación de las guías para evaluar productos bioterapéuticos similares enunciadas por la OMS, en este taller las diferentes agencias regulatorias dan su opinión acerca de su avance en materia de bioterapéuticos similares y las vías de aprobación que han adoptado, que en su mayoría están basadas en las propias vías y guías de aprobación de la EMA y la OMS.

Este taller llegó a la conclusión de que los requisitos plasmados en las guías para la evaluación de productos bioterapéuticos similares de la OMS podrían no ser suficientes para asegurar la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos además de lo que consideran que podría ser el mayor problema, la capacitación para la interpretación y aplicación de dichas directrices es inadecuada.

Tabla 6. Guías generales emitidas por la OMS.

Guía
<p><i>Requisitos para el uso de células animales como sustratos in vitro para la producción de productos biológicos. Adoptado en 1996</i></p> <p>http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/cells/WHO_TRS_878_A1Animalcells.pdf?ua=1 (14/12/16)</p> <p>Addendum 2003</p> <p>http://www.who.int/biologicals/areas/blood_products/ANNEX%204%20Animal%20cellsP135-137.pdf?ua=1 (14/12/16)</p> <p><i>Regulación y concesión de licencias de productos biológicos en países con Autoridades Reguladoras recientemente desarrolladas; Adoptada en 1994</i></p> <p>http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_products/WHO_TRS_858_A1.pdf?ua=1(14/12/16)</p>

Tabla 6. Guías generales emitidas por la OMS (continuación).

Guía
<p><i>Directrices para las autoridades nacionales sobre el aseguramiento de la calidad de los productos biológicos Adoptada en 1991</i> http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_products/WHO_TRS_822_A2.pdf?ua=1 (14/12/16)</p>
<p><i>“Buenas Practicas de Fabricación para productos farmacéuticos ”Adoptado en 1991</i> http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TRS_986annex2.pdf?ua=1 (14/12/16)</p>
<p><i>Productos biológicos preparados mediante tecnología de ADN recombinante; Adoptada en 1990, número TRS 814, anexo 3</i> http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_products/WHO_TRS_814_A3.pdf?ua=1 (14/12/16)</p>
<p><i>Requisitos generales para la esterilidad de las sustancias biológicas Revisado en 1973, TRS no 530, anexo 4 Enmienda 1995, TRS no 872, anexo 3</i> http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_products/WHO_TRS_530_A4.pdf?ua=1 (14/12/16) http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_products/WHO_TRS_872_A3.pdf?ua=1 (14/12/16)</p>

A finales de 2016 la OMS ha evaluado la necesidad de establecer nuevas guías para asegurar la conservación de la calidad de los productos bioterapéuticos desde su aprobación hasta su posterior fabricación, ya que a lo largo de la vida comercial de los medicamentos se pueden realizar modificaciones en su proceso de fabricación, por lo que en octubre de 2016 la OMS publica “Directrices sobre procedimientos y requisitos de datos para los cambios en los productos bioterapéuticos aprobados” que se encuentra sujeta a comentarios hasta diciembre de 2016. La publicación de este documento atiende la brecha de mantenimiento de calidad.

5.3.- Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA)

La FDA es la Agencia encargada de la vigilancia de medicamentos y alimentos que se aprueban para su uso o consumo en el Estados Unidos, eso incluye a los medicamentos biotecnológicos.

La FDA a diferencia de otras autoridades regulatorias puede aprobar no sólo un biosimilar sino también un biosimilar intercambiable. Para la FDA un producto biosimilar es un producto biológico que se aprobó con base a una muestra que es muy similar a un producto biológico aprobado por la FDA, conocido como un producto de referencia, y tiene diferencias no significativas en términos de seguridad y eficacia al producto de referencia. Mientras que un producto biológico intercambiable es bioequivalente a un producto de referencia aprobado por la FDA y cumple con las normas adicionales para la intercambiabilidad. Un producto biológico intercambiable puede ser sustituido por el producto de referencia y viceversa.

En marzo de 2010 para crear una vía de autorización abreviada para productos biológicos para "biosimilares" o "intercambiables" con un producto biológico autorizado por la FDA se publica la Ley del Paciente Protección y Cuidado de Salud Asequible que modifica la Ley de Servicio de Salud Pública (Ley PHS).

Esta vía está prevista en la ley conocida como la Ley de Competencia de Precios de Productos Biológicos y la Ley de Innovación (Ley BPCI). En virtud de la Ley de BPCI, un producto biológico puede demostrar ser "biosimilar" si los datos demuestran que, entre otras cosas, el producto es "muy similar" a un producto biológico ya aprobado.

Para tener un producto registrado como un biosimilar o intercambiable, los fabricantes deben presentar la Solicitud de Licencia Biológica (BLA) es una solicitud de permiso para introducir un producto biológico en el comercio interestatal, la BLA está en el Código de Regulaciones Federales título 21 (21

CFR). Para un producto biológico en el marco de la Ley de Servicio de Salud Pública (Ley PHS,) un fabricante puede presentar una solicitud de Licencia Biológica (BLA) según:

- 1) La sección 351 (a) de la Ley PHS para un producto biológico autónomo, que contendría un expediente completo de los datos e información.
- 2) La sección 351 (k) de la Ley PHS para un biosimilar o producto de datos intercambiables que contendría un paquete abreviado de datos e información.⁶

Una BLA es presentada por cualquier persona jurídica o entidad que se dedica a la fabricación o el solicitante de una licencia que asume la responsabilidad del cumplimiento de las normas de productos y el establecimiento de los requisitos para un BLA incluyen, Información del fabricante, información del producto / fabricación, estudios analíticos que demuestran que el producto biológico es "muy similar" al producto de referencia a pesar de diferencias menores en componentes clínicamente inactivos; los estudios en animales (incluyendo la evaluación de la toxicidad) y un estudio clínico o estudios (incluyendo la evaluación de la inmunogenicidad y la farmacocinética (PK) o farmacodinámica (PD)) suficiente para demostrar la seguridad, pureza y potencia de uno o más condiciones de uso para el que está autorizado el producto de referencia y para el cual la licencia se solicitó por el producto biosimilar e información de etiquetado.

La FDA puede determinar a su criterio si los requisitos antes mencionados y presentados junto con una BLA son suficientes para una aprobación de registro.

Para que un producto sea revisado como un producto intercambiable, los fabricantes deben incluir información que demuestre biosimilitud, e incluir información para demostrar que el producto es intercambiable clínicamente con el producto de referencia en cualquier paciente. Además, para un producto biológico que se administra más de una vez a un individuo, el fabricante debe incluir información para demostrar que el riesgo en términos de seguridad o eficacia es menor.

Los procesos de aprobación de la FDA para los productos biológicos, se reflejan en reglamentos y guías de los que destacan los documentos indicados en la tabla 7.

Tabla 7. Guías generales emitidas por FDA.

Guía	Enfoque
<p><i>Guía para la industria: Las reuniones formales entre el FDA y los fabricantes de los productos biosimilares.</i></p> <p>http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM345649.pdf (03/01/17)</p>	<p>Proporciona recomendaciones a la industria de las reuniones formales entre el FDA y fabricante o solicitantes de productos biológicos biosimilares</p>
<p><i>Guía para la industria: Consideraciones científicas en la demostración de la biosimilitud a un producto contra su referencia</i></p> <p>http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf (03/01/17)</p>	<p>Ayuda a los solicitantes en la demostración de que una proteína terapéutica propuesta es un producto biosimilar a un producto de referencia a efectos de la presentación de una solicitud de comercialización bajo la sección 351 (k) de la Ley PHS</p>
<p><i>Guía para la industria: Consideraciones de calidad en la demostración de la biosimilitud de un producto contra su referencia</i></p> <p>http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291134.pdf (03/01/17)</p>	<p>Proporciona recomendaciones a los solicitantes sobre la información científica y técnica de la sección de química, fabricación y controles (CMC) de un solicitud de comercialización de un producto biosimilar propuesta y presentada en virtud del sección 351 (k) de la Ley PHS</p>
<p><i>Guía para la industria: Farmacología clínica apoyo en la demostración de biosimilitud con un producto referencia</i></p> <p>http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM397017.pdf (03/01/17)</p>	<p>Ayuda a patrocinadores o solicitantes con el diseño y el uso de estudios de farmacología clínica para apoyar la decisión de que un producto biológico terapéutico propuesto es biosimilar a su producto de referencia</p>

Tabla 7. Guías generales emitidas por FDA (continuación).

<p><i>Exclusividad de los productos de referencia para los productos biológicos</i></p> <p>http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM407844.pdf(03/01/17)</p>	<p>Ayuda a los solicitantes a determinar la fecha de la primera licencia para un producto de referencia. En virtud de que la solicitud de un producto biosimilar o intercambiable no podrá ser efectiva por la FDA hasta 12 años a partir de la fecha en que el producto de referencia fue licenciado por primera vez bajo la sección 351 (a) de la Ley PHS.</p>
<p><i>Guía para la industria: biosimilares: Preguntas y respuestas sobre la aplicación de la Ley de Innovación de 2009 Biológicos Precio y Competencia</i></p> <p>http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM444661.pdf (03/01/17)</p>	<p>Da respuestas a las preguntas más comunes de los patrocinadores y titulares en presentar una solicitud de licencia para el desarrollo de productos biosimilares.</p>

Tabla Adaptación de Considerations in the early development of biosimilar products Drug Discovery Today Volume 00, número 00 enero 2015.

6.- Regulación Nacional

La regulación de biotecnológicos en México comienza en el 2009 cuando se realiza una modificación a la Ley General de Salud (LGS) con la adición del Artículo 222 Bis, el cual establece el régimen legal de los medicamentos biotecnológicos en México y prevé que todos los medicamentos biotecnológicos deben obtener el registro sanitario, siempre y cuando cumplan con los requisitos y pruebas que demuestren la calidad, seguridad y eficacia. Para casos no definidos será tomada en cuenta la opinión del Comité de Moléculas Nuevas (CMN), que contará con la colaboración del Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos (SEPB) y una vez comercializado el medicamento biotecnológico se deberá realizar la farmacovigilancia de éste conforme la normatividad correspondiente.

En el 2011 se adiciona en el Reglamento de Insumos para la Salud el Capítulo VIII de Productos biotecnológicos que en su artículo 81 define biofármaco y biomedicamento clasificando estos de la siguiente manera:

- I. Proteínas recombinantes
- II. Anticuerpos monoclonales
- III. Péptidos sintéticos
- IV. Ácidos nucleicos sintéticos o de plásmidos
- V. Los demás que, en su caso, determine mediante acuerdo la Secretaría, conforme a los avances técnicos y científicos.

Posteriormente la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) publica los Lineamientos Biotecnológicos Biocomparables CMN en Junio 2012 documento que consta de 14 artículos donde aclara varios términos, indica el uso de métodos analíticos farmacopeicos o validados, hace referencia al cumplimiento de las normas vigentes para realizar estudios clínicos en el país y de la “NOM-059-SSA1 2006 Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamento”, que hasta ese momento no integraba explícitamente a los medicamentos biotecnológicos dentro de sus alcances.

El 20 de septiembre de 2012 en el Diario Oficial de la Federación la Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012, Medicamentos biotecnológicos y sus biofármacos. Buenas prácticas de fabricación. Características técnicas y científicas que debían cumplir éstos medicamentos, para demostrar su seguridad, eficacia y calidad.

Posteriormente el 22 Julio de 2013 se publica la NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos donde incluye el numeral 10.5 aplicable a los productos Biológicos y Biotecnológicos.

El 20 de septiembre de 2013 se publicó en el DOF la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Indica los requisitos a los que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.

Hasta este punto la experiencia en política farmacéutica y regulatoria de organismos internacionales como son la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) habían permitido a México avanzar en los aspectos normativos necesarios para la evaluación, aprobación y control de biocomparables ya que muchas de estas normas están basadas en guías de armonización y recomendaciones publicadas por la OMS y la EMA. Por lo anterior y al ser indispensable contar con una Norma Oficial Mexicana en materia de medicamentos biotecnológicos que fortaleciera su marco regulatorio de manera actualizada y ordenada, el 11 de Diciembre de 2014 se publica en el Diario Oficial de la Federación la Norma Oficial Mexicana NOM-257-SSA1-2014, en materia de medicamentos biotecnológicos.

Esta NOM-257-SSA1-2014 indica 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. Indica que todos los medicamentos biotecnológicos innovadores, deberán presentarse para ser evaluados ante el CMN y deberán ser estudiados por el SEPB previamente al sometimiento de la solicitud de registro sanitario, para determinar si existen elementos técnicos y científicos para demostrar su seguridad, calidad y eficacia.

Cabe mencionar que para la correcta aplicación de esta Norma es necesario cumplir con las siguientes Normas Oficiales Mexicanas en sus versiones vigentes:

- NOM-059-SSA1, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.
- NOM-072-SSA1, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios.
- NOM-073-SSA1, Estabilidad de fármacos y medicamentos.
- NOM-177-SSA1, 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.
- NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

Cabe mencionar que estas Normas Oficiales Mexicanas se siguen actualizando abriendo sus alcances para regular a los medicamentos biotecnológicos innovadores y biocomparables.

En el año 2014 COFEPRIS toma el ejemplo de la EMA y emite guías para establecer la biocomparabilidad de los medicamentos biotecnológicos que contienen diferentes biofármacos como lo muestra la tabla 8.

Tabla 8. Guías de Biocomparabilidad de medicamentos biotecnológicos.

<p><i>Guía para establecer la biocomparabilidad de los medicamentos biotecnológicos que contengan como biofármaco Infliximab.</i></p> <p>http://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/124226/Gu_a_de_Biocomparabilidad_Infliximab.pdf (16/02/17)</p>
<p><i>Guía para establecer la biocomparabilidad de los medicamentos biotecnológicos que contengan como biofármaco Insulina humana recombinante y sus análogos.</i></p> <p>http://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/124228/Gu_a_de_Biocomparabilidad_Insulina_y_sus_analogos.pdf (16/02/17)</p>
<p><i>Guía para establecer la biocomparabilidad de los medicamentos biotecnológicos que contengan como biofármaco Etanercept.</i></p> <p>http://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/124225/Gu_a_de_Biocomparabilidad_Etanercept.pdf (16/02/17)</p>
<p><i>Guía para establecer la biocomparabilidad de los medicamentos biotecnológicos que contengan como biofármaco Filgrastim.</i></p> <p>http://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/124227/Gu_a_de_Biocomparabilidad_Filgrastim.pdf (16/02/17)</p>
<p><i>Guía para establecer la biocomparabilidad de los medicamentos biotecnológicos que contengan como biofármaco Rituximab.</i></p> <p>http://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/124229/Gu_a_de_Biocomparabilidad_Rituximab.pdf (16/02/17)</p>
<p><i>Guía para establecer la biocomparabilidad de los medicamentos biotecnológicos que contengan como biofármaco Somatropina.</i></p> <p>http://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/124230/Gu_a_de_Biocomparabilidad_Somatropina.pdf (16/02/17)</p>

6.1.- Requisitos de Registro Sanitario Nacional

Para solicitar un registro sanitario dentro del territorio mexicano los solicitantes deberán alinearse a la jerarquía de las leyes y normas vigentes en el país al momento de la solicitud, empezando por la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos.

Para realizar una solicitud de Registro Sanitario el Reglamento de Insumos para la Salud (RIS) establece dentro de sus artículos 177 y 177- bis un listado de la información que el solicitante deberá presentar en un expediente.

Además COFEPRIS emite un Índice de la documentación para ingreso de solicitud de registro sanitario para moléculas nuevas y el Formato de solicitud de reunión ante el subcomité de evaluación de productos biotecnológicos, los solicitantes a un registro pueden tener una guía general de los requisitos mínimos indispensables para la solicitud de un registro sanitario, estos requerimientos no son limitativos y muchos de ellos varían de medicamento a medicamento ya que las propiedades de cada uno requieren análisis diferentes. Estos listados deberán ser detallados conforme a las normas y reglamentos vigentes los cuales se presentan en la tabla 9.

El expediente completo con la información recaudada se somete a revisión y hasta tener el visto bueno del Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos. De tal forma que el solicitante deberá seguir un proceso de cita para obtener el visto bueno del Comité el cual se puede observar en la siguiente figura 4.

Procedimiento general de atención de solicitudes de reunión

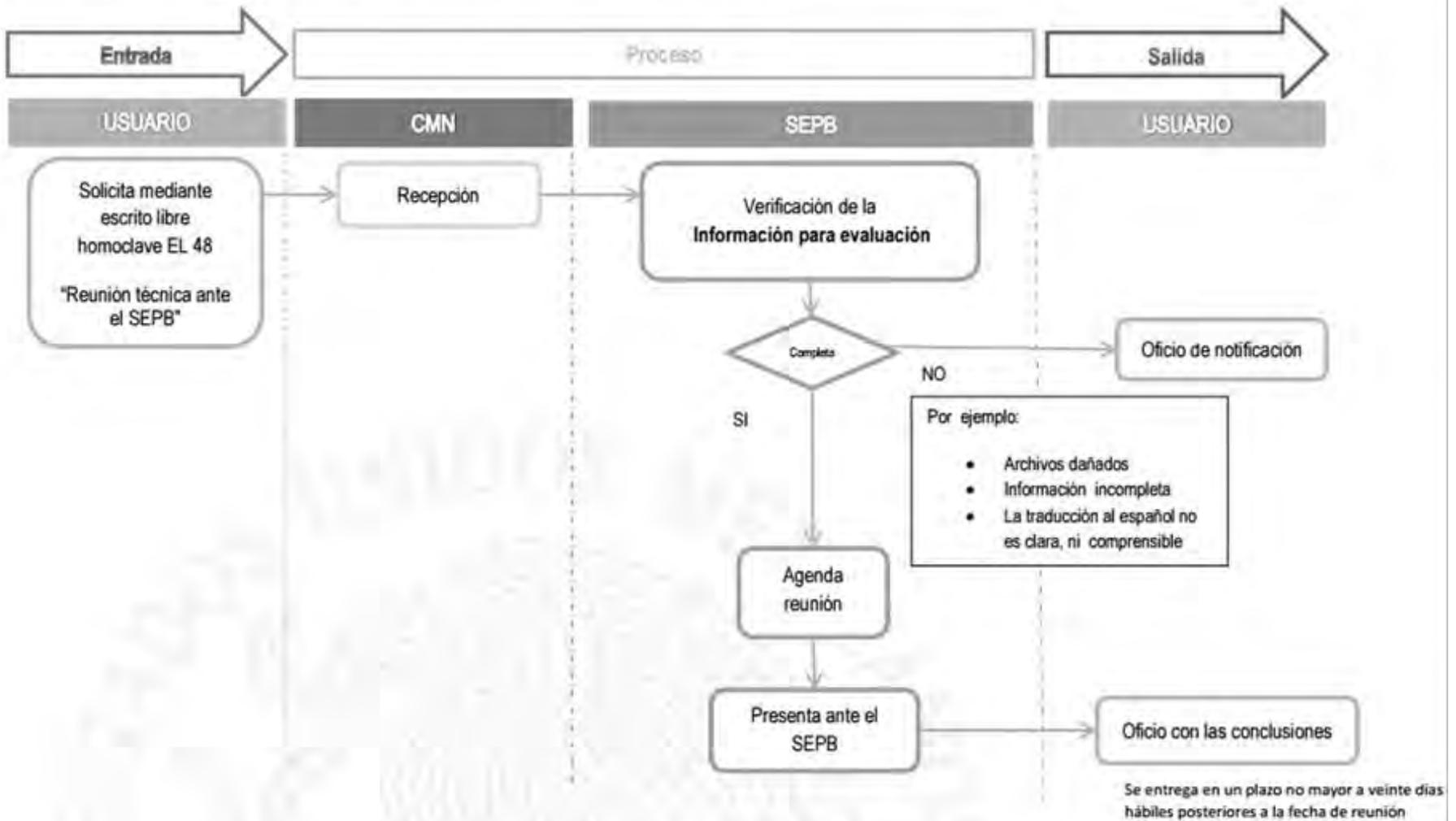


Figura 4 Diagrama SEP B, tomado de <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/SEP B/Procedimiento%20de%20atenci%C3%B3n%20de%20solicitudes%20de%20reuni%C3%B3n.pdf> (02/01/17)

Tabla 9. Requisitos para solicitar un Registro Sanitario de un medicamento biocomparable en México.

Requisitos	Ley General de Salud	Reglamento de Insumos para la Salud	Norma Oficial Mexicana	Otras Leyes
Proyectos de etiqueta	212, 222-Bis, 282-Bis 2	24, 24-Bis, 25, 26, 177, 177-Bis 2	072-SSA1	Ley General de Salud en Materia de Publicidad Artículos 43 y44
Instructivo	43, 44		072-SSA1	
Información para prescribir	42		072-SSA1	
Información de Biofármaco o Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)	222-Bis	177, 177-Bis 2		
Caracterización del biofármaco		177, 177-Bis 2		
Diagrama de flujo, descripción del proceso de fabricación del principio activo, controles críticos e intermedios.		177, 177-Bis 2	059-SSA1 257-SSA1	
Materias primas utilizadas en la fabricación del biofármaco		177, 177-Bis 2	059-SSA1	
Métodos analíticos físicos, químicos y biológicos para materias primas del biofármaco y reporte de validación			059-SSA1	
Certificados de análisis y evidencia analítica del proveedor y del fabricante			059-SSA1	
Validación de procesos			059-SSA1	
Resumen sobre seguridad viral para materias primas provenientes de fuentes biológicas			059-SSA1	
Origen e historia de banco celular maestro y de trabajo, construcción del sistema de expresión vector-hospedero para la proteína de interés e identidad del gen (secuencia genética y determinación de copias integradas)		177, 177-Bis 2	059-SSA1	
Caracterización de microorganismos (cepas)			059-SSA1	

Tabla 9. Requisitos para solicitar un Registro Sanitario de un medicamento biocomparable en México (continuación).

Requisitos	Ley General de Salud	Reglamento de Insumos para la Salud	Norma Oficial Mexicana	Otras Leyes
Estabilidad genética, agentes adventicios, virus endógenos, número de pases.			059-SSA1	
Resumen y diagrama de flujo del proceso de fabricación del biofármaco (con controles de proceso) para fermentación, separación, purificación y descripción del proceso de inactivación y descripción del proceso de conjugación		177, 177-Bis 2	059-SSA1	
Proceso a nivel piloto y propagación celular			059-SSA1	
Composición del medio de producción. Curva de crecimiento propagación de cultivo morfología de la clona. Cultivo celular. Temperatura de incubación. Pureza microbiana. Fecha de cosecha Retención del plásmido			059-SSA1	
Protocolo y reporte de validación de sus resultados para métodos no farmacopéicos.			059-SSA1	
Certificado de análisis como producto terminado			059-SSA1	
Medicamento (presentación farmacéutica)			059-SSA1	
Monografía del medicamento que incluya la denominación común internacional, forma farmacéutica, especificaciones cualitativas y cuantitativas.			059-SSA1	
Justificación de la forma farmacéutica			059-SSA1	
Condiciones de uso (condiciones terapéuticas). Dosis y vía de administración.			059-SSA1	
Listado de las materias primas utilizadas en la fabricación del medicamento. Denominación común y descripción.			059-SSA1	
Métodos analíticos físicos, químicos y biológicos para materias primas: diluyente conservadores, adyuvante.			059-SSA1	

Tabla 9. Requisitos para solicitar un Registro Sanitario de un medicamento biocomparable en México (continuación).

Requisitos	Ley General de Salud	Reglamento de Insumos para la Salud	Norma Oficial Mexicana	Otras Leyes
Certificados de análisis y evidencia analítica de proveedor y fabricante y fechas de re análisis.			059-SSA1	
Método de fabricación del medicamento			059-SSA1 257-SSA1	
Fórmula cuali-cuantitativa, para el diluyente y forma farmacéutica.			059-SSA1	
Protocolo y reporte de la validación del proceso de fabricación, realizado por el fabricante.		177, 177-Bis 2	059-SSA1	
Órdenes de producción y acondicionamiento. Copia de la carátula de la orden de producción y acondicionamiento que contiene el surtido de las materias primas y materiales.			059-SSA1	
Tipo, justificación y controles de los procesos de esterilización, si aplica			059-SSA1	
Protocolo e informe de la validación del proceso de esterilización cuando aplique, llenado aséptico y despirogenización.		177, 177-Bis 2	059-SSA1	
Formulación, llenado y acondicionamiento		177, 177-Bis 2	059-SSA1	
Resumen y diagrama de flujo de fabricación del medicamento			059-SSA1	
Diagrama de flujo del proceso de fabricación indicando los puntos críticos		177, 177-Bis 2	059-SSA1	
Controles durante el proceso de fabricación			059-SSA1 257-SSA1	

Tabla 9. Requisitos para solicitar un Registro Sanitario de un medicamento biocomparable en México (continuación).

Requisitos	Ley General de Salud	Reglamento de Insumos para la Salud	Norma Oficial Mexicana	Otras Leyes
Controles de producto terminado			059-SSA1 257-SSA1	
Validación de métodos de análisis		177, 177-Bis 2	059-SSA1	
Empaque primario y secundario.			059-SSA1	
Certificados de análisis realizado por el fabricante y por el fabricante del diluyente.			059-SSA1	
Protocolo e informe del estudio de estabilidad para cada estudio de Estabilidad a largo plazo, acelerada o bajo condiciones especiales para biofármaco y medicamento y mezclas diluidas si aplica			073-SSA1	
Estabilidad de gránulos para los procesos no continuos			073-SSA1 059-SSA1	
Informe de la validación de la red o cadena de frío. Para el diluyente (cuando aplique).			059-SSA1	
Determinación de la Biocomparabilidad			257-SSA1 177-SSA1	
Estándares de Referencia aceptados			257-SSA1	
Evidencia preclínica		177, 177-Bis 2	177-SSA1	
Farmacovigilancia	222-Bis	177, 177-Bis 2	257-SSA1 220-SSA1	
Estudios Clínicos		177, 177-Bis 1, Bis 2, Bis 3, Bis 4, Bis 5	257-SSA1 012-SSA3	

Es importante reiterar que cada medicamento requerirá de análisis o ensayos específicos por lo que no es limitante el seguimiento de cada punto mencionado. Cada solicitante deberá agregar la información necesaria para asegurar que el medicamento que produce cumple con seguridad, calidad y eficacia, incluso y como recomendación se puede hacer uso de las normas internacionales como soporte adicional tal es el caso de las ICH y guías de la OMS que contienen información valiosa.

7.- Aspectos Económicos

Con el desarrollo rápido y avanzado de la tecnología, los medicamentos biológicos y biotecnológicos han jugado un papel importante en el tratamiento de enfermedades. Como resultado, los fármacos biotecnológicos han comprendido un segmento creciente en la industria farmacéutica, por ejemplo, las ventas mundiales de productos biológicos y biotecnológicos eran de 93 mil millones de dólares en el 2009 y se prevé que el mercado mundial de medicamentos biológicos y biotecnológicos supere los 390 mil millones de dólares en 2020, representando hasta un 28% del mercado mundial de productos farmacéuticos.⁸

Los biotecnológicos no innovadores podrían cambiar el mercado de medicamentos innovadores que actualmente tienen ventas de más de 42 mil millones de dólares por sistema de salud en los mercados más grandes de la Unión Europea y Estados Unidos y al entrar los medicamentos biocomparables (denominados así en México) por su menor valor de venta representaría un ahorro de hasta 53 mil millones de dólares en conjunto para los sistemas de salud.

Casi 50 biotecnológicos no innovadores distintos están actualmente en desarrollo y probablemente competirán en el mercado farmacéutico en los próximos cinco años. Sin embargo a pesar de los beneficios que representa su aparición y crecimiento no todos los entornos industriales están dispuestos a permitir el crecimiento del mercado de los productos biotecnológicos no innovadores.

Los países mejor situados para capitalizar los beneficios de los biotecnológicos no innovadores son aquellos con un funcionamiento competitivo, donde los fabricantes están motivados para participar a largo plazo en el desarrollo de estos medicamentos y donde los médicos están incluidos en el proceso de toma de decisiones.

Alemania ha sido uno de los más exitosos en este aspecto a través de la educación de los médicos y la aplicación de medidas destinadas a estimular la prescripción de un biotecnológico no innovador⁷

La investigación y desarrollo de estos medicamentos biotecnológicos no innovadores requieren una inversión media de 53 millones de dolares, una cantidad muy baja en contraste con lo que cuesta crear un medicamento biotecnológico innovador (alrededor de 420 millones de dolares) y reducen el precio de venta del original en un 30 %. Mientras que los medicamentos genéricos (síntesis química) tienen una inversión que supera apenas el millón de dólares y la reducción del precio ronda en el 80 %.

8.- Análisis de requisitos regulatorios

Actualmente las diferentes entidades regulatorias mantienen proyectos para emitir guías y han hecho grandes esfuerzos para facilitar el reconocimiento de la misma documentación para que un medicamento pueda ser registrado en varios países sin necesidad de generar requisitos específicos, por esta parte la armonización regulatoria entre los países con mayor peso en sistemas de salud está siendo bien atendida, sin embargo no es la única necesidad por atender.

Evidencia de que la armonización regulatoria se puede observar en la tabla 10 en donde se presentan de manera comparativa algunos de los aspectos que son requisitos para el registro de medicamentos biocomparables.

Tabla 10. Comparación de requisitos para la evaluación de biocomparables en diferentes entidades regulatorias.

	OMS	EMA	México
Término	Productos bioterapéuticos similares	Biosimilares	Biocomparables
Alcance	Fármacos de proteínas recombinantes	Fármacos de proteínas recombinantes principalmente	Toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular
Eficacia	Diseño de equivalencia o no inferioridad; doble ciego u observador ciego	Márgenes de comparabilidad deben ser pre-especificados y justificados	
Referencia del producto	Autorizado en una jurisdicción con el marco normativo bien establecido o demostración que cumple con la normatividad.	Autorizado en la Unión Europea	Autorizado en México y publicado como referencia
Estabilidad	Estudios de degradación acelerada		
	Estudios en diversas condiciones de estrés		
Pureza	Proceso relacionado e impurezas relacionadas con el producto		
Producción	Mismas normas exigidas para los productos innovadores		
	Paquete de datos de la química y la producción completa		
Pruebas físico-químicas	Análisis de estructura primaria y de orden superior		
	Modificaciones post-traduccionales		
Actividad biológica	Medida cualitativa y cuantitativa de la función biológica (por ejemplo ensayos enzimáticos o ensayos de unión)		
Estudios no clínicos	In vitro (por ejemplo, unión al receptor y ensayos basados en células)		
	In vivo (actividad farmacodinámica, al menos in estudio de toxicidad de dosis repetida, las mediciones de anticuerpos, tolerancia local)		Incluye estudios de toxicocinética
Diseño del estudio y criterios de farmacocinética	Estudios de una sola dosis de régimen permanente o la determinación repetida de farmacocinética.		Depende del estudio
	Cross-over o paralelo		
	Incluir características de absorción y eliminación		
	Se utiliza la equivalencia tradicional gama 80-125%		Puede ser mayor

Tabla 10. Comparación de requisitos para la evaluación de biocomparables en diferentes entidades regulatorias (continuación).

Término	OMS	EMA	México
Interpolación de comparabilidad para otras prescripciones	Basado en la evidencia de comparabilidad. Depende de la experiencia clínica, datos en la literatura y mecanismo de acción y receptores involucrados en el mecanismo de acción.	Guiado por criterio científico. Depende de la experiencia Clínica, del mecanismo de acción o los receptores involucrados en el mecanismo de acción.	
Farmacocinética	Marcadores farmacodinámicos deben ser seleccionados y los estudio comparativos farmacocinética/farmacodinamia pueden ser apropiados.		
Seguridad	Los datos de seguridad pre registro y plan de gestión de riesgos		
Principios	Seguimiento biológico similar a la referencia en términos de calidad seguridad y eficacia.		
	Farmacovigilancia.		

Adaptado de: On the Regulatory Approval Pathway of Biosimilar Products, Wang Jun Pharmaceuticals (Basel); 5(4): 353–368.

Abril 2012.

La información solicitada por para la aprobación y registro de un medicamento biocomparable la podemos dividir en información legal y técnica, la información técnica a su vez en tres áreas Calidad, Evaluación no Clínica y Evaluación Clínica.

En términos generales los requisitos de calidad los podemos considerar como conocidos, si bien los biotecnológicos son mucho más complejos que otros medicamentos la demostración de calidad abarca los mismos puntos a demostrar que para cualquier otro medicamento, se debe demostrar que la planeación, fabricación, distribución y comercialización el medicamento cumple consistentemente con los atributos de calidad declarados, la manera y los detalles en que se presente esta evidencia sin lugar a dudas será muy variada debido a las características inherentes de cada molécula, formulación, e incluso recursos disponibles de cada fabricante.

Los aspectos más relevantes solicitados para el registro son la caracterización fisicoquímica, evaluación biológica y toxicológica y las evaluaciones no clínicas y clínicas que forman parte de la biocomparabilidad, estos puntos están estrechamente ligados entre sí, primero una evaluación fisicoquímica adecuada puede ofrecer información importante, entre más profunda y acertada podría ayudar a definir las pruebas adicionales en las siguientes evaluaciones, con lo que no solo se ahorra tiempo y dinero también se le puede dar un enfoque de seguridad, por ejemplo al encontrarse una evaluación fisicoquímica que sugiere que la molécula evaluada tiene una gran tendencia a la aglomeración se hace un estudio más detallado de su estabilidad y se buscan las formas de aglomeración más comunes para evaluar su efecto en la actividad biológica y toxicológica, lo que a su vez proporciona información para anticipar algunos efectos adversos.

Al ser las evaluaciones no clínicas y clínicas aspectos importantes, es necesario tener criterios claros para definirlos, puesto que hoy en día existen dudas tanto de investigadores como por parte de los propios fabricantes acerca de qué, cómo y cuánto medir en un estudio de biocomparabilidad, y que debemos considerar como variable y bajo qué criterios.

En esta área los expertos siguen evaluando muchos de estos criterios plasmados en las guías y estudios existentes que aunque proveen información sobre algunas clases de medicamentos no siempre son los más óptimos. Además los biotecnológicos aunque efectivos tienen asociadas mayor número de reacciones inmunogénicas comparadas con las generadas con medicamentos de síntesis química, además los medicamentos biotecnológicos están dirigidos principalmente a tratar enfermedades crónico-degenerativas y por tanto su medicación es por tiempo prolongado por lo que los efectos a largo plazo podrían ser graves, aunado a esto existe una fuerte variabilidad de los biotecnológicos incluso de lote a lote de producción.

Es por eso que la biocomparabilidad es uno de los aspectos que necesitan ser profundizados no solo en México si no también internacionalmente ya que no es posible realizar una predicción de todos los efectos de inmunogenicidad con tan solo el análisis biofísico de los biofármacos, y al ser la seguridad del paciente una

prioridad no deben permitirse interpretaciones inadecuadas de los requisitos y la evidencia que sostenga este aspecto.

9.- Conclusiones

Entre los aspectos más importantes para el registro sanitario de un medicamento están los que involucran la seguridad de los pacientes, si bien se deben cumplir todos los requisitos, los que deben tener un mayor cuidado son la caracterización fisicoquímica, actividad biológica, estudios clínicos y no clínicos y la farmacovigilancia, aunque ya se encuentran descritos, falta profundizar en su interpretación para que sean bien ejecutados.

Las decisiones de las autoridades regulatorias han sido acertadas al enunciar los requisitos indispensables para aprobar un medicamento, así como el enfoque de armonizar y adoptar las mejores prácticas regulatorias mundiales para facilitar el acceso de los medicamentos a la población, sin embargo el conocimiento para interpretar estos requisitos no ha sido suficiente, aun cuando entidades regulatorias como la mexicana han implementado la revisión de la evidencia presentada para solicitar un registro sanitario a través de comités formados por científicos los cuales analizan caso a caso.

Sin embargo estos científicos suelen tener áreas de conocimiento específicas y requieren de capacitación para la adecuada interpretación.

Aun cuando la producción de biocomparables en el mundo se torna prometedora en México no se muestra el mismo panorama, hoy en día se le ve poco futuro a la fabricación nacional debido a los altos costos de fabricación y de análisis por lo que las empresas apuestan por la importación o fabricación de otro tipo de moléculas farmacéuticas.

Al afianzarse la colaboración entre el conocimiento científico y el industrial, junto con una apropiada evaluación de las necesidades en materia de salud en México podría desembocar en la iniciativa de más empresas en emprender proyectos de producción de estos medicamentos lo que beneficiaría en un ahorro al sistema de salud y la accesibilidad de medicamentos de calidad en el país.

10.- Referencias

- ¹ Wang Jun., Chow Shein-Chung. *On the Regulatory Approval Pathway of Biosimilar Products*. Pharmaceuticals Basel, , 5(4): 353-368. Abril 2012
- ² Ronald A. Rader. Biosimilars in the Rest of the World: Developments in Lesser-Regulated Countries. *BioProcessing Journal, Trends & Developments in Bioprocess Technology*. Volumen 12, 2013-2014
- ³ Dorantes Calderón B., Montes Escalante I.M. *Medicamentos biosimilares. Controversias científicas y legales*. Farmacia Hospitalaria, 34, 29-34. 2010.
- ⁴ Domínguez A., Hurlé Gil. *Biosimilares: balance de eficacia, seguridad y coste*. Farmacia Hospitalaria, 34, 25-28. 2010
- ⁵ Islah Ahmed, Kaspar Ben, Sharma Uma. *Biosimilars: Impact of Biologic Product Life Cycle and European Experience on the Regulatory Trajectory in the United States*. Clinical Therapeutics, 34, 400-419. Febrero 2012.
- ⁶ Abbas R., Jacobs Ira A., Li EdwardC., Yin Donghua. *Considerations in the early development of similar products*. Elsevier, 00, 1-9. Enero 2015.
- ⁷ IMS Institute for Healthcare Informatics, *Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines The Role of Functioning Competitive Markets*. IMS Institute for Healthcare Informatics, USA March 2016
- ⁸ Walsh Gary *Biopharmaceutical benchmarks*, Nature Biotechnology, Nature America, Inc Volumen 32 número 10 2014
- ⁹ Ruiz S. Sulleiro E. Calvo G. *Medicamentos biotecnológicos: from dream to reality*. Farmaceuticos de atención primaria, Elsevier, octubre de 2011
- ¹⁰ Barbosa Maria D.F.S., Celis Esteban, *Inmunogenicity of protein therapeutics and the interplay between tolerance and antibody responses*, Post Screen, Elsevier 2007
- ¹¹ P. García Alonso, *Filgrastim biosimilar: desde el desarrollo al registro*, Farmacia Hospitalaria, Elsevier, 34, 2010
- ¹² Choy Edwin, Allen Jacobs Ira, *Biosimilar Safety Considerations in Clinical Practice*, Semin Oncol, Elsevier 2014

¹³ Walsh Gary, Proteins Biochemistry and Biotechnology. Wiley Blackwell, segunda edición 2014

¹⁴ Jameel Feroz, Hershenson Susan, Formulation and Process Development Strategies for Manufacturing Biopharmaceuticals 2010 John Wiley & Sons, Inc.

¹⁵ *Lineamientos del funcionamiento del comité de Moléculas Nuevas*. Publicado en el DOF el 23 de febrero de 2012.

¹⁶ *Índice de la documentación para ingreso de solicitud de registro sanitario para moléculas nuevas*. Comisión de Autorización Sanitaria. Dirección Ejecutiva de Autorización de Productos y Establecimientos.

¹⁷ *Formato de solicitud de reunión ante el subcomité de evaluación de productos biotecnológicos*. Comisión de Autorización Sanitaria. Dirección Ejecutiva de Autorización de Productos y Establecimientos.

¹⁸ Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product
[http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM397017.pdf?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery\(05/12/16\)](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM397017.pdf?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery(05/12/16))

¹⁹ Normas de Buenas Practicas Clínicas (BPC)
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073128.pdf> (28/12/16)

²⁰ Biosimilars
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm290967.htm> (01/01/17)

²¹ CFR - Code of Federal Regulations Title 21
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=601> (02/01/17)

²² Similar biotherapeutic products
http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/similar_biotherapeutic_products/en/ (25/12/16)

²³ Standardization of Biotherapeutic Products
<http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/en/> (02/01/17)

²⁴ Procedimiento general de atención de solicitudes de reunión
<http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/SEPB/Procedimiento%20de%20atenci%C3%B3n%20de%20solicitudes%20de%20reuni%C3%B3n.pdf> (26/10/16)